

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

№4

2025

МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом¹

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



Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота ліпова. Код АТХ А16А Х01. Діяча речовина: α -ліпоєва кислота, склад: 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічні властивості. Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення очного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10-20 хв. Показання. Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. Спосіб застосування та дози. Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, коштаючи щилими та запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1-4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузії. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. Діти. Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. Побічні реакції. З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: оскільки поліпшується утилізація глюкози, знижується рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку серцевої системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'яка (уртикарія висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідома: аутоімунний інсулінозний синдром. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. Діяча речовина: α -ліпоєва кислота, 50 мл розчину містить 1.2% магліюміву соль α -ліпоєвої кислоти 1167.7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). Лікарська форма. Розчин для інфузії. Фармакологічні властивості. α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10-20 хвилин. Показання. Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язі з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2-4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препарату: ліпоєвої кислоти у дозі 300-600 мг на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

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

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

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

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

2025

TOM 30, № 4

VOLUME 30, No. 4

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year

Crossref Scopus

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

Ендокринологія

2025 Том 30, №4

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

Свідоцтво про державну реєстрацію KB № 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, ідентифікатор – R30-04303

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 25.11.2025 (протокол № 12)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
 Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції DK № 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 25.11.2025 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.4

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4

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

Registration Certificate KB № 14099-3070 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, identifier – R30-04303

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., Skrypnik 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» (25 November, 2025, Protocol N 12)

The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles. The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.

No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

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

For printing on 25.11.2025. 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 ВІДЕЇН (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 всередину 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 "ВІДЕЇН" (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 МЕТФОРМІН ЦЕ:



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 A10B A02.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. 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!

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 291 Експресія білка щільних з'єднань ZO-1 у карциномах щитоподібної залози
Зінич П.П., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Шелковой Є.А., Болгов М.Ю.
- 296 Фетуїн-А як біомаркер гепатопротекторної дії гліфлозину у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та неалкогольним стеатогепатитом
Протас Н.М., Костицька І.О., Протас Ю.В., Легун М.О.
- 306 Ефекти впливу навчання з основ самоконтролю в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння та когнітивних порушень
Тулянцева Є.О.
- 316 Вітамін D, лептин та індекс маси тіла в дітей та підлітків при дисфункції гіпоталамуса
Маліновська Т.М., Большова О.В., Кваченюк Д.А., Спринчук Н.А., Лукашук І.В., Пахомова В.Г.
- 325 Селективне вибуття та репрезентативність у тиреоїдному когортному дослідженні: аналіз проходження тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії та хірургічного лікування пацієнтами з вузловими утвореннями щитоподібної залози
Замотаєва Г.А., Ланікура О.В., Пастер І.П.

ОГЛЯДИ

- 342 Міокіновий дисбаланс і саркопенія у хворих на цукровий діабет 2-го типу
Орленко В.Л., Прохорова Г.О., Кравчук М.Г.

APPLIED PAPERS

- 291 Expression of tight junction zonula occludens-1 protein in thyroid carcinomas
Zynych P.P., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Shelkovoy E.A., Bolgov M.Yu.
- 296 Fetuin-A as a biomarker of the hepatoprotective effect of gliflozin in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic steatohepatitis
Protas N.M., Kostitska I.O., Protas Yu.V., Lehun M.O.
- 306 Effects of self-control training in patients with type 2 diabetes based on obesity and cognitive impairments
Tuliantseva Ye.O.
- 316 Vitamin D, leptin and body mass index in children and adolescents with hypothalamic dysfunction
Malinowska T.M., Bolshova O.V., Kvachenyuk D.A., Sprynchuk N.A., Lukashuk I.V., Pakhomova V.G.
- 325 Selective attrition and representativeness in the thyroid cohort study: analysis of fine-needle aspiration biopsy and surgical treatment among patients with thyroid nodules
Zamotayeva H.A., Lapikura O.V., Pasteur I.P.

REVIEW

- 342 Myokine imbalance and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus
Orlenko V.L., Prohorova H.O., Kravchuk M.H.

Зміст / Table of contents

- 350 Роль трансформуючого фактора росту β у канцерогенезі та процесах метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних

*Кобринська Н.Я., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І.,
Шелковой Є.А., Гуда Б.Б., Комісаренко І.І.,
Ковзун О.І., Тронько М.Д.*

- 362 Низькодиференційований рак щитоподібної залози: молекулярні сигнатури, класифікація, діагностика, клінічні характеристики, лікування, прогноз

*Гуда Б.Б., Тимків А.В., Остафійчук М.В.,
Комісаренко І.І., Гамезардашвілі І.В., Юхимчук О.О.*

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 383 Підсумки, досягнення, перспективи (до 60-річчя ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»)

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Орленко В.Л.

- 395 Зміст журналу «Ендокринологія» 2025;30(1-4):1-398

- 398 Авторський покажчик журналу «Ендокринологія» 2025;30(1-4):1-398

- 350 The role of transforming growth factor beta in carcinogenesis and metastasis processes in thyroid carcinomas. A review of the literature and our own data

*Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I.,
Shelkovoy Ye.A., Guda B.B., Komisarenko I.I.,
Kovzun O.I., Tronko M.D.*

- 362 Poorly differentiated thyroid cancer: molecular signatures, classification, diagnosis, clinical characteristics, treatment, prognosis

*Guda B.B., Tymkiv A.V., Ostafiichuk M.V.,
Komisarenko I.I., Hamezardashvili I.V.,
Yukhymchuk O.O.*

ACTUAL INFORMATION

- 383 Results, achievements, prospects (on the 60th anniversary SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»)

Tronko M.D., Kovzun O.I., Orlenko V.L.

- 395 Content of the journal «Endokrynologia» 2025;30(1-4):1-398

- 398 Author's index of the journal «Endokrynologia» 2025;30(1-4):1-398

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.291

Expression of tight junction zonula occludens-1 protein in thyroid carcinomas

P.P. Zynych,
V.M. Pushkarev,
N.I. Levchuk,
E.A. Shelkovoy,
M.Yu. Bolgov

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

Abstract. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) has a decisive influence on the process of metastasis (Mts) formation. A key event of EMT is the reorganization of tight junctions (TJs). The TJ membrane is based on scaffold, adapter and signaling proteins, which include ZO-1-3 (zonula occludens) proteins. ZO proteins play an important role in inflammation, tumorigenesis, cancer progression, etc., affecting cell proliferation and motility and are considered tumor suppressors. It has been repeatedly proven that ZO proteins are diffused or lost in almost all types of inflammation, during tumor formation and Mts. **The aim** was to compare the amount of ZO-1 in the tissues and blood of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) without Mts and with Mts to the lymph nodes. **Material and methods.** Postoperative samples of tumor tissue, Mts and conditionally normal tissue were used for the studies. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes at -80 °C. The amount of ZO-1 was determined using E-EL-H1516 enzyme immunoassay kits (Elabscience, USA). The study involved patients with PTC and goiter. Group 1 included patients with PTC without Mts, group 2 – with PTC and Mts, group 3 – with goiter. **Results.** The obtained data indicate that the level of ZO-1 in the conditionally normal thyroid tissue is 2 times higher than in tumor tissue of PTC without Mts. In PTC with Mts, the amount of ZO-1 is significantly lower than in the conditionally normal thyroid tissue, both with and without Mts. In goiter tissue, the amount of ZO-1 does not differ from that in conditionally normal carcinoma tissue, but is significantly higher than in tumor tissue and Mts. The level of ZO-1 in the blood of PTC patients is significantly lower than in the blood of healthy people. The amount of ZO-1 in the blood of PTC patients with Mts is lower and significantly different from that of patients with PTC without Mts. **Conclusions.** Thus, a decrease in ZO-1 concentration in tumors and blood may be one of the markers of Mts in PTC.

Keywords: ZO-1 proteins, tight junctions, metastasis, thyroid carcinomas.

Epithelial cell plasticity, exemplified by EMT, has a crucial impact on tumorigenesis and Mts [1]. A key event in EMT processes is the reorganization of intercellular junctions, especially TJs [2].

TJs are specialized contact sites between epithelial and endothelial tissue cells that create selective semipermeable paracellular barriers, which maintain compartments of the body with different fluid

compositions. Occludin, tricellulin, and marvelD3 belong to the MARVEL family of TJ-associated proteins. Occludin and tricellulin jointly contribute to the formation of the TJ filament branch point and the maintenance of the epithelial barrier [3]. Claudins regulate the interaction between occludin, tricellulin, and marvelD3, which in turn modulate claudin oligomerization [2, 4].

Оригінальні дослідження

TJ transmembrane proteins are connected intracellularly to complexes of scaffold and adaptor proteins, which in turn are directly or indirectly linked to actomyosin and the microtubule cytoskeleton. Both scaffold, adaptor proteins, and the cytoskeleton perform architectural and regulatory functions [5, 6]. These include ZO proteins (ZO-1, ZO-2, and ZO-3), ZO-1-associated nucleic acid-binding protein (ZONAB), proteins associated with Lin Seven 1 (Pals1), multi-PDZ domain protein 1 (MUPP1), cingulin (CGN), symplekin, atypical protein kinase C, protein phosphatase 2A, Rab3b, Rab13, PTEN, 7H6, guanine nucleotide exchange factors (GEFs), and GTPase-activating proteins (GAPs), which not only provide the protein scaffold of the TJ membrane, but also influence TJ belt formation and dynamics, regulation, and repair by connecting the TJ to the cytoskeleton and its regulatory proteins. The scaffold proteins ZO-1 and ZO-2 are essential for barrier assembly, as depletion of either abolishes claudin chain assembly [2, 7].

ZO proteins are regulated mainly by the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway and cytokines, including tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 beta, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-9, interleukin-22, and interleukin-33 [8, 9].

The aim of the work was to compare the amount of ZO-1 in tissues and blood of patients with PTC without Mts and with Mts to the lymph nodes.

Material and methods

The study protocol was approved by the Institute's Ethics Committee. All patients signed informed consent for further diagnostic and scientific studies of their biomaterial.

Postoperative samples of tumor tissue, Mts, and conditionally normal (non-tumor, histologically unchanged) tissue obtained from the surgical department of the Institute's clinic were used for the studies. Blood plasma samples were also studied. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA-coated tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood collection. Control blood samples were taken from healthy individuals without thyroid diseases or other chronic diseases.

Samples were stored at -80 °C until use. The amount of ZO-1 was determined using E-EL-H1516 enzyme immunoassay kits (Elabscience, USA).

Measurements were performed at an optical wavelength of 450 nm on a Stat Fax 3200 enzyme immunoassay plate analyzer (Awareness Technology, USA). Calibration curve for calculating the concentration of ZO-1 presented in the **Fig.1**.

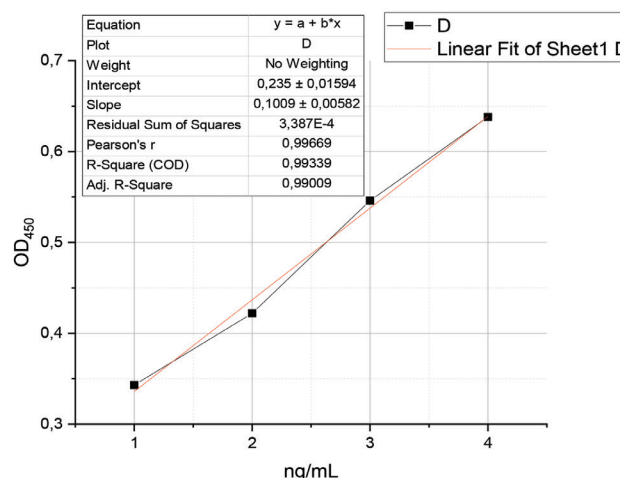


Fig. 1. Calibration curve for calculating the concentration of ZO-1 using E-EL-H1516 enzyme immunoassay kits.

Statistical analysis and data presentation were performed using Origin 2019b software. The results of the study are presented as $M \pm SE$. Student's pair t-test was used to compare data groups. Values of $p \leq 0.05$ were considered as significant.

Results and discussion

The study included patients with PTC without Mts, PTC with Mts and patients with goiter. Group 1 included 10 patients with PTC without Mts, group 2 – 14 patients with PTC and Mts, group 3 – 4 patients with goiter. The average age of the patients was 51.50 ± 0.93 years. The blood of 4 healthy individuals without chronic diseases, representative in terms of age, served as controls.

Our data indicate that the level of ZO-1 in the conditionally normal thyroid tissue is 2 times higher than in the tumor tissue of PTC without Mts (**Table 1**, groups 1 and 2), which is consistent with the data of other authors for different types of cancer [9-12]. In PTC with Mts, the amount of ZO-1 is significantly lower than in the conditionally normal thyroid tissue, both with and without Mts (**Table 1**, groups 4 and 5). In goiter tissue, the amount of ZO-1 does not differ from the conditionally normal tissue of carcinomas, but is significantly higher than in tumor tissue and Mts (**Table 1**, group 7).

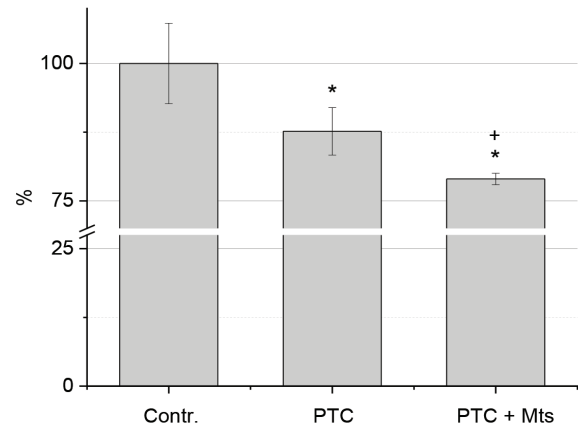
Table 1. ZO-1 concentration in normal, tumor and Mts tissues (ng/μg of protein), as well as in blood plasma (ng/mL) of patients with PTC

Groups	Tissue	n	M±SE
PTC without Mts			
1	Conditionally normal	10	0.304±0.064
2	Tumorous	10	0.152±0.027 ¹
PTC with Mts			
3	Conditionally normal	14	0.229±0.016
4	Tumorous	14	0.136±0.026 ³
5	Mts	14	0.126±0.025 ³
Goiter			
6	Conditionally normal		0.266±0.040
7	Goiter tissue	4	0.210±0.036 ^{4,5}
Blood plasma			
8	Control	4	2.01±0.15
9	PTC without Mts	5	1.76±0.09 ⁸
10	PTC with Mts	9	1.59±0.02 ^{8,9}

Note. Indices indicate significant differences from the corresponding group, $p < 0.05$.

The ZO-1 concentration in blood plasma was also determined. In the blood of patients with PTC without Mts, a decrease of ZO-1 was observed compared to blood of healthy people ($p=0.038$) (Table 1, group 9). In the blood of patients with PTC with Mts the level of ZO-1 showed a further decline and was significantly different from the indicator of patients with PTC without Mts (Table 1, group 10). The **Fig. 2** shows the percentage of ZO-1 decrease in the blood plasma of patients with PTC with and without Mts.

ZO proteins play a crucial role in embryonic development, tissue homeostasis, injury repair, inflammation, tumorigenesis, cancer progression and Mts formation. Their structural function ensures the barrier function of TJs, and the signal regulation function affects cell proliferation and motility. ZO proteins affect cell proliferation by translocating between the nucleus and the membrane, regulating cell cycle-related proteins, such as cyclin D1 and PCNA. ZO-1 mainly inhibits cell proliferation by binding to the SH3 domain of the transcription factor ZONAB. ZONAB promotes the transcription of the cell cycle-related proteins cyclin D1 and PCNA by directly binding to their promoters. In addition, ZONAB accelerates cell cycle progression by associating with cyclin-dependent kinase 4 and cyclin D1, facilitating their entry into the nucleus [9]. ZO proteins are therefore considered tumor suppressors. Although ectopic expression or knock-

**Fig. 2.** Percentage of ZO-1 decrease in the blood plasma of patients with PTC.

Note. PTC – tumor tissue, PTC + Mts – tumor tissue with Mts. * – significantly different from control samples, $p=0.04$; + – significantly different from PTC samples $p \leq 0.05$.

down of ZO-1 and ZO-2 did not affect the growth of lung cancer cells, they significantly regulated cell migration and invasion [13]. It has been repeatedly demonstrated that ZO proteins are diffused or lost in almost all types of inflammation. The reduction of ZO proteins in gastrointestinal cancer and hepatocellular carcinoma correlates with tumor progression and poor prognosis. Therapeutic interventions targeting ZO in gastrointestinal and liver cancer are being considered [14].

An important task facing endocrine surgeons is the search for specific markers of Mts [15-21]. According to our data, markers that may indicate aggressiveness and metastatic potential of the thyroid tumors are proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [15, 16], expression of a rare isoform of ribosomal kinase p70S6K – p60S6K [17], expression of ZEB1 [18], MMPs [19] and TGF-β1 in tumor tissues, plasma, and blood cells [20]. Another such marker of Mts may be ZO-1, a decrease in the concentration of which in tumor tissues and blood of patients with PTC may indicate the possibility of the Mts formation.

Conclusion

Thus, the reduction of zonula occludens-1 concentration in both tumors and blood may be one of the markers of metastasis in thyroid carcinomas. Of particular value is the clear difference of this indicator from the norm in blood plasma, which can be used for prognostic purposes in the preoperative period.

Оригінальні дослідження

References

- Yang J, Antin P, Berx G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Jun;21(6):341-352. doi:10.1038/s41580-020-0237-9.
- Citi S, Fromm M, Furuse M, González-Mariscal L, Nusrat A, Tsukita S, et al. A short guide to the tight junction. *J Cell Sci.* 2024 May 1;137(9):jcs261776. doi:10.1242/jcs.261776.
- Saito AC, Endo C, Fukazawa Y, Higashi T, Chiba H. Effects of TAMP family on the tight junction strand network and barrier function in epithelial cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2022 Nov;1517(1):234-250. doi:10.1111/nyas.14889.
- Cording J, Berg J, Käding N, Bellmann C, Tschek C, Westphal JK, et al. In tight junctions, claudins regulate the interactions between occludin, tricellulin and marvelD3, which, inversely, modulate claudin oligomerization. *J Cell Sci.* 2013 Jan 15;126(Pt 2):554-64. doi:10.1242/jcs.114306.
- Rouaud F, Sluysmans S, Flinois A, Shah J, Vasileva E, Citi S. Scaffolding proteins of vertebrate apical junctions: structure, functions and biophysics. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020 Oct 1;1862(10):183399. doi:10.1016/j.bbamem.2020.183399.
- Wibbe N, Ebnet K. Cell adhesion at the tight junctions: new aspects and new functions. *Cells.* 2023 Nov 24;12(23):2701. doi:10.3390/cells12232701.
- Otani T, Furuse M. Tight junction structure and function revisited. *Trends Cell Biol.* 2020 Oct;30(10):815-817. doi:10.1016/j.tcb.2020.08.004.
- Zhang S, Xu W, Wang H, Cao M, Li M, Zhao J, et al. Inhibition of CREB-mediated ZO-1 and activation of NF-kappaB-induced IL-6 by colonic epithelial MCT4 destroys intestinal barrier function. *Cell Prolif.* 2019 Nov;52(6):e12673. doi: 10.1111/cpr.12673.
- Yu S, He J, Xie K. Zonula occludens proteins signaling in inflammation and tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2023 Jul 24;19(12):3804-3815. doi:10.7150/ijbs.85765.
- Chang ZY, Liu HM, Leu YL, Hsu CH, Lee TY. Modulation of gut microbiota combined with upregulation of intestinal tight junction explains anti-inflammatory effect of corylin on colitis-associated cancer in mice. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28;23(5):2667. doi: 10.3390/ijms23052667.
- Yan S, Chang J, Hao X, Liu J, Tan X, Geng Z, et al. Berberine regulates short chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora. *Phyomedicine.* 2022 Jul 20;102:154217. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154217.
- Deng J, Zhao L, Yuan X, Li Y, Shi J, Zhang H, et al. Pre-administration of berberine exerts chemopreventive effects in AOM/DSS-induced colitis-associated carcinogenesis mice via modulating inflammation and intestinal microbiota. *Nutrients.* 2022 Feb 9;14(4):726. doi:10.3390/nu14040726.
- Kim HS, Lee SI, Choi YR, Kim J, Eun JW, Song KS, Jeong JY. GN-AQ-regulated ZO-1 and ZO-2 Act as tumor suppressors by modulating EMT potential and tumor-repressive microenvironment in lung cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 May 15;24(10):8801. doi:10.3390/ijms24108801.
- Ram AK, Vairappan B. Role of zonula occludens in gastrointestinal and liver cancers. *World J Clin Cases.* 2022 Apr 26;10(12):3647-3661. doi:10.12998/wjcc.v10.i12.3647.
- Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko A Ye, Taraschenko YM, Kovzun OI, et al. The expression and activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol Metab.* 2015;1(1):1002.
- Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(4):339-343. Ukrainian. doi:10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822.
- Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzhola AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of ribosomal protein kinase s6 (S6K1) isoforms in different types of papillary thyroid carcinoma. *Cytol Genet.* 2023;57(4):305-311. doi: 10.3103/S0095452723040059.
- Zinych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko MD. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(7):517-528. Ukrainian. doi:10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.
- Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, et al. Matrix Metalloproteinase 2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Endokrynologia.* 2025;30(2):119-123. doi:10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.
- Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, et al. TGF-β1 level in differentiated thyroid tumors, metastases and blood plasma. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2025;21(4):364-367. doi:10.22141/2224-0721.21.4.2025.1560.
- Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklasevics E, Gardovskis J. Can we predict differentiated thyroid cancer behavior? Role of genetic and molecular markers. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 19;57(10):1131. doi:10.3390/medicina57101131.

Abbreviations

Mts – metastasis

PTC – papillary thyroid carcinoma

TJ – tight junctions

ZO – zonula occludens

Експресія білка щільних з'єднань ZO-1 у карциномах щитоподібної залози

П.П. Зінич, В.М. Пушкарєв, Н.І. Левчук,

Є.А. Шелковой, М.Ю. Болгов

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

Резюме. Епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT) має вирішальний вплив на процес утворення метастазів. Ключовою подією EMT є реорганізація щільних з'єднань (TJ). В основі мембрани TJ містяться каркасні, адаптерні та сигнальні білки, до яких належать білки ZO-1-3 (zonula occludens). Білки ZO відіграють важливу роль у запаленні, пухлиногенезі, прогресуванні раку та ін., впливаючи на проліферацію та рухливість клітин і вважаються супресорами пухлин. Було неодноразово доведено, що білки ZO дифундують або втрачаються майже при всіх типах запалень, під час пухлиноутворення та метастазування. **Мета.** Метою роботи було порівняльне дослідження кількості ZO-1 у тканинах і крові хворих із папілярною карциномою щитоподібної залози (ПҚЩЗ) без метастазів та з метастазами в лімфовузлах.

Матеріал і методи. Для досліджень використовували післяопераційні зразки пухлинної тканини, метастазів та умовно-нормальної тканини. Кров отримували стандартною венепункцією і зберігали в пробірках з EDTA при -80 °C. Кількість ZO-1 визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу E-EL-H1516 (Elabscience, США). У дослідженні брали участь хворі з ПҚЩЗ та з зобом. До 1 групи увійшли хворі з ПҚЩЗ і без метастазів, у 2 групу – із ПҚЩЗ і метастазами, у 3 групу – із зобом. **Результати.** Отримані дані свідчать, що рівень ZO-1 в умовно-нормальній тканині ЩЗ був

у 2 рази вищим, ніж у пухлинній тканині ПКЩЗ без метастазів. У ПКЩЗ із метастазами кількість ZO-1 суттєво нижча, ніж в умовно-нормальній тканині ЩЗ, як із метастазами, так і без них. У зобній тканині кількість ZO-1 не відрізняється від умовно-нормальної тканини карцином, але помітно вища, ніж у пухлинній тканині та метастазах. Рівень ZO-1 у крові хворих на ПКЩЗ був суттєво нижчим, ніж у крові здорових людей. Кількість ZO-1 у крові хворих на ПКЩЗ з метастазами була нижчою та вірогідно відрізняється від показника хворих на ПКЩЗ без метастазів. **Висновок.** Таким чином, зниження концентрації ZO-1 в пухлинах і крові може бути одним із маркерів метастазування в ПКЩЗ.

Ключові слова: карциноми щитоподібної залози, білки ZO-1, щільні з'єднання, метастази.

For citation: Zynych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Shelkovoy EA, Bolgov MYu. Expression of tight junction zonula occludens-1 protein in thyroid carcinomas. *Endokrynologia*. 2025;30(4):291-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.291.

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

Information about the authors: Zynych Petro Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8890-4343; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Shelkovoy Yevhen Anatoliyovych, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, Ultrasound Diagnostic Doctor, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Bolgov Mychailo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Personal contribution: Zynych P.P., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Shelkovoy E.A. – investigation, literature and data analysis, text writing; Bolgov M.Yu. – editing.

Funding: the study was carried out within the budget 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 August 11, 2025; revised September 22, 2025; accepted November 25, 2025; published December 30, 2025.

Для цитування: Зінич ПП, Пушкарєв ВМ, Левчук НІ, Шелковой ЄА, Болгов МЮ. Експресія білка щільних з'єднань ZO-1 у карциномах щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2025;30(4):291-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.291.

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

Відомості про авторів: Зінич Петро Петрович, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0001-8890-4343; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Шелковой Євген Анатолійович, молодш. наук. співроб. відділу репродуктивної ендокринології, лікар ультразвукової діагностики, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Особистий внесок: Зінич П.П., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Шелковой Є.А. – дослідження, аналіз літератури та даних, написання тексту; Болгов М.Ю. – редагування.

Фінансування: дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування науково-дослідної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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

Стаття: надійшла до редакції 11.08.2025 р.; перероблена 22.09.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

Fetuin-A as a biomarker of the hepatoprotective effect of gliflozin in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic steatohepatitis

N.M. Protas^{1,2},
I.O. Kostitska²,
Yu.V. Protas¹,
M.O. Lehun^{1,3}

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Communal Non-commercial Enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council», Ivano-Frankivsk, Ukraine

³Nowy Dwor Mazowiecki Medical Center, Nowy Dwor Mazowiecki, Poland

Abstract. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with type 2 diabetes (T2D) remains one of the leading medical and social problems of a modern time due to the increased risk of developing steatogenic liver cirrhosis and macrovascular complications. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease worsens the course of T2D and forms a continuum of pathogenetic disorders. Modern therapeutic strategies require the introduction of biomarkers that reflect the effectiveness of treatment and help to evaluate alternative mechanisms of pharmacological effect of hypoglycemic drugs. **The aim** is to determine the level of fetuin-A as a marker of hepatoprotective efficacy of a 12-week course of therapy with sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in individuals with T2D and NASH. **Material and methods.** The study included 48 patients with T2D and NASH, who were divided into four groups according to their therapeutic strategy: Group I (n=12) received basic drug therapy (BDT): metformin 2000 mg/day, α -lipoic acid 600 mg/day, rosuvastatin 10 mg/day; Group II (n=12) – BDT in combination with insulin therapy; Group III (n=12) received BDT in combination with 10 mg/day dapagliflozin (DAPA); Group IV (n=12) received BDT in combination with 10-25 mg/day empagliflozin (EMPA). The study lasted 12 weeks. **Results.** After 12 weeks of treatment, the most pronounced hepatoprotective effect was observed in patients of groups III and IV who received gliflozins as part of BDT. Mediation analysis showed that when insulin therapy was used, the reduction in fetuin-A levels was almost entirely due to improved glycemic control through glycated hemoglobin (HbA1c) (ACME=-0.10; 95% CI -0.22; -0.01), while the direct hepatocentric effect was minimal. SGLT2i in groups III and IV of the study enhanced the reduction in fetuin-A content, both indirectly through HbA1c (ACME = -0.23 and -0.20) and directly (ADE -0.32 and -0.30; both $p<0.01$), with about 40% of the effect explained by the glycemic mechanism and the rest by direct hepatoprotective properties. **Conclusions.** Assessment of fetuin-A level as an early biomarker of the hepatoprotective effect of gliflozins allows to improve personalized NASH therapy in patients with T2D. Timely prescription of SGLT2i (DAPA 10 mg/day or EMPA 10-25 mg/day) as part of BDT is an effective, pathogenetically justified treatment algorithm with pronounced hepatoprotective properties.

Keywords: type 2 diabetes, insulin resistance, non-alcoholic steatohepatitis, fetuin-A, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin.

Metabolic diseases are considered a non-communicable pandemic of our time, among which diabetes mellitus and metabolic-associated steatohepatitis (MASH) cause the greatest medical and social burden [1-4]. In patients with T2D, NASH occurs much more often than in the general population and is associated with a more severe course [5, 6], which necessitates the search for new therapeutic strategies and reliable markers to monitor their effectiveness. An early prognostic marker of metabolic and inflammatory disorders is fetuin-A, a glycoprotein of hepatocyte origin. Increased levels of this hepatokine are associated with insulin resistance (IR), obesity, systemic inflammation, progression of NASH, and a high risk of cardiovascular complications. [7-11]. The study of the dynamics of fetuin-A allows us to consider it as an early laboratory marker for assessing the severity of liver steatosis and fibrosis, as well as in patients with comorbid metabolic disorders. Currently, there are no specifically approved drugs for the treatment of NASH in patients with T2D, which emphasizes the importance of studying the hepatocentric and pleiotropic effects of hypoglycemic agents. SGLT2i (gliflozins) attract special attention, which, in addition to improving glycemic control, demonstrate hepatoprotective properties: they reduce signs of hepatic IR, steatosis, and liver inflammation, prevent the progression of fibrosis, and have a positive effect on metabolic parameters [12-16]. At the same time, the available data on the impact of gliflozins (DAPA and EMPA) on the level of fetuin-A remains insufficient, which underscores the relevance of the study and opens up prospects for investigating their hepatoprotective properties.

The lack of uniform international recommendations for drug therapy of NASH emphasizes the need to improve patient-centered treatment algorithms for people with T2D, aiming to reduce the risk of progression of the metabolic continuum and improve clinical prognosis.

Therefore, our study aimed to assess the level and dynamics of fetuin – A as a marker of hepatoprotective efficacy of a 12-week course of therapy SGLT2i in people with T2D and NASH.

Material and methods

After obtaining written informed consent, 48 patients with T2D and NASH were included in the study (mean age – 53.00 ± 9.54 years; metabolic age – 69.65 ± 7.45 years; duration of T2D – $8.10 \pm$

± 4.45 years), among whom 75% were men. Patients underwent a 12-week course of treatment on the basis of the Endocrinological and Outpatient Departments of the Communal Non-commercial Enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council».

All stages of the study were performed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and current national and international regulatory legal acts in the field of bioethics and were approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (protocol No. 139/23 dated 11/16/2023).

Basic clinical and laboratory characteristics of patients included anthropometric indicators, carbohydrate and lipid profile, level of fetuin-A, and instrumental parameters of NASH are presented in **Table 1**.

Inclusion criteria:

- patients aged 18 to 80 years;
- confirmed diagnosis of T2D;
- confirmed diagnosis of NASH;
- HbA_{1c} level $\leq 11.0\%$;
- stable monotherapy with metformin at a daily dose of 2000 mg for at least three months prior to inclusion.

Exclusion criteria:

- age over 80 years;
- type 1 diabetes;
- ketoacidosis of any origin;
- alcohol consumption ≥ 14 servings/week in men and ≥ 7 servings/week in women;
- acute viral hepatitis;
- alternative forms of liver diseases: chronic viral hepatitis, drug-induced hepatitis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, hepatocellular carcinoma, idiopathic hemochromatosis, Konovalov-Wilson disease;
- acute cerebrovascular disorders;
- hypertrophic, dilated and restrictive cardiomyopathy;
- oncological diseases;
- terminal stages of chronic kidney disease and heart failure;
- hematological diseases;
- pregnancy or lactation;
- existing contraindications to the use of the study drugs
- incapacity or limited capacity, alcohol or drug addiction;
- history of bariatric surgery.

Оригінальні дослідження

Table 1. Basic clinical and laboratory characteristics of the studied patients with T2D and NASH based on gender

Parameters	Enrolled patients			P value
	All patients (n=48)	Male (n=36)	Female (n=12)	
Demographic data				
Age, years	53.00±9.54	52.36±9.16	54.92±10.77	0.471
Metabolic age, years	69.65±7.45	69.44±7.16	70.25±8.59	0.773
Duration of type 2 DM, years	8.10±4.45	7.96±4.05	8.50±5.66	0.765
Anthropometric data				
BMI, kg/m ²	33.57±3.74	32.51±3.17	36.78±3.59	0.002
VAI	3.76±1.83	3.34±1.58	5.02±2.03	0.019
WC, cm	111.17±5.92	111.44±6.19	110.33±5.18	0.547
TBF, %	39.15±7.30	36.51±5.30	47.07±6.86	0.000
VBF, units	36.26±6.92	34.12±5.54	42.66±6.87	0.001
Body mass profile:				
Obesity	8 (16.7%)	8 (22.2%)	0 (0.0%)	0.180
Class I	25 (52.1%)	21 (58.3%)	4 (33.3%)	0.243
Class II	13 (27.1%)	7 (19.4%)	6 (50.0%)	0.091
Class III	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0.095
Biochemistry				
HbA _{1c} , %	9.27±1.39	9.22±1.39	9.40±1.45	0.705
FSG, mmol/L	9.29±2.14	8.88±2.13	10.50±1.72	0.014
HOMA-IR	3.87±1.16	3.70±1.03	4.39±1.40	0.140
FetA, ng/mL	19.93±2.90	19.98±3.08	19.77±2.40	0.814
Lipid profile				
FPG, mmol/L	6.00±0.84	5.93±0.81	6.20±0.95	0.387
TG mmol/L	2.43±0.74	2.38±0.78	2.58±0.64	0.373
HDL-C, mmol/L	1.24±0.19	1.24±0.20	1.24±0.19	0.959
LDL-C, mmol/L	3.67±0.87	3.70±0.78	3.60±1.13	0.794
VLDL-C, mmol/L	1.35±0.91	1.25±0.86	1.65±1.00	0.226
AC	3.93±0.91	3.87±0.90	4.08±0.95	0.509
Laboratory and instrumental parameters of NASH				
De Ritis coefficient (ALT/AST)	1.01±0.13	1.04±0.13	0.92±0.11	0.005
FIB-4 index	2.47±0.55	2.39±0.52	2.69±0.61	0.145
APRI	1.13±0.28	1.12±0.28	1.16±0.31	0.657
HEPAmet	0.50±0.16	0.47±0.13	0.61±0.20	0.037
Stage of liver fibrosis according to METAVIR scale based on SWE, kPa				
F2 (7.0-9.5 kPa)	5 (10.4%)	4 (11.1%)	1 (8.3%)	1.000
F3 (9.5-12.5 kPa)	43 (89.6%)	32 (88.9%)	11 (91.7%)	1.000

Note. AC – atherogenicity coefficient; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; APRI – AST to platelet ratio index; BMI – body mass index; FIB-4 index – liver fibrosis index-4; FSG – fasting serum glucose; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; HEPAmet – validated liver fibrosis severity assessment system; HOMA-IR – homeostatic model of insulin resistance; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; METAVIR – liver stiffness assessment scale according to shear wave elastography results; SWE – shear wave elastography; TBF – total fat content; TCH – total cholesterol; TG – triglycerides; VAI – visceral adiposity index; VBF – visceral fat content; VLDL-C – very low-density lipoprotein cholesterol; WC – waist circumference.

Diagnostic criteria. The diagnosis of T2D was established if one of the following criteria was present: HbA_{1c} level $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol); two consecutive fasting capillary blood glucose (FBG) determinations ≥ 7.0 mmol/L with an interval of more than half a year; confirmed diagnosis of T2D

in the medical records in combination with the fact of constant intake of hypoglycemic drugs [17].

The diagnosis of NASH was established in accordance with the provisions of the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated 06.11.2014, and

guideline 01114 «Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH)» (last update – 12.04.2015). Additionally, international recommendations for the diagnosis and treatment of NAFLD were taken into account, in particular the guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2023), the European Association for the Study of Liver Diseases (EASL), the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Association for the Study of Obesity (EASO, 2023) [18].

To achieve study goal four study groups were formed based on therapeutic strategy: Group I (n=12) received basic drug therapy (BMT): metformin 2000 mg/day, α -lipoic acid 600 mg/day, rosuvastatin 10 mg/day; Group II (n=12) – BMT in combination with insulin therapy; Group III (n=12) – BMT in combination with 10 mg/day DAPA; Group IV (n=12) – BMT together with the use of 10-25 mg/day EMPA.

The effectiveness of the 12-week course of therapy was assessed by the dynamics of clinical, biochemical and instrumental parameters with subsequent determination of specific indicators of non-invasive indices of liver steatosis and fibrosis: hepatic steatosis index (HSI), fibrosis index FIB-4 (Fibrosis-4), APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index), validated liver fibrosis severity assessment system [19-21].

According to standard methods, patients underwent a clinical examination with determination of anthropometric indicators (height, body weight, waist and hip circumference), assessment of body composition (total fat content, visceral fat (VF), fat-free mass (FFM), bone and muscle mass), as well as calculation of visceral adiposity index. The body composition monitor Tanita BC-601 (Japan), which works by the bioimpedance measurement method with additional determination of metabolic age, was used for the analysis.

Carbohydrate metabolism indicators (HbA_1C , fasting capillary blood glucose (FCG) level, insulin concentration in blood plasma) and lipid spectrum parameters were studied: total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very-low-density lipoprotein cholesterol, as well as the atherogenic index plasma (AIP).

In this study we used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine the level of

fetuin-A (α -2-HS glycoprotein (AHSG)) in blood serum, according to the instructions attached to the MyBioSource, Inc. (San Diego, USA) reagent kit.

In addition, shear wave elastography of the liver was performed on an expert-class LOGIQ S8 ultrasound scanner (General Electric, USA). The assessment of liver tissue stiffness was interpreted according to the liver stiffness assessment scale according to shear wave elastography results (METAVIR scale) (kPa): 2.5-6.0 kPa – no fibrosis (F0); 6.0-7.0 kPa – mild fibrosis (F1); 7.0-9.5 kPa – moderate fibrosis (F2); 9.5-12.5 kPa – severe fibrosis (F3); ≥ 12.5 kPa – cirrhosis (F4) [22].

Statistical data analysis was performed in Python 3.11 using Scipy.stats, Numpy, Statsmodels libraries. Normality of distribution was checked by the Shapiro-Wilk test; in case of deviation ($p < 0.05$), nonparametric tests (Mann-Whitney, Wilcoxon, Kruskal-Wallis) were used. Qualitative variables were assessed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Logistic models, according to the Baron-Kenny method, were used for regression and mediation analysis. Statistical significance was accepted at the $p < 0.05$ level.

Results and discussion

At the initial stage of the study, a regression-correlation analysis of the relationship between the level of fetuin-A and clinical, biochemical and instrumental parameters of NASH in patients with T2D was performed. A statistically significant positive correlation was established between the content of fetuin-A with the level of HbA_1C ($R=0.568$; $p < 0.001$), indicators of hepatic transaminases: aspartate aminotransferase ($R=0.368$; $p=0.010$) and alanine aminotransferase ($R=0.369$; $p=0.010$), as well as with indicators of liver stiffness according to the ZHEG data ($R=0.396$; $p=0.005$) and the METAVIR scale ($R=0.308$; $p=0.033$). For other anthropometric, laboratory and instrumental characteristics of NASH, no significant correlations were found ($p > 0.05$) (Table 2).

Experimental and clinical studies confirm a close relationship between NASH and the level of fetuin-A [9, 10, 23]. In particular, a recently published retrospective study demonstrated that in patients with NASH, an increase in the concentration of fetuin-A in the blood serum reflects an inflammatory response or cellular stress, causing excessive release

Оригінальні дослідження

Table 2. Regression-correlation analysis of the relationship between fetuin-A and clinical and biochemical parameters in patients with T2D and NASH at baseline (n=48)

Parameters	R	P value
Age, years	-0.111	0.452
Metabolic age, years	-0.246	0.092
Type 2 DM, years	0.023	0.879
Weight, kg	-0.147	0.320
BMI, kg/m ²	-0.056	0.706
IBO	-0.127	0.391
WC, cm	-0.130	0.380
TC, cm	-0.077	0.603
BFP, %	0.060	0.687
VFP, units	-0.011	0.942
HbA _{1c} , %	0.568	<0.001*
FSG, mmol/L	-0.062	0.677
HOMA-IR	-0.036	0.809
TCH, mmol/L	0.196	0.181
TG, mmol/L	-0.087	0.558
LDL-C, mmol/L	0.230	0.115
VLDL-C, mmol/L	0.115	0.436
HDL-C, mmol/L	0.029	0.847
AIP	-0.060	0.686
AST, IU/L	0.368	0.010*
ALT, IU/L	0.369	0.010*
FIB-4	-0.039	0.794
APRI	0.183	0.213
HSI	-0.010	0.947
SWE of liver, kPa	0.396	0.005*
METAVIR scale	0.308	0.033*

Note. See table 1; * $p < 0.05$; AIP - atherogenic plasma index; TC - thigh circumference.

of this glycoprotein by damaged hepatocytes [24]. It should be emphasized that, given the literature data [7, 11] and the results of multivariate regression analysis (**Table 3, Figure**), it is justified to

Table 3. Multivariate regression analysis of the influence of clinical and biochemical parameters on fetuin-A in patients with T2D and NASH (n=48)

Parameters	β	95% CI	P value
HbA _{1c} , %	0.458	0.261-0.655	0.000
AST, IU/l	0.609	0.153-1.066	0.010
ALT, IU/l	0.481	0.121-0.840	0.010
SWE of liver, kPa	0.247	0.077-0.417	0.005
METAVIR scale	0.331	0.028-0.635	0.033

consider fetuin-A a potential predictor of the development and progression of NASH in patients with T2D.

At the present stage, the dynamics of fetuin-A level in response to hypoglycemic therapy are actively studied.

Table 4 shows changes in fetuin-A level in the studied patients. At the beginning of the observation, the average values of this indicator were similar in all groups: BMT – 20.10 [17.90-23.02] ng/mL, addition to BMT: insulin therapy – 19.65 [18.38-20.75] ng/mL; EMPA – 20.45 [18.57-21.35] ng/mL and DAPA – 19.85 [18.43-21.38] ng/mL, no statistically significant differences between them were found ($p=0.96$).

To assess the effectiveness of therapy, after 12 weeks of treatment, fetuin-A level in group I of the studied individuals remained practically unchanged (19.55 [17.58-22.62] ng/mL, Δ –1.83%; $p=0.360$). The addition of insulin therapy was accompanied by a tendency to decrease (18.30 [17.08-19.35] ng/mL, Δ –6.85%; $p=0.070$), which did not reach statistical significance. In contrast, the use of SGLT2i had a pronounced effect: in group III patients receiving EMPA, fetuin-A level decreased to

Table 4. Serum fetuin-A levels in study groups (median, 25-75 percentile)

Fetuin-A serum levels	Study groups				p-value
	I (n=12)	II (n=12)	III (n=12)	IV (n=12)	
Before treatment	20.10 [17.90-23.02]	19.65 [18.38-20.75]	20.45 [18.57-21.35]	19.85 [18.43-21.38]	0.96
12 weeks of treatment	19.55 [17.58-22.62]	18.30 [17.08-19.35]	14.55 [12.78-15.22]	14.15 [13.07-15.00]	<0.001
Δ %;	-1.83%;	-6.85%;	-29.94%;	-29.47%;	-
p before vs after treatment	0.360	0.070	0.002	0.002	-
Post-hoc comparison after treatment					
I vs II	I vs III	I vs IV	II vs III	II vs IV	III vs IV
>0.05	0.006	0.004	< 0.001	< 0.001	>0.05

Note. 4% – percentage change in fetuin-A levels after treatment.

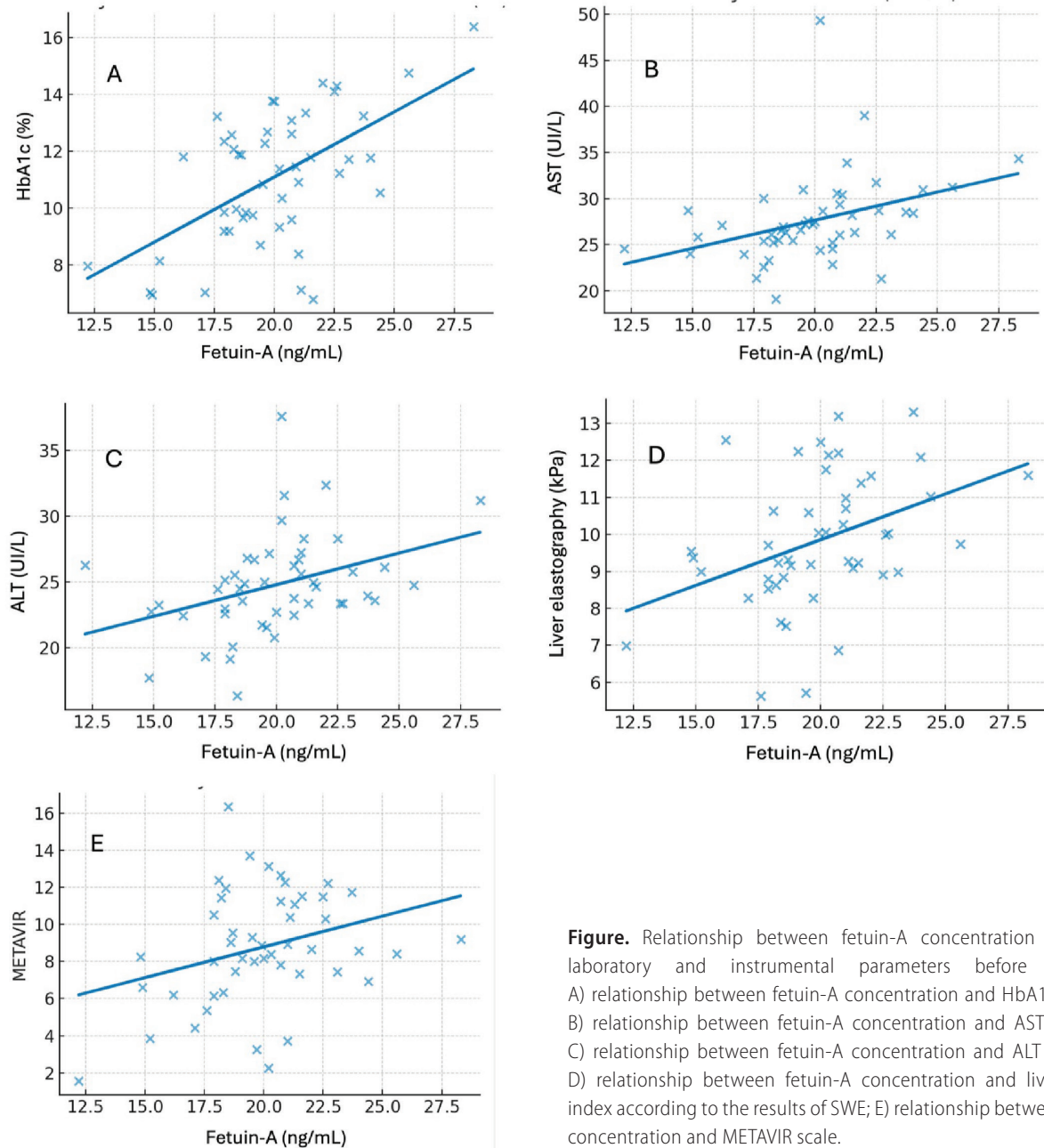


Figure. Relationship between fetuin-A concentration and some laboratory and instrumental parameters before treatment: A) relationship between fetuin-A concentration and HbA1C, level, %; B) relationship between fetuin-A concentration and AST level, IU/l; C) relationship between fetuin-A concentration and ALT level, IU/L; D) relationship between fetuin-A concentration and liver stiffness index according to the results of SWE; E) relationship between fetuin-A concentration and METAVIR scale.

14.55 [12.78-15.22] ng/mL (Δ -29.94%; $p=0.002$), and in group IV – to 14.15 [13.07-15.00] ng/mL (Δ -29.47%; $p=0.002$). The overall intergroup difference after treatment was highly significant ($p<0.001$).

No statistically significant differences were found between BMT and in combination with insulin therapy ($p>0.05$). At the same time, both EMPA and DAPA demonstrated a significantly better effect compared to BMT ($p=0.006$ and $p=0.004$, respectively) and insulin therapy (both $p<0.001$). These two SGLT2i didn't differ significantly

between themselves ($p>0.05$). The obtained data are consistent with the results of most scientific observations. The positive effect of biguanides on reducing the concentration of this hepatokine in patients with fatty liver disease has been proven [25]. At the same time, no statistically significant differences in fetuin-A level between individuals with T2D receiving oral hypoglycemic therapy and those being on insulin therapy were found [26]. The results of modern studies indicate the promising effect of SGLT2i, which contribute to the improvement of lipid metabolism and the reduction in

Оригінальні дослідження

Table 5. Efficacy of treatment algorithms studied in patients with T2D and NASH

Study groups	a	b	ACME	95% CI ACME	ADE	Total effect	Mediation proportion
II vs I	-0.35	0.28	-0.10	-0.22; -0.01	-0.15	-0.25	0.40
III vs I	-0.90	0.26	-0.23	-0.42; -0.07	-0.32	-0.55	0.42
IV vs I	-0.85	0.24	-0.20	-0.38; -0.05	-0.30	-0.50	0.40
III vs II	-0.55	0.23	-0.13	-0.28; 0.01	-0.19	-0.32	0.41
IV vs II	-0.50	0.22	-0.11	-0.25; 0.00	-0.17	-0.28	0.39
III vs IV	0.05	0.21	0.01	-0.08; 0.10	0.02	0.03	–

Note. a – coefficient a of the treatment effect on $\Delta\text{HbA}_{1\text{C}}$; ACME – average causal mediation effect; ADE – average direct effect; b – coefficient b of the treatment-adjusted $\Delta\text{HbA}_{1\text{C}}$ effect on $\Delta\text{Fetuin-A}$.

fetuin-A levels, which has been confirmed both in experimental models and in clinical trials [13, 15, 27, 28].

To assess the indirect effect of therapy on fetuin-A levels through changes in $\text{HbA}_{1\text{C}}$, the Baron–Kenny approach with regression models was used. The indirect effect (ACME, average causal mediation effect) was calculated as the product of the coefficients a (treatment effect on $\Delta\text{HbA}_{1\text{C}}$) and b (treatment-adjusted effect of $\Delta\text{HbA}_{1\text{C}}$ on $\Delta\text{Fetuin-A}$). Due to the asymmetric distribution of the product of the coefficients, the reliability of ACME was assessed by the bootstrapping method (5000 resamples). The indirect effect was considered statistically significant if the 95% confidence interval did not include zero. Direct (ADE, average direct effect) and total (Total) effects were determined using t-tests with robust standard errors (HC3). For interpretation the mediation proportion (ACME/Total) was also presented.

The results of the mediation analysis indicate that the decrease in fetuin-A concentration under the influence of the proposed treatment algorithms is mainly associated with improved glycemic control, however, the role of this mechanism differed depending on the choice of hypoglycemic drugs.

In comparing the BMT treatment complex and the addition of insulin therapy (group II) with the control group (group I), a statistically significant mediated glucose-centric effect through $\text{HbA}_{1\text{C}}$ was established (ACME=-0.10; 95% CI: -0.22 – -0.01), while the direct effect, probably related to hepatoprotective properties (ADE=-0.15; p=0.04), was relatively weak. The obtained data indicate that the effect of insulin therapy on reducing fetuin-A level is mainly due to improved glycemic control.

The use of SGLT2i in groups III (DAPA) and IV (EMPA) was accompanied by a pronounced decrease in fetuin-A level both indirectly through $\text{HbA}_{1\text{C}}$ (ACME for group III vs group I = -0.23; 95% CI: -0.42 – -0.07; for group IV vs group I = -0.20; 95% CI: -0.38 – -0.05), and directly (ADE= -0.32 and -0.30, respectively; both p < 0.01). The overall effect of gliflosins was -0.55 and -0.50, of which almost 40% was due to an improvement in the glycemic profile, while approximately 60% was due to hepatocentric mechanisms, probably related to the regulation of hepatic steatosis, reduction of inflammation and insulin resistance.

Direct comparison of treatment algorithms with the addition of SGLT2i to BMT and BMT in combination with insulin therapy (study groups: III vs II and IV vs II) revealed both indirect (ACME= -0.13; -0.11) and direct hepatoprotective effects (ADE= -0.19; -0.17). In the available sample, the confidence intervals partially included zero, indicating a trend towards the superiority of gliflosins over insulin therapy without statistical significance.

Comparison of BMT combined with DAPA (group III) and EMPA (group IV) didn't demonstrate significant differences in direct (ADE=0.02; p=0.72) or indirect metabolic effects (ACME=0.01; 95% CI: -0.08, 0.10) on reducing fetuin-A levels, confirming their equivalence (Table 5).

Thus, the results of the mediation analysis confirmed that insulin therapy reduces fetuin-A level mainly due to improved $\text{HbA}_{1\text{C}}$, while gliflozins implement a combined effect: about 40% of the effect is due to glucose-centric mechanisms, and a larger proportion (~60%) - to the hepatoprotective effect. No statistically significant differences were observed between DAPA and EMPA, which confirms the presence of a class effect.

Conclusions

Evaluation of fetuin-A level as an early biomarker allows predicting the hepatoprotective effect of gliflozins and optimizing personalized nonalcoholic steatohepatitis therapy in patients with type 2 diabetes. Timely administration of inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 (dapagliflozin 10 mg/day or empagliflozin 10-25 mg/day) as part of basic drug therapy is an effective and pathogenetically justified treatment algorithm with pronounced hepatoprotective properties.

Future research perspective will be focused on studying the multifaceted metabolic properties of gliflozins and confirming their class-specific hepatocentric effect, while simultaneously assessing the dynamics of fetuin-A as an early biomarker of the effectiveness of hypoglycemic therapy. Such studies require large-scale clinical and experimental work and open up new opportunities for optimizing NASH treatment algorithms in patients with and without T2D.

References

- Lu FB, Zheng KI, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;35(12):2041-50. doi: 10.1111/jgh.15156.
- Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owringi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Oct;22(10):1999-2010. e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.006.
- Souza M, Diaz I, Al-Sharif L. Liver and cardiovascular outcomes in lean non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis of about 1 million individuals. *Hepatol Int*. 2024 Oct;18(5):1396-415. doi: 10.1007/s12072-024-10716-z.
- Pennisi G, Infantino G, Celsa C, Di Maria G, Enea M, Vaccaro M, et al. Clinical outcomes of MAFLD versus NAFLD: A meta-analysis of observational studies. *Liver Int*. 2024 Nov;44(11):2939-49. doi: 10.1111/liv.16075.
- Kosmalski M, Śliwińska A, Drzewoski J. Non-alcoholic fatty liver disease or type 2 diabetes mellitus-The chicken or the egg dilemma. *Biomedicines*. 2023 Apr 4;11(4):1097. doi: 10.3390/biomedicines11041097.
- Shinde S, Nelson DR, Mitroiu J, Heaton PC, Hincapie AL, Brouwers B. The roles of type 2 diabetes and obesity in disease activity and progression of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Med Res Opin*. 2024 Jan;40(1):59-68. doi: 10.1080/03007995.2023.2279676.
- Pan X, Kaminga AC, Chen J, Luo M, Luo J. Fetuin-A and fetuin-B in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 15;17(8):2735. doi: 10.3390/ijerph17082735.
- Chekol Abebe E, Tilahun Muche Z, Behaile T/Mariam A, Mengie Ayele T, Mekonnen Agidew M, Teshome Azezew M, et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: a review. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Jul 18;10:945287. doi: 10.3389/fcell.2022.945287.
- Fadieienko GD, Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Nikiforova YV, Kurinna OG. Pathogenetic role of fetuin-A in formation of metabolic disorders and systemic inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Modern Gastroenterology*. 2022;(5-6):5-11. Ukrainian. doi: 10.30978/MG-2022-5-5.
- Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Fadieienko GD. Regulation of metabolic homeostasis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the role of fetuin-A. Literature review. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2023;(1):64-71. Ukrainian. doi: 10.30978/UTJ2023-1-64.
- Cano-Contreras AD, Francisco MDR, Vargas-Basurto JL, González-Gómez KD, Vivanco-Cid H, Hernández-Flores KG, et al. Hepatokine and proinflammatory cytokine profile in patients with carotid atherosclerosis and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Biomedicines*. 2025 Apr 16;13(4):978. doi: 10.3390/biomedicines13040978.
- Lombardi R, Mantovani A, Cespiati A, Francione P, Maffi G, Del Zanna E, et al. Evolution of liver fibrosis in diabetic patients with NAFLD in a follow-up study: hepatoprotective effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Dig Liver Dis*. 2024;56(4):551-8. doi: 10.1016/j.dld.2023.09.023.
- Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):2122. doi: 10.1038/s41598-024-52603-5.
- Protas NM, Kostitska IO, Bielinskiy MV. Hepatocentric approach to achieving compensation of diabetes mellitus in people with non-alcoholic steatohepatitis. *International Journal of Endocrinology*. 2024;20(5):375-82. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1423.
- Procyk G, Jaworski J, Gąsecka A, Filipiak KJ, Borovac JA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease - A new indication for sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Adv Med Sci*. 2024 Sep;69(2):407-15. doi: 10.1016/j.advms.2024.09.001.
- Tsujiaki M, Takamura T, Takagi H, Nakahara S, Suwa M, Itoh H, et al. Treatment resistant patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: long-term follow-up prospective study. *JMA J*. 2025 Apr 28;8(2):540-51. doi: 10.31662/jmaj.2024-0371.
- Ministry of health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and specialized care: «Type 2 diabetes mellitus in adults», order of the Ministry of health of Ukraine #1300. [Accessed 24 July, 2024]. Available from: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):1797-835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
- Shrestha A, Pradhananga S. Holistic approach in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2022 Jul;12(Suppl 1):S51-8. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1359.
- Castera L, Friedrich-Rust M, Lomboa R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1264-81.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
- Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and validation of hepamet fibrosis scoring system-A simple, noninvasive test to identify patients with nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):216-25.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.051.
- Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015 May;41(5):1161-79. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007.
- Sardana O, Goyal R, Bedi O. Molecular and pathobiological involvement of fetuin-A in the pathogenesis of NAFLD. *Inflammopharmacology*. 2021 Aug;29(4):1061-74. doi: 10.1007/s10787-021-00837-4.
- Elhoseeny MM, Abdulaziz BA, Mohamed MA, Elsharaby RM, Rashad GM, Othman AAA. Fetuin-A: a relevant novel serum biomarker for non-invasive diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a retrospective case-

Оригінальні дослідження

- control study. BMC Gastroenterol. 2024 Jul 18;24(1):226. doi: 10.1186/s12876-024-03310-y.
25. Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A, Gladhaug IP, Loberg EM, Haaland T, et al. Fetuin-A in nonalcoholic fatty liver disease: *in vivo* and *in vitro* studies. Eur J Endocrinol. 2012 Mar;166(3):503-10. doi: 10.1530/EJE-11-0864.
 26. Ürün M, Ürün YY, Sahip B, Şentosun U, Yiğit N. The effects of insulin therapy on fetuin-A levels in type-2 diabetic patients. Med J West Black Sea. 2020;4(1):29-33. doi: 10.29058/mjwbs.2020.1.6.
 27. Hüttel M, Markova I, Miklankova D, Zapletalova I, Poruba M, Haluzik M, et al. In a prediabetic model, empagliflozin improves hepatic lipid metabolism independently of obesity and before onset of hyperglycemia. Int J Mol Sci. 2021 Oct 26;22(21):11513. doi: 10.3390/ijms222111513.
 28. Lin J, Huang Y, Xu B, Gu X, Huang J, Sun J, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ. 2025 Jun 4;389:e083735. doi: 10.1136/bmj-2024-083735.

List of abbreviations

DAPA – dapagliflozin

EMPA – empagliflozin

HbA_{1c} – glycated hemoglobin

METAVIR – liver stiffness assessment scale according to shear wave elastography results

NASH – nonalcoholic steatohepatitis

SGLT2i – inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2

T2D – type 2 diabetes

Фетуїн-А як біомаркер гепатопротекторної дії гліфлозінів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та неалкогольним стеатогепатитом

Н.М. Протас^{1,2}, І.О. Костіцька¹, Ю.В. Протас¹,

М.О. Легун^{1,3}

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

³Новий-Двір-Мазовецький медичний центр, Новий-Двір-Мазовецький, Польська Республіка

Резюме. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) залишається однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності через підвищення ризику розвитку стеатогенного цирозу печінки та макроваскулярних ускладнень. Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки погіршує перебіг ЦД2 та формує континуум патогенетичних порушень. Сучасні терапевтичні стратегії потребують впровадження біомаркерів, які відображають ефективність лікування та допомагають оцінити альтернативні механізми фармакологічної дії цукрознижувальних лікарських засобів. **Мета** – оцінити рівень та динаміку фетуїну-А як маркера гепатопротекторної ефективності 12-тижневого курсу терапії інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) в осіб із ЦД2 та НАСГ. **Матеріал і методи.** У дослідження було включено 48 пацієнтів із ЦД2 та НАСГ, які за терапевтичною стратегією розподілені на чотири групи: група I (n=12) отримувала базову медикamentозну терапію (БМТ): метформін 2000 мг/добу, α-ліпоеву кислоту 600 мг/добу, розувастатин 10 мг/добу; група II (n=12) – БМТ у по-

єднанні з інсулінотерапією; група III (n=12) – БМТ у комбінації з 10 мг/добу дапагліфлозином (ДАПА); група IV (n=12) – БМТ разом із застосуванням 10-25 мг/добу емпагліфлозину (ЕМПА). Тривалість дослідження становила 12 тижнів. **Результати.** Через 12 тижнів лікування найвираженіший гепатопротекторний ефект спостерігався в пацієнтів груп III та IV, які отримували гліфлозини у складі БМТ. Медіаційний аналіз продемонстрував, що при застосуванні інсулінотерапії виявлено зниження рівня фетуїну-А, майже в повному обсязі зумовлене покращенням глікемічного контролю через HbA_{1c} (ACME=-0,10; 95% ДІ -0,22; -0,01), тоді як прямий гепатоцентричний ефект був мінімальним. ІНЗКТГ-2 у групах III та IV підсилювали зниження вмісту фетуїну-А, як опосередковано через HbA_{1c} (ACME = -0,23 та -0,20), так і прямим шляхом (ADE = -0,32 та -0,30; обидва p<0,01), при цьому близько 40% ефекту пояснювалося глікемічним механізмом, а решта – безпосередніми гепатопротекторними властивостями. **Висновки.** Оцінка рівня фетуїну-А як раннього біомаркера гепатопротекторного ефекту гліфлозінів дозволяє вдосконалити персоналізовану терапію НАСГ у пацієнтів із ЦД2. Своєчасне призначення ІНЗКТГ2 (ДАПА 10 мг/добу або ЕМПА 10-25 мг/добу) у складі БМТ є ефективним, патогенетично обґрунтованим алгоритмом лікування з вираженими гепатопротекторними властивостями.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, неалкогольний стеатогепатит, фетуїн-А, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, дапагліфлозин, емпагліфлозин.

For citation: Protas NM, Kostitska IO, Protas YuV, Lehun MO. Fetuin-A as a biomarker of the hepatoprotective effect of gliflozin in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic steatohepatitis. Endokrynologia. 2025;30(4):296-305. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.296.

Correspondence address: Protas Nadiia Mykhaylivna; protas_na@ifnmu.edu.ua; Ivano-Frankivsk National Medical University, Communal Non-commercial Enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council»; 91 Fedkovich St., Ivano-Frankivsk 76008, Ukraine.

Information about the authors: Protas Nadiia Mykhaylivna, Postgraduate doctor of the endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, MD, endocrinologist of endocrinology and polyclinic departments, Communal Non-commercial Enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council», ORCID: 0009-0004-3192-0413; Kostitska Iryna Oleksandrivna, MD, PhD, DMSc, Professor of endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, ORCID: 0000-0003-4319-0986; Protas Yurii Volodymyrovych, Student of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, ORCID: 0009-0009-4972-5014; Lehun Myroslav Olegovych, medical Intern of Nowy Dwor Mazowiecki Medical Center, Nowy Dwor Mazowiecki, Poland, ORCID: 0009-0002-3521-3164.

Personal contribution: Protas N.M. – analysis of the problem, concept and study design, analysis and statistical processing of the research results, writing and editing of the text, and article formatting; Kostitska I.O. – analysis of literature, data analysis, editing and consultation during the design of the article; Protas Yu.V. – data collection; Lehun M.O. – data collection.

Funding: the study was conducted as part of the research work of the department of endocrinology of Ivano-Frankivsk National Medical University on the topic: «Scientific justification and improvement of the diagnosis and treatment of endocrinopathies based on the study of priority etiopathogenetic factors and comorbid conditions», state registration number of research work 0120U105103.

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

Article: received September 23, 2025; revised November 24, 2025; accepted November 25, 2025; published December 30, 2025.

Для цитування: Протас НМ, Костіцька ІО, Протас ЮВ, Легун МО. Фетуїн-А як біомаркер гепатопротекторної дії гліфлозинів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та неалкогольним стеатогепатитом. Ендокринологія. 2025;30(4):296-305. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.296.

Адреса для листування: Протас Надія Михайлівна; protas_na@ifnmu.edu.ua; Івано-Франківський національний медичний університет, КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», вул. Федьковича, 91, Івано-Франківськ 76008, Україна.

Відомості про авторів: Протас Надія Михайлівна, аспірантка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, лікар-ендокринолог ендокринологічного та поліклінічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ORCID: 0009-0004-3192-

0413; Костіцька Ірина Олександрівна, докторка медичних наук, професорка, професорка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, ORCID: 0000-0003-4319-0986; Протас Юрій Володимирович, студент Івано-Франківського національного медичного університету, ORCID: 0009-0009-4972-5014; Легун Мирослав Олегович, лікар-стажист Новий-Двір-Мазовецького медичного центру, Новий-Двір-Мазовецький, Польська Республіка, ORCID: 0009-0002-3521-3164.

Особистий внесок: Протас Н.М. – аналіз проблеми, концепція й дизайн дослідження, аналіз та статистична обробка результатів дослідження, написання та оформлення статті; Костіцька І.О. – аналіз літератури, аналіз даних, редагування та консультації під час оформлення статті; Протас Ю.В – збір даних; Легун М.О. – збір даних.

Фінансування: дослідження проведено в рамках НДР кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету на тему: «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0120U105103).

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

Стаття: надійшла до редакції 23.09.2025 р.; перероблена 24.11.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

Ефекти впливу навчання з основ самоконтролю в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння та когнітивних порушень

Одеський національний медичний університет

Резюме. Поступове старіння населення супроводжується зростанням поширеності когнітивних порушень (КП). За даними численних досліджень пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) мають статистично вищий ризик розвитку КП порівняно зі здоровими людьми. Когнітивна дисфункція суттєво ускладнює здатність пацієнтів до самоконтролю, підвищуючи ризик гіпоглікемії та ускладнень. **Мета:** оцінити ефекти впливу навчання з основ самоконтролю в пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) на тлі ожиріння та КП. **Матеріал і методи.** Обстежено 140 пацієнтів із ЦД2 віком 25–60 років. За результатами когнітивного скринінгу з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE) і Монреальського когнітивного тесту (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) пацієнти були розподілені на підгрупи залежно від наявності КП та проходження навчання з основ самоконтролю ЦД. **Результати.** Серед обстежених пацієнтів понад 57% мали легкі або помірні КП. У підгрупах, які пройшли навчання з основ самоконтролю ЦД, спостерігалось вірогідне покращення глікемічного контролю і когнітивних функцій (КФ) (шкала MMSE $+1,03 \pm 0,16$; тест MoCA $+0,69 \pm 0,12$, $p < 0,001$) та зниження рівнів тривоги й депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS), та опитувальника депресії Бека ($p < 0,05$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) та показниками КФ за шкалою MMSE ($r = -0,25$; $p < 0,01$), а також позитивні асоціації між HbA1c та індексом маси тіла (IMT) ($r = 0,23$; $p < 0,01$), показниками тривоги/депресії (відповідно $r = 0,35$; $p < 0,001$ та $r = 0,30$; $p < 0,001$), що свідчить про часте поєднання тривожних і депресивних симптомів у пацієнтів із ЦД2. **Висновки.** Когнітивна дисфункція є частим ускладненням ЦД2, що призводить до порушення побутової активності, самоконтролю та зниження працездатності пацієнтів. Навчання з основ самоконтролю пацієнтів із ЦД2 сприяє покращенню глікемічного контролю, а також когнітивного статусу та психоемоційного стану. Освітні втручання є ефективним інструментом профілактики прогресування КП у цій категорії пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; навчання; когнітивні порушення; тривога; депресія; самоконтроль.

Поступове старіння населення і, як наслідок, зростання поширених вікових патологій, виводить порушення КФ на новий рівень серед провідних медичних та соціальних проблем [1]. Оскільки вік є сильним та незалежним фактором ризику КП та деменції, кількість пацієнтів із цими розладами зростає одночасно зі збільшенням числа осіб похилого віку.

Разом із цим, із віком зростає і кількість пацієнтів із ЦД2. Очікується, що в найближчі десятиліття кількість людей похилого віку з ЦД продовжить неухильно зростати [2]. За останніми даними IDF Diabetes Atlas (2025), у світі налічується приблизно 588,7 млн людей із ЦД, і до 2050 року ця цифра може сягнути понад 852,5 млн [3]. В Україні число пацієнтів із ЦД, віком 20-79 років становить близько 2,3 млн [3].

Наявність ЦД2 істотно підвищує ризик розвитку КП та деменції. Відомо, що пацієнти з ЦД у 1,5–3 рази частіше переходять від стадії легких когнітивних розладів до деменції, порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну [4-6]. Патофізіологія цього процесу багатofакторна і включає хронічну гіперглікемію, часті гіпоглікемії, інсулінорезистентність, мікро- та макросудинні ускладнення, нейрозапальні процеси, супутню гіпертензію, депресію тощо [7-9].

Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації, скринінг на КП у пацієнтів із ЦД2 віком від 65 років доцільно проводити при першому візиті, надалі щорічно або за наявності показів. Для цього рекомендоване використання валідованих інструментів, таких як шкала MMSE чи тест МоСА [2].

Проте останні дослідження свідчать про тенденцію до зростання частоти КП серед пацієнтів середнього віку (45–60 років), особливо в поєднанні з ЦД, що часто залишається недіагностованим через відсутність рутинного скринінгу в цій групі [10].

Когнітивна дисфункція може ускладнювати пацієнтам виконання складних завдань із самообслуговування, таких як моніторинг рівня глюкози, коригування доз інсуліну та цукрознижувальних препаратів тощо. Це також може перешкоджати їхній здатності дотримуватись режиму харчування та підвищує ризик розвитку гіпоглікемічних станів, які своєю чергою можуть додатково погіршити КФ, створюючи порочне коло патологічних змін [2,10].

Оскільки більшість пацієнтів із ЦД2 у віці від 40 до 59 років, вкрай важливо з'ясувати, чи впливає поганий контроль ЦД на КФ у цій популяції пацієнтів.

Метою нашого дослідження було оцінити ефекти впливу навчання з основ самоконтролю в пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння та КП.

Матеріал і методи

Дослідження проводилось на базі кафедри сімейної медицини, загальної практики та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке здійснювалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Відповідно до засідання Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 29 від 12.04.2021) було дозволено проведення даного дослідження.

Під час виконання наукової роботи було проаналізовано результати психометричного тестування, клініко-лабораторних обстежень та анамнестичних даних 140 пацієнтів з основним діагнозом ЦД2 на тлі ожиріння та КП.

Разом із цим дослідження проводилось за критеріями включення/виключення.

Залежно від наявності КП пацієнти були розподілені на 2 групи. І група (n=81) включала пацієнтів із легкими та помірними КП, II група (n=59) – пацієнтів без КП. У межах кожної групи пацієнти були розподілені на підгрупи залежно від статусу навчання:

- підгрупи Ia/IIa включали пацієнтів, які перебували на стандартному лікуванні без навчання з основ самоконтролю ЦД;
- підгрупи Ib/IIb – пацієнтів, які, крім стандартного лікування, проходили навчання з основ самоконтролю ЦД.

У дослідженні оцінювалися клініко-лабораторні показники, зокрема глюкоза крові натще, HbA1c, IMT, скринінгові психометричні шкала MMSE та тест МоСА, шкала HADS та опитувальник депресії Бека.

Шкала MMSE була розроблена Marshal Folstein et al. у 1975 році як інструмент для швидкої (5–10 хвилин) оцінки психічного стану госпіталізованих пацієнтів. Вона складається з

Оригінальні дослідження

низки субтестів, які дозволяють швидко й ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, стан короткочасної, довгочасної пам'яті, функцію мови, гнозису, праксису [11-13].

При обробці результатів підраховується загальна кількість балів (максимум 30 балів). На підставі результатів дослідження, проведених у ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» запропоновано диференціювати КП на легкі (27–26 балів) і помірні (25–24 бали). Оцінка менше ніж 24 бали відповідає когнітивному зниженню, що досягає ступеня деменції (від 23 до 20 балів – деменція легкого ступеня вираженості, від 19 до 11 – деменція помірного ступеня вираженості, від 10 до 0 балів – важка деменція).

Тест МоСА запропонований Nasreddine et al. у 2005 році для кількісної оцінки когнітивних змін у широкому спектрі КП. Вона демонструє вищу чутливість, порівняно зі шкалою MMSE, до зниження КФ.

Тест МоСА оцінює різні КФ: увагу та концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, оптико-просторову діяльність, концептуальне мислення, рахунок та орієнтацію. Максимально можливий результат – 30 балів. Результат 26 балів і вище розглядається як норма [14].

Опитувальник депресії Бека був розроблений Aaron T. Beck у 1961 р. Він складається з 21 твердження та варіантами відповідей від 0 до 3. Максимальний бал – 63. Сума балів від 0 до 9 свідчить про відсутність депресії, від 10 до 15 – про легку депресію (субдепресія), від 16 до 19 – про помірну депресію, від 20 до 29 балів – про депресію середньої важкості, від 30 і більше – про важку депресію [15].

Статистичний аналіз було проведено із використанням ліцензованого програмного забезпечення Microsoft Excel 2019, Statistica 23.0.0.0. Кількісні змінні описувалися за допомогою середнього значення (М) та стандартного відхилення ($\pm SD$). Динаміка показників (Δ) наведена як середнє значення та стандартна похибка середнього ($\pm SE$). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом Пірсона (r).

Результати

Як було зазначено раніше, у дослідженні взяли участь 140 пацієнтів із ЦД2, середній вік яких

становив $53,99 \pm 4,14$ року. Середня тривалість захворювання на момент включення дорівнювала $8,08 \pm 6,05$ року. Жінки становили 61,43% обстежених пацієнтів. Середній рівень HbA1c становив $7,61 \pm 1,06\%$. Усі пацієнти мали надлишкову масу тіла або ожиріння. Переважна більшість (67,86%) страждали на ожиріння різного ступеня, із середнім ІМТ $32,86 \pm 5,10$ кг/м².

За результатами нейропсихологічного скринінгу, КП були діагностовані у 81 пацієнта, що становило 57,86%.

З метою більш детального аналізу психоемоційного стану та КФ пацієнти були стратифіковані на чотири підгрупи залежно від наявності КП та участі в освітній програмі з самоконтролю ЦД. Оскільки частина клінічних характеристик уже публікувалася, у межах цієї статті детально аналізується лише психоемоційний та когнітивний профіль пацієнтів.

При аналізі КФ пацієнтів за шкалою MMSE було встановлено вірогідні відмінності між підгрупами (табл. 1). Так, у підгрупах Ia та IIa середній показник КФ становив $26,03 \pm 0,77$ та $28,93 \pm 0,70$ бала відповідно ($p < 0,001$). Аналогічна закономірність спостерігалась і в підгрупах Ib та IIb: $26,34 \pm 0,85$ проти $28,70 \pm 0,79$ бала відповідно ($p < 0,001$).

Оцінка КФ за шкалою МоСА також показала суттєві відмінності між підгрупами. У підгрупах Ia та IIa середні значення КФ становили $24,60 \pm 0,55$ та $28,00 \pm 0,80$ балів відповідно ($p < 0,001$), а в підгрупах Ib та IIb – $24,56 \pm 0,78$ та $27,97 \pm 0,93$ балів ($p < 0,001$).

При оцінці психоемоційного стану за шкалою HADS та опитувальником депресії Бека істотних відмінностей між підгрупами не виявлено ($p > 0,05$).

Рівень тривоги за шкалою HADS у підгрупах Ia та IIa становив $10,30 \pm 3,21$ та $9,90 \pm 1,93$ бала відповідно ($p > 0,05$), а в підгрупах Ib та IIb – $10,17 \pm 2,64$ проти $9,77 \pm 2,08$ бала ($p > 0,05$). Така сама тенденція спостерігається й при оцінці за субшкалою депресії: $9,93 \pm 2,48$ проти $9,86 \pm 2,59$ у підгрупах Ia та IIa ($p > 0,05$); тоді як у підгрупах Ib та IIb – $10,00 \pm 2,37$ проти $10,13 \pm 1,94$ ($p > 0,05$).

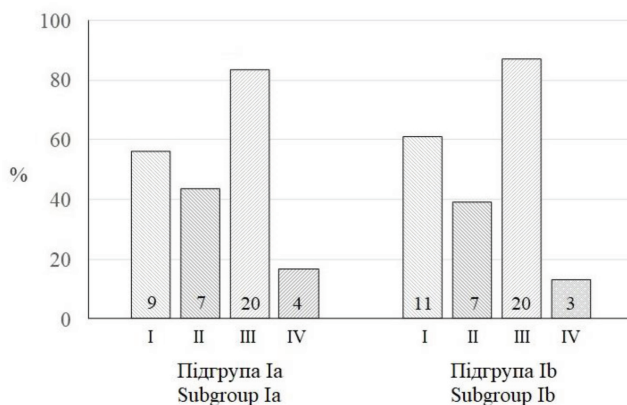
Вивчення рівня депресії з використанням опитувальника депресії Бека також не виявив істотних розбіжностей: середні значення в підгрупах Ia та IIa становили $14,70 \pm 3,60$ та $13,90 \pm 3,31$ бала відповідно ($p > 0,05$), у підгрупах Ib та IIb – $14,49 \pm 3,70$ та $14,00 \pm 3,43$ бала ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Порівняння психометричного профілю пацієнтів із ЦД2 залежно від когнітивного статусу (M±SD)**Table 1.** Comparison of the psychometric profile of patients with type 2 diabetes mellitus depending on cognitive status (M±SD)

Показник Characteristics	Підгрупа Ia Subgroup Ia (n=40)	Підгрупа IIa Subgroup IIa (n=41)	Підгрупа Ib Subgroup Ib (n=29)	Підгрупа IIb Subgroup IIb n=30
Шкала MMSE, бали MMSE scale, points	26,03±0,77	28,93±0,70 *	26,34±0,85	28,70±0,79 **
Тест MoCA, бали MoCA test, points	24,60±0,55	28,00±0,80 *	24,56±0,78	27,97±0,93 **
HADS-тривога, бали HADS-anxiety, points	10,30±3,21	9,90±1,93	10,17±2,64	9,77±2,08
HADS-депресія, бали HADS-depression, points	9,93±2,48	9,86±2,59	10,00±2,37	10,13±1,94
Опитувальник депресії Бека, бали Beck Depression Inventory, points	14,70±3,60	13,90±3,31	14,49±3,70	14,00±3,43

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з відповідною підгрупою Ia, ** – $p < 0,001$ порівняно з відповідною підгрупою Ib.

Note. * – $p < 0,001$ compared to the corresponding subgroup Ia, ** – $p < 0,001$ compared to the corresponding subgroup Ib.

**Рис. 1.** Розподіл КП за шкалою MMSE серед пацієнтів із ЦД2

Примітка. КП: I – легкі (чоловіки), II – помірні (чоловіки), III – легкі (жінки), IV – помірні (жінки); n вказано в стовпчиках.

Fig. 1. Distribution of cognitive impairment according to the MMSE scale among patients with type 2 diabetes mellitus.

Note. Cognitive impairment: I – mild (men), II – moderate (men), III – mild (women), IV – moderate (women); n is indicated in the columns.

У ході дослідження проведено порівняльний аналіз розподілу КП за їх ступенем серед пацієнтів підгруп Ia та Ib залежно від статі (**рис. 1**). Отримані дані свідчать, що як серед чоловіків, так і серед жінок переважали легкі КП.

Проте жінки мали кращі показники: частка легких КП серед них була вищою (83,33% у

підгрупі Ia та 86,96% у підгрупі Ib), а частка помірних – нижчою (16,67% і 13,04% відповідно). У чоловіків частка помірних КП була суттєво більшою (43,75% у підгрупі Ia та 38,89% у підгрупі Ib), що свідчить про гірший когнітивний статус порівняно з жінками.

Таким чином, у жінок легкі порушення КФ виявлялися приблизно на 20–30% частіше, ніж у чоловіків. Проте за результатами статистичних тестів ці відмінності не досягли вірогідного рівня значущості ($p > 0,05$).

Спостереження за пацієнтами з ЦД2 упродовж року дозволило оцінити особливості змін КФ, рівня тривоги та депресії залежно від проходження навчання з основ самоконтролю ЦД. Детальна характеристика отриманих показників наведена нижче в **табл. 2**.

Так, у підгрупі Ib вже через 12 місяців спостерігалось суттєве покращення КФ. Середній показник за шкалою MMSE зріс із $26,34 \pm 0,85$ до $27,33 \pm 1,24$, що становило $+1,03 \pm 0,16$ бала ($p < 0,001$). Аналогічно підвищився і показник КФ за шкалою MoCA – із $24,56 \pm 0,78$ до $25,23 \pm 1,01$ ($+0,69 \pm 0,12$; $p < 0,001$). Крім того, у цій підгрупі зафіксовано суттєве зниження рівня тривоги та депресії: за шкалою HADS тривога знизилася на $-0,90 \pm 0,38$ бала (з $10,17 \pm 2,64$ до $9,26 \pm 3,36$; $p < 0,05$), а депресія – на $-0,92 \pm 0,35$ бала (із $10,00 \pm 2,37$ до $9,13 \pm 2,78$; $p < 0,05$). Показники

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Динаміка показників (Δ) психометричного профілю пацієнтів із ЦД 2-го типу в однорічній перспективі проходження навчання з основ самоконтролю ЦД (бали, $M \pm SD$)

Table 2. Dynamics (Δ) of psychometric profile indicators in patients with type 2 diabetes in a one-year perspective of completing training on the basics of diabetes self-management (scores, $M \pm SD$)

Показники Characteristics	MMSE, бали MMSE, points	MoCA, бали MoCA, points	HADS-тривога, бали HADS-anxiety, points	HADS-депресія, бали HADS-depression, points	Опитувальник депресії Бека, бали Beck Depression Inventory, points
Підгрупа Ia Subgroup Ia					
до початку before the beginning (n=40)	26,03 $\pm$ 0,77	24,60 $\pm$ 0,55	10,30 $\pm$ 3,21	9,93 $\pm$ 2,48	14,70 $\pm$ 3,60
через 12 міс. after 12 months (n=36)	25,78 $\pm$ 0,83 **	24,56 $\pm$ 0,65	11,19 $\pm$ 3,67	10,89 $\pm$ 3,31 **	15,83 $\pm$ 5,25
Δ	-0,25 $\pm$ 0,12	-0,03 $\pm$ 0,11	+0,89 $\pm$ 0,44	+1,14 $\pm$ 0,43	+1,17 $\pm$ 0,70
Підгрупа Ib Subgroup Ib					
до початку before the beginning (n=41)	26,34 $\pm$ 0,85	24,56 $\pm$ 0,78	10,17 $\pm$ 2,64	10,00 $\pm$ 2,37	14,49 $\pm$ 3,70
через 12 міс. after 12 months (n=39)	27,33 $\pm$ 1,24 *	25,23 $\pm$ 1,01 *	9,26 $\pm$ 3,36 **	9,13 $\pm$ 2,78 **	12,82 $\pm$ 4,27 **
Δ	+1,03 $\pm$ 0,16	+0,69 $\pm$ 0,12	-0,90 $\pm$ 0,38	-0,92 $\pm$ 0,35	-1,74 $\pm$ 0,55
Підгрупа IIa Subgroup IIa					
до початку before the beginning (n=29)	28,93 $\pm$ 0,70	28,00 $\pm$ 0,80	9,90 $\pm$ 1,93	9,86 $\pm$ 2,59	13,90 $\pm$ 3,31
через 12 міс. after 12 months (n=25)	28,60 $\pm$ 0,71	28,04 $\pm$ 0,84	11,00 $\pm$ 2,53	10,84 $\pm$ 3,45	14,84 $\pm$ 3,83
Δ	-0,28 $\pm$ 0,15	-0,04 $\pm$ 0,04	+1,28 $\pm$ 0,65	+1,04 $\pm$ 0,67	+1,16 $\pm$ 0,82
Підгрупа IIb Subgroup IIb					
до початку before the beginning (n=30)	28,70 $\pm$ 0,79	27,97 $\pm$ 0,93	9,77 $\pm$ 2,08	10,13 $\pm$ 1,94	14,00 $\pm$ 3,43
через 12 міс. after 12 months (n=29)	29,21 $\pm$ 0,68 *	28,00 $\pm$ 0,85	8,55 $\pm$ 1,84 **	9,10 $\pm$ 2,14 **	12,00 $\pm$ 3,51 **
Δ	+0,48 $\pm$ 0,13	+0,03 $\pm$ 0,09	-1,14 $\pm$ 0,54	-0,93 $\pm$ 0,37	-1,86 $\pm$ 0,86

Примітка. Δ розраховано як різницю між середнім значенням показника через 12 місяців та початковим значенням; * – $p < 0,001$ і ** – $p < 0,05$ порівняно з початковим значенням.

Note. Δ is calculated as the difference between the mean value after 12 months and the baseline value; * – $p < 0.001$ and ** – $p < 0.05$ compared to baseline value.

за опитувальником депресії Бека також вірогідно поліпшилися, зменшившись на $-1,74 \pm 0,55$ бала (із $14,49 \pm 3,70$ до $12,82 \pm 4,27$; $p < 0,05$).

У підгрупі IIb, пацієнти якої також брали участь у навчанні з основ самоконтролю ЦД, виявлено схожі тенденції. За рік КФ за шкалою MMSE зросли з $28,70 \pm 0,79$ до $29,21 \pm 0,68$ ($+0,48 \pm 0,13$; $p < 0,001$), тоді як за шкалою MoCA залишилися практично на тому ж рівні

($+0,03 \pm 0,09$; $p > 0,05$). Також відзначено вірогідне покращення психоемоційного стану: рівень тривоги за шкалою HADS знизився на $-1,14 \pm 0,54$ бала ($p < 0,05$), депресії — на $-0,93 \pm 0,37$ бала ($p < 0,05$), а за опитувальником депресії Бека — одразу на $-1,86 \pm 0,86$ бала ($p < 0,05$).

На **рис. 2 та 3** представлено порівняльну стовпчасту діаграму, що демонструє динаміку змін психоемоційного стану пацієнтів із ЦД2

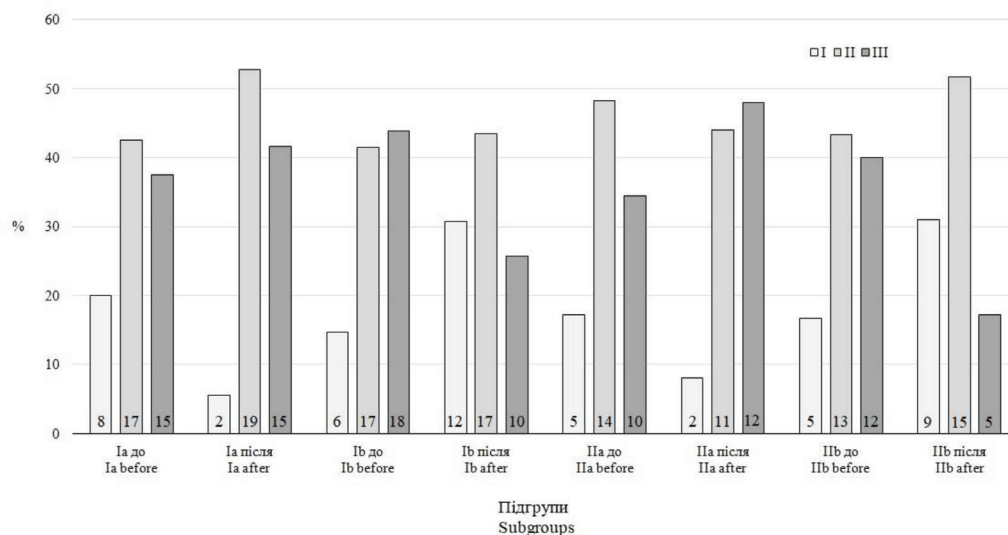


Рис. 2. Розподіл ступенів тривоги за шкалою HADS у підгрупах пацієнтів із ЦД2 до та після навчання з основ самоконтролю ЦД

Примітка. I – відсутні скарги, II – субклінічна тривога, III – клінічна тривога; n вказано в стовпчиках.

Fig. 2. Distribution of anxiety severity according to the HADS scale in subgroups of patients with type 2 diabetes mellitus before and after diabetes self-management education.

Note. I – no complaints, II – subclinical anxiety, III – clinical anxiety; n is indicated in the columns.

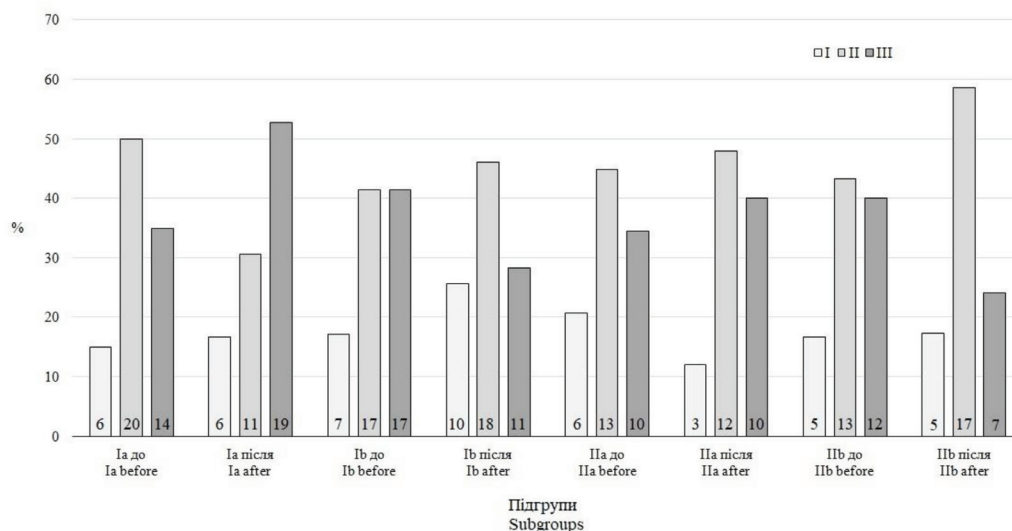


Рис. 3. Розподіл ступенів депресії за шкалою HADS у підгрупах пацієнтів із ЦД2 до та після навчання з основ самоконтролю ЦД

Примітка. I – відсутні скарги, II – субклінічна депресія, III – клінічна депресія; n вказано в стовпчиках.

Fig. 3. Distribution of depression severity according to the HADS scale in subgroups of patients with type 2 diabetes mellitus before and after diabetes self-management education.

Note. I – no complaints, II – subclinical depression, III – clinical depression; n is indicated in the columns.

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Кореляції між рівнем HbA1c, ІМТ, КФ (шкала MMSE) та психоемоційним станом (HADS-тривога, HADS-депресія) у пацієнтів із ЦД2, що приймали участь у дослідженні (n=140).

Table 3. Correlations between HbA1c level, body mass index (BMI), cognitive function (MMSE scale), and psycho-emotional state (HADS-anxiety, HADS-depression) among study participants with type 2 diabetes mellitus (n=140).

Показники Characteristics	HbA1c	ІМТ BMI	Шкала MMSE MMSE scale	HADS-тривога HADS-anxiety	HADS-депресія HADS-depression
HbA1c		r=0,23 ** p≤0,01	r=-0,25 ** p≤0,01	r=0,35 * p≤0,001	r=0,30 * p≤0,001
ІМТ BMI	r=0,23 ** p≤0,01		r=-0,11 p≥0,05	r=-0,09 p≥0,05	r=-0,17 p≥0,05
Шкала MMSE MMSE scale	r=-0,25 ** p≤0,01	r=-0,11 p≥0,05		r=-0,12 p≥0,05	r=-0,10 p≥0,05
HADS-тривога HADS-anxiety	r=0,35 * p≤0,001	r=-0,09 p≥0,05	r=-0,12 p≥0,05		r=0,65 * p≤0,001
HADS-депресія HADS-depression	r=0,30 * p≤0,001	r=-0,17 p≥0,05	r=-0,10 p≥0,05	r=0,65 * p≤0,001	

Примітка. r — коефіцієнт кореляції Пірсона. * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$.

Note. r — Pearson's correlation coefficient. * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$.

за шкалою HADS у всіх підгрупах залежно від участі в навчанні з основ самоконтролю ЦД. З подальшою оцінкою динаміки через 12 місяців.

У пацієнтів підгруп Ib та IIb, які пройшли навчання з основ самоконтролю ЦД, спостерігалася позитивна динаміка: частка осіб без тривоги зросла з 14,63% до 30,77% у підгрупі Ib та з 16,67% до 31,03% у підгрупі IIb, а рівень клінічної тривоги зменшився вдвічі — із 43,90% до 25,64% у підгрупі Ib та з 40,00% до 17,24% у підгрупі IIb. Аналогічні зміни зафіксовано й щодо депресії: частка клінічної депресії знизилася з 41,46% до 28,21% у підгрупі Ib та з 40,00% до 24,14% у підгрупі IIb.

Натомість у підгрупах Ia та IIa, які не проходили навчання, спостерігалася погіршення показників емоційного стану пацієнтів. Так, у пацієнтів Ia підгрупи рівень клінічної тривоги зріс із 37,50% до 41,67%, у підгрупі IIa — із 34,48% до 48,00%, а частка пацієнтів із клінічною депресією підвищилася з 35,00% до 52,78% у підгрупі Ia та з 34,48% до 40,00% у підгрупі IIa. Одночасно зменшилася кількість осіб без тривожних та депресивних розладів.

Для більш наочної демонстрації взаємозв'язків між клінічними, метаболічними та психоемоційними характеристиками пацієнтів із ЦД2 було проведено кореляційний аналіз (табл. 3). Такий підхід дозволяє одночасно оцінити напрямок і силу асоціацій між ключовими

показниками — HbA1c, ІМТ, станом КФ за шкалою MMSE, а також вираженістю тривоги та депресії за шкалою HADS.

За результатами аналізу встановлено виражені прямі кореляційні взаємозв'язки між рівнем HbA1c та ІМТ ($r=0,23$; $p<0,01$), що підтверджує взаємозалежність показників глікемічного контролю та ожиріння в пацієнтів із ЦД2. Крім того, рівень HbA1c продемонстрував сильний позитивний зв'язок із показниками тривожності та депресії за шкалою HADS ($r=0,35$; $p<0,001$ для тривоги, $r=0,30$; $p<0,001$ для депресії). Це свідчить про те, що підвищення рівня HbA1c супроводжується погіршенням психоемоційного стану пацієнтів.

Особливо слід відзначити дуже високий кореляційний зв'язок між показниками HADS-тривога та HADS-депресія ($r=0,65$; $p<0,001$), що свідчить про часте поєднання тривожних і депресивних розладів у клінічній картині пацієнтів із ЦД.

Водночас MMSE продемонстрував помірно виражені обернені кореляції з HbA1c ($r=-0,25$; $p<0,01$).

Обговорення

Отримані нами результати підтверджують актуальність проблеми КП у пацієнтів середнього віку із ЦД2. У нашому дослідженні понад 57%

пацієнтів мали легкі або помірні порушення КФ за результатами нейропсихологічного скринінгу. Цей показник перевищує поширеність легких КП серед загальної популяції осіб старше 65 років, яка становить 10-20% за даними метааналізу Wei Bai та співавт. (2022) [16] та є порівнянним із даними перехресного дослідження Yao-Shuang Li та співавт. (2024), в якому встановлено розповсюдженість КП у 38,9% серед госпіталізованих пацієнтів середнього віку з ЦД2 [10].

Вірогідні відмінності за шкалами MMSE та MoCA між групами з КП та без них свідчать про високу чутливість і придатність цих інструментів для клінічного використання. У нашій вибірці виявлено помірно виражений обернений кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та КП (шкала MMSE: $r=-0,25$), що підтверджує негативний вплив гіперглікемії на КФ. Ці дані узгоджуються з результатами багатьох досліджень, зокрема Rawlings AM et al. (2014), де виявлено, що поганий глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД2 асоціюється з пришвидшеним зниженням КФ протягом наступних 20 років [17].

Психоемоційний статус пацієнтів, оцінений за шкалою HADS та опитувальником депресії Бека, на вихідному етапі не відрізнявся статистично значуще між підгрупами, однак після проходження навчання з основ самоконтролю пацієнти з ЦД2 продемонстрували покращення не лише глікемічного контролю, але й зниження рівнів тривожності та депресії. Подібні результати отримані в дослідженні Mark D. Sullivan. (2013), де доведено, що депресивні розлади в пацієнтів із ЦД2 асоціюються з поганим глікемічним контролем, підвищеним ризиком мікросудинних і макросудинних ускладнень та прискорюють погіршення КФ [18].

Оскільки психоемоційний стан тісно пов'язаний із когнітивною активністю, нормалізація емоційного фону може сприяти покращенню пам'яті, уваги та інших когнітивних процесів. Такий взаємозв'язок підкреслює важливість комплексного підходу до ведення пацієнтів і потребує подальших досліджень для глибшого розуміння механізмів впливу психоемоційних чинників на когнітивне здоров'я.

Окремої уваги заслуговує вплив ожиріння на КФ. Високі значення ІМТ у нашій вибірці корелювали з погіршенням когнітивного статусу, що також підтверджено в огляді Karunathilaka та співавт. (2021), де встановлено, що поширеність

ураження мозку серед людей з ожирінням у загальній популяції є вищою [19].

Висновки

1. Порушення когнітивних функцій є соціально значущим ускладненням цукрового діабету, що призводить до порушення побутової активності, самоконтролю та зниження працездатності пацієнтів.
2. Переважна більшість випадків когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу представлена легкими та помірними когнітивними порушеннями, що відкриває перспективи для раннього втручання.
3. Освітнє втручання з основ самоконтролю цукрового діабету позитивно впливає не лише на рівень глікованого гемоглобіну, але й на когнітивні функції та психоемоційний стан ($p<0,05$). У пацієнтів, які проходили навчання, спостерігалось вірогідне покращення як глікемічного контролю, так і зниження симптомів тривожності та депресії ($p<0,05$).
4. Покращення когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, на нашу думку, зумовлене зниженням рівня тривожності та депресії, що часто супроводжують перебіг захворювання.
5. Отримані результати свідчать про тісний зв'язок між метаболічними порушеннями, психоемоційним станом і когнітивними порушеннями. Зокрема, виявлено обернений кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та балами за короткою шкалою оцінки психічного статусу ($r=-0,25$; $p<0,01$), а також сильну кореляцію між показниками тривоги та депресії за госпітальною шкалою тривоги та депресії ($r=0,65$; $p<0,001$). Такий результат підкреслює необхідність одночасної оцінки обох компонентів емоційного стану для своєчасного виявлення групи пацієнтів із високим ризиком погіршення як психологічного, так і соматичного здоров'я.
6. Рання діагностика та своєчасні втручання в разі виявлення когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, має ключове значення для збереження когнітивного резерву, що є основою покращення якості життя та запобігання прогресування до деменції.

Список використаної літератури

- Salari N, Lotfi F, Abdolmaleki A, Heidarian P, Rasoulpoor S, Fazeli J, et al. The global prevalence of mild cognitive impairment in geriatric population with emphasis on influential factors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2025 May 6;25(1):313. doi: 10.1186/s12877-025-05967-w.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Older adults: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S266-S282. doi: 10.2337/dc25-S013.
- International Diabetes Federation. IDf Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2025. [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://diabetesatlas.org>.
- Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020 Jan;63(1):3-9. doi: 10.1007/s00125-019-04977-9.
- Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018 Nov;53(11):1149-60. doi: 10.1007/s00127-018-1581-3.
- Chen Y, Qin J, Tao L, Liu Z, Huang J, Liu W, et al. Effects of Tai Chi Chuan on cognitive function in adults 60 years or older with type 2 diabetes and mild cognitive impairment in China: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Apr 3;6(4):e237004. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.7004.
- Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, di Mauro G, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res*. 2022 Feb;176:106062. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106062.
- Aderinto N, Olatunji G, Abdulbasit M, Ashinze P, Faturoti O, Ajagbe A, et al. The impact of diabetes in cognitive impairment: a review of current evidence and prospects for future investigations. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct 27;102(43):e35557. doi: 10.1097/MD.0000000000003557.
- Pignatola FC, Desiderio A, Mirra P, Nigro C, Perruolo G, Ulianich L, et al. Diabetes and cognitive impairment: a role for glucotoxicity and dopaminergic dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 16;22(22):12366. doi: 10.3390/ijms22212366.
- Li YS, Li JB, Wang JJ, Wang XH, Jiang WR, Qiu HN, et al. Risk factors for cognitive impairment in middle-aged type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2024 Jan 2;14(1):e074753. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074753.
- Yang H, Yim D, Park MH. Converting from the Montreal Cognitive Assessment to the mini-mental state examination-2. *PLoS One*. 2021 Jul 8;16(7):e0254055. doi: 10.1371/journal.pone.0254055.
- Myrberg K, Hydén LC, Samuelsson C. Instances of trouble in aphasia and dementia: an analysis of trouble domain and interactional consequences. *Aphasiology*. 2022;36(11):1333-50. doi: 10.1080/02687038.2021.1959515.
- Scarabelot LF, Monteiro MM, Rubert MCDS, Zetola VHF. Is the Mini-Mental State Examination the best cognitive screening test for less educated people? *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 May 1;77(5):330-4. doi: 10.1590/0004-282X20190043.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.017102301004.
- Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing*. 2022 Aug 2;51(8):afac173. doi: 10.1093/ageing/afac173.
- Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014 Dec 2;161(11):785-93. doi: 10.7326/M14-0737.
- Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, et al. Association of Depression with Accelerated Cognitive Decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry*. 2013 Oct;70(10):1041-7. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1965.
- Karunathilaka N, Rathnayake S. Screening for mild cognitive impairment in people with obesity: a systematic review. *BMC Endocr Disord*. 2021 Nov 17;21(1):230. doi: 10.1186/s12902-021-00898-0.

Список скорочень

HbA1c – глікований гемоглобін

HADS – госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale)

ІМТ – індекс маси тіла

КП – когнітивні порушення

КФ – когнітивні функції

MMSE – коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination)

MoCA – Монреальський когнітивний тест (Montreal Cognitive Assessment)

ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

Effects of self-control training in patients with type 2 diabetes based on obesity and cognitive impairments

Ye.O. Tuliantseva

Odesa National Medical University

Abstract. The progressive aging of the population is accompanied by an increase in the prevalence of cognitive impairment (CI). Numerous studies indicate that patients with diabetes mellitus (DM) have a significantly higher risk of CI than healthy individuals. Cognitive dysfunction significantly complicates patients' ability to self-control, increasing the risk of hypoglycaemia and complications.

The aim. To evaluate the effects of training in the basics of self-control in patients with type 2 diabetes (T2D) on the background of obesity and CI. **Material and methods.** We examined 140 patients with T2D aged 25–60 years. Based on cognitive screening using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), patients were divided into subgroups according to the presence of CI and receiving training on the basics of diabetes self-controlling. **Results.** More than 57% had mild or moderate CI among the examined patients. In the subgroups that received training in the basics of diabetes self-management, there was a significant improvement in glycaemic control and cognitive functions (MMSE scale +1.03±0.16; MoCA test+0.69±0.12, p<0.001) and a decrease in the levels of anxiety and depression levels according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Beck Depression Inventory (p<0.05). An inverse correlation was established between the level of glycated haemoglobin (HbA1c) and CI indicators according to the MMSE scale (r=–0.25; p<0.01), as well as positive associations between HbA1c and body mass index (BMI) (r=0.23; p<0.01) anxiety/depression indicators (r=0.35;

$p < 0.001$ and $r = 0.30$; $p < 0.001$, respectively), which indicates a frequent combination of anxiety and depressive symptoms in patients with DM2. **Conclusions.** Cognitive dysfunction is a common complication of T2D, leading to impaired daily activities, self-control, and decreased working capacity of patients. Training in the basics of self-management for patients with T2D helps improve glycemic control, as well as cognitive and psychoemotional states. Educational interventions are an effective tool for preventing the progression of CI in this category of patients.

Keywords: type 2 diabetes; education; cognitive impairment; anxiety; depression; self-management.

Для цитування: Тулянцева ЄО. Ефекти впливу навчання з основ самоконтролю в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння та когнітивних порушень. Ендокринологія. 2025;30(4):306-315. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.306.

Адреса для листування: Тулянцева Єлизавета Олександрівна; dr.elizatuliantseva@gmail.com; Одеський національний медичний університет; Валіховський провулок, 2, Одеса 65082, Україна.

Відомості про авторів: Тулянцева Єлизавета Олександрівна, аспірантка кафедри сімейної медицини, загальної практики та поліклінічної терапії, ORCID: 0000-0001-6235-0979.

Особистий внесок: Тулянцева ЄО. – повна підготовка рукопису.

Фінансування: підготовка статті здійснювалася без залучення зовнішнього фінансування.

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

Стаття: надійшла до редакції 26.08.2025 р.; перероблена 14.10.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

For citation: Tuliantseva YeO. Effects of self-control training in patients with type 2 diabetes based on obesity and cognitive impairments. Endokrynologia. 2025;30(4):306-315. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.306.

Correspondence address: Tuliantseva Yelyzaveta Oleksandrivna; dr.elizatuliantseva@gmail.com; Odesa National Medical University; Valikhovsky Lane, 2, Odesa 65082, Ukraine.

Information about the authors: Tuliantseva Yelyzaveta Oleksandrivna, PhD-student, Department of Family Medicine, General Practice, and Ambulatory Therapy, ORCID: 0000-0001-6235-0979.

Personal contribution: Tuliantseva Ye.O. – complete manuscript preparation.

Funding: the article was prepared without external funding.

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

Article: received August 26, 2025; revised October 14, 2025; accepted November 25, 2025; published December 30, 2025.

Вітамін D, лептин та індекс маси тіла в дітей та підлітків при дисфункції гіпоталамуса

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

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

Резюме. Дефіцит 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) вважається основним фактором багатьох несприятливих наслідків для здоров'я дітей та підлітків. Попри задокументованих наслідків дефіциту вітаміну D (віт. D), залишається багато нез'ясованих та контроверсійних питань щодо його взаємозв'язку з деякими факторами ризику кардіометаболічних станів, які часто супроводжують нейрогормональні захворювання, зокрема з маркерами надлишкової маси тіла (МТ)/ожиріння та лептину при дисфункції гіпоталамуса (ДГ) в дитячому та підлітковому віці. Ожиріння є одним із провідних клінічних ознак ДГ у дітей та підлітків, що може призводити до серйозних кардіологічних та метаболічних наслідків вже в молодому віці, ранньої інвалідності та зниження якості життя пацієнтів. Доцільним є вивчення взаємозв'язку між показниками віт. D, індексу МТ (ІМТ) та лептину, які мають безпосереднє відношення до виникнення основних симптомів ожиріння при ДГ та можуть вплинути на розвиток його ускладнень. Існує обмаль досліджень щодо зв'язку віт. D з лептином, особливо серед пацієнтів дитячого та підліткового віку. Слід відзначити, що більшість досліджень, присвячених вивченню складного взаємозв'язку віт. D із лептином, проводилися або в здорових осіб, або в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які страждали або не страждали на ожиріння, не враховувалась етіологія ожиріння та не визначалась його форма. Практично відсутні такі дослідження в дітей та підлітків із нейроендокринною патологією, зокрема з ДГ з/без ожиріння. В Україні не проводилися дослідження зв'язку між вмістом віт. D, лептином та ІМТ у педіатричній популяції з ДГ. **Мета роботи:** дослідити вміст сироваткового 25(OH)D у дітей та підлітків із ДГ залежно від ІМТ та рівню лептину. **Матеріал і методи.** Обстежено 264 дітей та підлітків (141 хлопчик) із ДГ віком від 10 до 17 років. У пацієнтів визначали вміст 25(OH)D імунохемілюмінесцентним методом, рівень лептину імуноферментним методом, ІМТ. **Результати.** Нормальний ІМТ < 25,0 кг/м² (18,3-24,9 кг/м²) мали 18 осіб (6,82%). Надлишкову МТ (ІМТ = 25,0-29,9 кг/м²) встановлено у 82 пацієнтів (31,06%). ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м² мали 84 дитини (31,82%), ІМТ від 35 до 39,9 кг/м² – 51 дитина (19,32%), ІМТ ≥ 40,0 кг/м² (40,25-56,43 кг/м²) – 29 дітей (10,98%). Встановлено, що низький рівень сироваткового 25(OH)D (дефіцит віт. D) спостерігається в пацієнтів із ДГ вже за наявності надлишкової МТ. При збільшенні ІМТ відбувається наростання ступеня дефіциту віт. D. У пацієнтів із ДГ та ІМТ ≥ 40,0 кг/м² спостерігався найнижчий рівень 25(OH)D щодо цього показника в контрольній групі та в дітей із ДГ, які мали нормальний ІМТ (27,06±7,29, 79,30±4,11 та 64,77±7,79 нмоль/л відповідно, p<0,05). За наявності в пацієнтів із ДГ надлишкової МТ рівень лептину в середньому вдвічі перевищував показники лептину в контрольній групі та в пацієнтів без надлишкової МТ/ожиріння і становив 7,74±0,83 нг/мл (p<0,05). У міру наростання ІМТ відбувається вірогідне збільшення рівня лептину. У пацієнтів із ДГ встановлена зворотна залежність для

лептину та 25(OH)D, зворотний лінійний зв'язок між ІМТ і рівнем 25(OH)D та прямий лінійний зв'язок помірної сили між ІМТ і рівнем лептину. **Висновки.** У дітей та підлітків із ДГ достатній вміст сироваткового 25(OH)D асоційований із нормальними показниками ІМТ та лептину, водночас за наявності надлишкової МТ/ожиріння спостерігається дефіцит віт. D та високі значення лептину крові. При наростанні ступеня дефіциту віт. D відбувається збільшення ІМТ та рівня лептину. Діти та підлітки з ДГ та надлишковою МТ/ожирінням повинні розглядатися як група високого ризику розвитку серцево-судинної патології та метаболічних розладів вже з раннього віку. Вже з моменту встановлення діагнозу необхідно моніторувати ІМТ, рівні лептину та 25(OH)D із метою запобігання дефіциту віт. D та збільшення МТ і проводити відповідну корекцію цих показників.

Ключові слова: вітамін D, лептин, індекс маси тіла, дисфункція гіпоталамуса, діти та підлітки.

Майже 1 мільярд людей у світі мають дефіцит вітаміну D (віт. D), що пояснюється різними причинами – етнічними, віковими, соціальними, а також способом життя, факторами навколишнього середовища [1-3]. Дефіцит 25(OH)D вважається одним з основних факторів багатьох несприятливих наслідків для здоров'я дітей та підлітків. Певні групи населення мають вищий ризик розвитку гіповітамінозу D, ніж загальна популяція, зокрема діти, вагітні жінки та жінки дітородного віку, а також особи, які мають різні гострі /хронічні захворювання, у тому числі автоімунні, ендокринні та метаболічні порушення [4]. Ген рецептора віт. D (VDR) наявний практично у всіх тканинах організму, що й обумовлює плейотропну дію віт. D та його вплив на розвиток та/або перебіг ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 1-го та 2-го типу, дисліпідемії, інсулінорезистентності, серцево-судинної патології тощо [5].

Дефіцит віт. D є поширеною проблемою в підлітків із надмірною МТ/ожирінням [6-8]. Метааналіз досліджень, в яких сумарно було обстежено 24 600 дітей та підлітків також встановив, що діти та підлітки з ожирінням мають вищий ризик дефіциту віт. D ніж діти без ожиріння [9].

Ожиріння є одним із провідних клінічних ознак ДГ у дітей та підлітків, що може призводити до серйозних кардіологічних та метаболічних наслідків вже в молодому віці, ранньої інвалідності та зниження якості життя пацієнтів. Доцільним є вивчення взаємозв'язку між показниками віт. D, ІМТ та лептину, які мають безпосереднє відношення до виникнення основних симптомів захворювання та можуть вплинути на розвиток його ускладнень.

Для надлишкової МТ та ожиріння характерним є резистентність до лептину, що проявляється високим рівнем лептину в крові; показано наявність рецепторів до лептину в β -клітинах

підшлункової залози та тісний взаємозв'язок лептину та чутливості до інсуліну [10-11].

Лептин, який переважно секритується в жировій тканині, відіграє важливу роль в енергетичному гомеостазі, імунній відповіді та хронічному запаленні, його рівень підвищується при ожирінні та пов'язаний із метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю та серцево-судинними захворюваннями [12-13]. Встановлено, що лептин регулює експресію рецепторів віт. D (VDR) у різних тканинах, включаючи жирову тканину, імунні клітини та епітеліальні клітини, і може посилювати дію віт. D в остеобластах, збільшуючи експресію генів, залежних від віт. D [14], тоді як повідомлялося, що віт. D діє через VDR, пригнічуючи запальні шляхи та експресію адипокінів в адипоцитах людини; підвищує чутливість лептинових рецепторів та впливає на функцію жирової тканини [15].

Наявні експериментальні та клінічні відомості про регуляцію віт. D енергетичного обміну та його важливу роль у пригніченні адипогенезу та впливу на обмін лептину [16]. Дослідження *in vitro* показали, що додавання 1,25дигідроксиколекальциферолу до культури адипоцитів пригнічує секрецію лептину [17-18]. Кілька клінічних досліджень також показали, що рівень лептину обернено пов'язаний із віт. D [19-21].

Сучасні дані свідчать про те, що адекватна концентрація віт. D може зменшувати запалення та резистентність до лептину, тим самим впливаючи на метаболічний стан людини [22-24]. Однак вплив добавок віт. D на збільшення концентрації лептину залишається контрверсійним [25].

Існує обмаль досліджень щодо зв'язку віт. D з лептином, особливо серед пацієнтів дитячого та підліткового віку. Слід відзначити, що більшість досліджень, присвячених вивченню складного взаємозв'язку віт. D з лептином, проводилися

Оригінальні дослідження

або в здорових осіб, або в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які страждали або не страждали на ожиріння, не враховувалась етіологія ожиріння та не визначалась його форма [13, 23]. Практично відсутні такі дослідження в дітей та підлітків із нейроендокринною патологією, зокрема з ДГ з/без ожиріння. В Україні не проводилися дослідження зв'язку між вмістом віт. D, лептином та ІМТ у педіатричній популяції з ДГ.

Мета роботи - дослідити вміст сироваткового 25(ОН)D та лептину в дітей та підлітків із ДГ залежно від ІМТ.

Матеріал і методи

Обстежено 264 дітей та підлітків (141 хлопчик) із ДГ віком від 10 до 17 років. Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 48/6-КЕ від 25.03.2024) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників і їхніх батьків.

У дослідженні брали участь пацієнти, які не отримували препаратів кальцію, віт. D упродовж ≥ 6 місяців. Критеріями виключення були: ожиріння внаслідок інших ендокринних захворювань, черепно-мозкових травм, генетичних синдромів.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи: вимірювання зросту за допомогою стадіометра «Harpender Stadiometer» («Holtain Ltd», Велика Британія) та МТ – за допомогою електронних ваг «BC 587» («Tanita», Японія). Зріст, МТ, окружності талії та стегон, їх співвідношення та ІМТ оцінювали за нормованими відхиленнями та зіставляли їх із ваго-ростовими показниками [26]. Ожиріння діагностували, якщо ІМТ перевищував 97-й перцентиль відповідно до статі та віку. При значеннях окружності талії/окружності стегон $>0,85$ у дівчаток та $>0,9$ у хлопчиків визначали абдомінально-вісцеральну форму ожиріння; індекс окружності талії/окружності стегон менший вказаних значень відповідав глютео-феморальному типу ожиріння. Більшість пацієнтів мали вісцеро-абдомінальний тип жиrowідкладення (66,7%).

Рівень лептину в крові визначали імуноферментним методом із використанням наборів фірми «Roche Diagnostics GmbH» (Німеччина). Рівні 25(ОН)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках фірми «Abbott» (США). Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів за 2011 рік (International Society of Endocrinologists, 2011): дефіцит віт. D – 25(ОН)D <20 нг/мл (<50 нмоль/л); недостатність віт. D – 25(ОН)D від 21 до 29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальний вміст віт. D – 25(ОН)D від 30 до 100 нг/мл (від 76 до 250 нмоль/л). Вміст 25(ОН)D >100 нг/мл (>250 нмоль/л) розцінювали як надлишок віт. D [27, 28].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета Excel 2003 for Windows XP. Для перевірки нормальності розподілу рядів використовували критерій Шапіро-Уїлка, нормально розподіленими вважалися ряди, у яких вірогідність критерію перевищувала 0,05. Дані представлені у вигляді медіани та 1-3 квантилей, також у вигляді середнього значення та стандартної похибки для зіставлення з іншими авторами. Для міжгрупових порівнянь використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Обраховували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена між показниками, вірогідно значущими вважалися значення $p < 0,05$. Розрахунки та побудову графіків проводили за допомогою Microsoft Excell, PSPP, R.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета Excel 2003 for Windows XP. Для перевірки нормальності розподілу рядів використовували критерій Шапіро-Уїлка, нормально розподіленими вважалися ряди, у яких вірогідність критерію перевищувала 0,05. Дані представлені у вигляді медіани та 1-3 квантилей, також у вигляді середнього значення та стандартної похибки для зіставлення з іншими авторами. Для міжгрупових порівнянь використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Обраховували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена між показниками, вірогідно значущими вважалися значення $p < 0,05$. Розрахунки та побудову графіків проводили за допомогою Microsoft Excell, PSPP, R.

Результати та обговорення

Обстежено 264 дітей та підлітків (141 хлопчик) із ДГ віком від 10 до 17 років. Пацієнти були розподілені на п'ять груп відповідно значенням ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$): 1 група – нормальний ІМТ $<25,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$ (18,3-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), 18 осіб (6,82%); 2 група – надлишкова МТ (ІМТ=25,0-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), 82 пацієнта (31,06%); 3 група – ІМТ від 30,0 до 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ мали 84 дитини (31,82%); 4 група – ІМТ від 35,0 до 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, 51 дитина (19,32%); 5 група – ІМТ $\geq 40,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$ (40,3-56,4 $\text{кг}/\text{м}^2$), 29 дітей (10,98%) (табл.). Таким чином, переважну більшість ста-

Таблиця. Показники рівнів 25(ОН)D та лептину в крові пацієнтів із дисфункцією гіпоталамуса в залежності від індексу маси тіла ($M \pm m$)**Table.** Indicators of 25(ОН)D and leptin levels in the blood of patients with hypothalamic dysfunction depending on body mass index ($M \pm m$)

Показник Indicator	Контрольна група Control group	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3	Група 4 Group 4	Група 5 Group 5
n	43	18	82	84	51	29
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ BMI, kg/m^2	$21,16 \pm 0,81$	$22,76 \pm 0,57$	$27,53 \pm 0,20^{*1}$	$32,45 \pm 0,31^{*,1,2}$	$37,04 \pm 0,53^{**,1,2,3}$	$44,62 \pm 0,88^{**,1,2,3}$
25(ОН)D, нмоль/л 25(ОН)D nmol/L	$79,30 \pm 4,11$	$64,77 \pm 7,79$	$46,23 \pm 2,20^{*1}$	$41,80 \pm 3,18^{*1}$	$27,06 \pm 7,29^{*,1,2}$	$23,92 \pm 1,64^{**,1,2,3}$
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	$3,67 \pm 1,28$	$4,18 \pm 0,54$	$7,74 \pm 0,83^{*1}$	$20,20 \pm 1,59^{*,1,2}$	$23,53 \pm 7,61^{**,1,2}$	$26,71 \pm 2,90^{**,1,2}$

Примітка. $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою (*), групою 1 (¹), групою 2 (²) і групою 3 (³); ** - $p < 0,000$ порівняно з контрольною групою.

Nota. $p < 0,05$ compared to the control group (*), group 1 (¹), group 2 (²) and group 3 (³); ** - $p < 0,000$ compared to the control group.

новили пацієнти з надлишковою МТ та ожирінням (246 осіб, 93,18%), причому ожиріння мали 164 дитини/підлітки (62,12%). Неалкогольну жирову хворобу печінки виявлено в 38,89% пацієнтів, які мали ІМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$. Не встановлено вірогідної сезонної відмінності в показниках 25(ОН)D та лептину.

Встановлено, що низький рівень сироваткового 25(ОН)D (дефіцит віт. D) спостерігається в пацієнтів із ДГ вже за наявності надлишкової МТ. При збільшенні ІМТ відбувається наростання ступеня дефіциту віт. D. У пацієнтів із ДГ та ІМТ $\geq 40,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ спостерігався найнижчий рівень 25(ОН)D стосовно цього показника в контрольній групі та в дітей із ДГ, які мали нормальний ІМТ ($27,06 \pm 7,29$, $79,30 \pm 4,11$ та $64,77 \pm 7,79$ нмоль/л відповідно, $p < 0,05$). Тобто, у дітей/підлітків із ДГ нормальні показники ІМТ асоційовані з достатнім вмістом 25(ОН)D, водночас за наявності ожиріння відбувається суттєве зниження рівня 25(ОН)D відповідно зростанню ІМТ.

Наші результати узгоджуються з даними інших дослідників, які показали, що середнє значення ІМТ у підлітків було вищим у групі з дефіцитом віт. D, ніж у групі з достатньою кількістю віт. D [28]. Дослідження Gandhe M.B. et al. (2016) також показали значно нижчий рівень 25(ОН)D у підлітків із надмірною МТ (ІМТ = $25,0$ – $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$) та ожирінням (ІМТ $\geq 30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$) порівняно з групою без ожиріння (ІМТ $< 25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$); кореляційний аналіз показав сильний негативний зв'язок між ІМТ та рівнем 25(ОН)D у сироватці крові [29].

Ми встановили зворотний лінійний слабкий зв'язок між ІМТ та рівнем 25(ОН)D у дітей/

підлітків із ДГ. Коефіцієнт детермінації становив 0,366 при рівні вірогідності 0,000 (рис. 1), що узгоджується з дослідженнями Vanlint S. et al. (2013), який показав обернену залежність між рівнем 25(ОН)D у сироватці крові та ІМТ [30]. Щобільше, з'ясовано, що рівень 25(ОН)D у сироватці крові знижується на $1,15 \pm 0,55$ нмоль/л на кожні 1% збільшення загальної маси жиру [31].

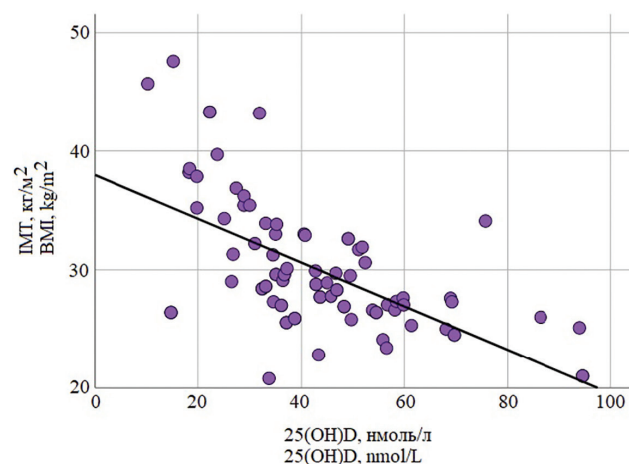


Рис. 1. Залежність ІМТ від рівня 25-гідроксिवітаміну D 25(ОН)D у пацієнтів із ДГ.

Fig. 1. Dependence of body mass index (BMI) on the 25-hydroxyvitamin D level in patients with hypothalamic dysfunction.

Однак досі немає чітких доказів, що недостатність сироваткового 25(ОН)D є причиною або наслідком ожиріння. З одного боку, зниження рівня 25(ОН)D у сироватці крові та збільшення рівня паратиреоїдного гормону стимулюють вироблення віт. D в активній формі з посиленням ліпогенезу та зменшенням ліполізу, що свідчить

Оригінальні дослідження

про роль цього гормонального дисбалансу у схильності до ожиріння.

У попередніх дослідженнях ми показали, що в дітей та підлітків із ДГ при ІМТ <29 кг/м² на тлі недостатності віт. D вміст паратгормону практично не відрізнявся від контрольних показників, водночас при ІМТ >30 кг/м² відбувається вірогідне підвищення рівня паратгормону на тлі значного дефіциту віт. D [32].

З іншого боку, віт. D є ліпофільним гормоном, при ожирінні накопичується та зберігається в жировій тканині та не виконує свої функції. Інші гіпотези стосуються наявності стеатозу печінки в дітей з ожирінням (зниження гідроксидування віт. D та зниження концентрації 25(ОН)D у сироватці крові) [33], шкідливих звичок, неповноцінного харчування, малорухливого способу життя та обмеженого перебування на сонці [34].

Близько 40% обстежених нами пацієнтів страждали на неалкогольну жирову хворобу печінки, значна частка дітей/підлітків вела малорухливий спосіб життя та обмежено перебували на відкритому повітрі, тому не можна виключити також і цих факторів впливу на рівень 25(ОН)D в обстежених нами пацієнтів.

Експериментальні дослідження підтверджують, що низький рівень віт. D може бути пов'язаний із диференціацією та ростом жирової тканини або здатністю віт. D регулювати експресію генів, які мають відношення до адипогенезу, або внаслідок модуляції паратиреоїдного гормону, кальцію та лептину [35-36].

Оскільки, згідно з даними літератури, рівень 25(ОН)D має зворотний зв'язок із ризиком серцево-судинних захворювань (гіпертензія, дисліпідемія, порушення гомеостазу глюкози та атеросклероз) [37-39], а також показано, що 25(ОН)D має добру прогностичну здатність щодо кардіометаболічного ризику, а саме – концентрація 25(ОН)D >32 нг/мл пов'язана зі зниженням поширеності кардіометаболічного ризику на 49% у дітей препубертатного періоду [40], пацієнти з ДГ та надлишковою МТ/ожирінням повинні розглядатися як група високого ризику розвитку серцево-судинної патології вже з раннього віку. Під час обстеження дітей із ДГ та надлишковою МТ/ожирінням визначення ІМТ та 25(ОН)D має бути обов'язковим.

У дітей/підлітків із ДГ та без надлишкової МТ/ожиріння рівень лептину практично відпо-

відав показникам у контрольній групі ($4,18 \pm 0,54$ та $3,67 \pm 1,28$ нг/мл відповідно, $p > 0,05$).

За наявності в пацієнтів із ДГ надлишкової МТ рівень лептину в середньому вдвічі перевищував показники лептину в контрольній групі та в пацієнтів без надлишкової МТ/ожиріння і становив $7,74 \pm 0,83$ нг/мл ($p < 0,05$). У міру наростання ІМТ відбувається вірогідне збільшення рівня лептину, що узгоджується з результатами багатьох досліджень у дітей та дорослих з ожирінням [41-44].

У пацієнтів із ДГ та ІМТ $\geq 40,0$ кг/м² виявлено значно вищий рівень лептину ($23,53 \pm 7,61$ проти $4,18 \pm 0,54$ нг/мл, $p < 0,000$) порівняно з особами, які мали ІМТ у межах нормальних значень, а також із показниками лептину в пацієнтів з іншими ступенями ожиріння ($p < 0,05$).

У наших дослідженнях показано наявність прямого лінійного зв'язку помірної сили між ІМТ та рівнем лептину в дітей/підлітків із ДГ. Коефіцієнт детермінації R² становив 0,672 при рівні вірогідності 0,000 (рис. 2), тобто в 67,2% пацієнтів виявлено прямий вплив рівня лептину на ІМТ.

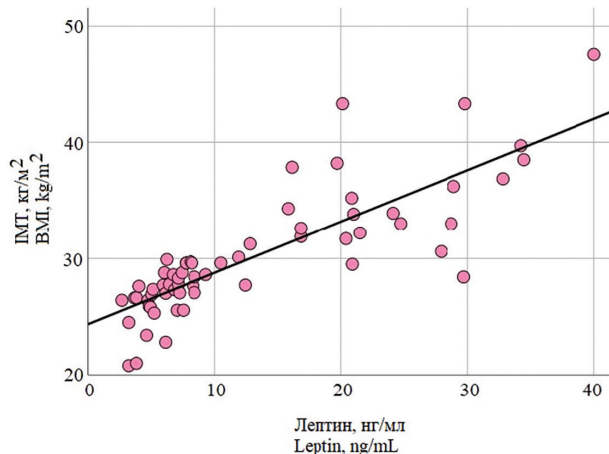


Рис. 2. Лінійна залежність між рівнем лептину та ІМТ у пацієнтів із ДГ.

Fig. 2. Linear relationship between leptin level and BMI in patients with hypothalamic dysfunction.

Сильний позитивний зв'язок між рівнем лептину та кількістю жирової тканини в дітей з ожирінням встановили також Izquierdo A.G. et al. (2019) [45]. Патологічно підвищений рівень циркулюючого лептину в дітей/підлітків із ДГ свідчить про присутність у них лептинорезистентності, що є поширеним явищем у людей з ожирінням [46].

Таким чином, надлишкова МТ та ожиріння в пацієнтів із ДГ супроводжується суттєвим підвищенням рівня лептину крові, асоційованого з низькими показниками сироваткового 25(OH)D. Водночас, у пацієнтів із ДГ та нормальними показниками ІМТ таких змін не спостерігалось.

У пацієнтів із ДГ встановлена слабка зворотна лінійна залежність для рівня лептину та 25(OH)D – скоригований R^2 становив 0,297 (рис. 3). Тобто залежність між рівнем лептину та 25(OH)D можна стверджувати лише у 30% обстеженої групи, що свідчить про існування додаткових факторів, залучених у взаємодію між лептином та віт. D.

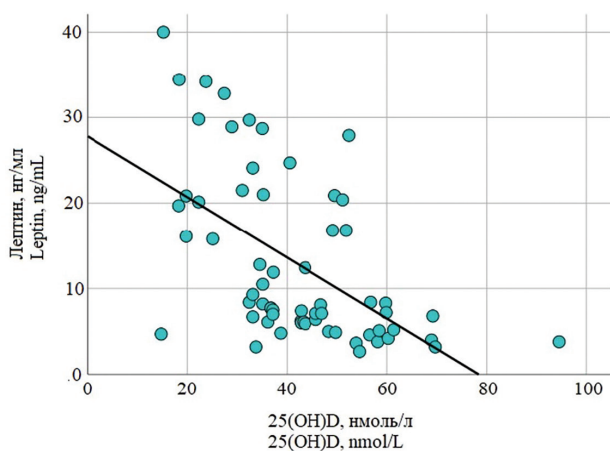


Рис. 3. Зворотна лінійна залежність між рівнем лептину та рівнем 25(OH)D у пацієнтів із ДГ.

Fig. 3. Inverse linear relationship between leptin level and the 25(OH)D level in patients with hypothalamic dysfunction.

Хоча зворотна залежність між лептином та 25(OH)D була виявлена стосовно ІМТ та частки жирової тканини в організмі, цей зв'язок не повністю досліджений, зокрема в пацієнтів із ДГ.

Існує кілька досліджень, що повідомляють про зв'язок між лептином та 25(OH)D у популяції підлітків з ожирінням. Показано чітку негативну кореляцію між рівнями лептину та 25(OH)D за наявності 30% та 40% жирових відкладень у підлітків [47]. Нещодавнє дослідження, проведене серед молодих людей віком 20-21 років, показало, що в чоловіків та жінок спостерігався позитивний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та ІМТ, окружністю талії та відсотком жиру в організмі; однак у чоловіків

спостерігалася зворотна кореляція між рівнем лептину в сироватці крові, м'язовою масою та 25(OH)D [21].

Експериментальні роботи виявили, що високі дози віт. D покращують інтеграцію енергетичного балансу організму, а зростання рівня віт. D у сироватці крові від нормального до високого рівня підвищує чутливість до лептину; також високі дози віт. D ефективно перерозподіляють калорії з жиру до м'язів [48]. Існують свідчення прямої регуляції віт. D експресії лептину; лептин здійснює аутокринно-паракринний ліполітичний ефект на адипоцити, взаємодіючи з рецептором віт. D, та пригнічує фермент, який перетворює 25(OH)D на 1,25-дигідроксिवітамін D [49]; лептин знижує регуляцію CYP24A1 та підвищує регуляцію CYP27B1, CYP27A1 та VDR, які відіграють життєво важливу роль у метаболізмі віт. D.

Висновки

1. У дітей та підлітків із дисфункцією гіпоталамуса достатній вміст сироваткового 25-гідроксिवітаміну D асоційований з нормальними показниками індексу маси тіла та лептину, водночас за наявності надлишкової маси тіла/ожиріння спостерігається дефіцит вітаміну D та високі значення рівня лептину крові. При збільшенні індексу маси тіла відбувається наростання ступеня дефіциту вітаміну D та рівня лептину.
2. У пацієнтів із дисфункцією гіпоталамуса встановлена зворотна залежність для рівнів лептину та 25-гідроксिवітаміну D, зворотний лінійний зв'язок між індексом маси тіла та рівнем 25-гідроксिवітаміну D та прямий лінійний зв'язок помірної сили між індексом маси тіла та рівнем лептину.
3. Діти та підлітки з дисфункцією гіпоталамуса та надлишковою масою тіла/ожирінням повинні розглядатися як група високого ризику розвитку серцево-судинної патології та метаболічних розладів вже з раннього віку. Вже з моменту постановки діагнозу необхідно моніторувати індекс маси тіла, рівні лептину та 25-гідроксिवітаміну D із метою запобігання дефіциту вітаміну D та збільшення маси тіла і проводити відповідну корекцію цих показників.

Список використаної літератури

- Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The «sunshine» vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Apr;3(2):118-26. doi: 10.4103/0976-500X.95506.
- Haq A, Svobodová J, Sofi NY, Jindrová A, Kába B, Rajah J, et al. Vitamin D status among the juvenile population: A retrospective study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:49-54. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.005.
- Valtueña J, González-Gross M, Huybrechts I, Breidenassel C, Ferrari M, Mouratidou T, et al. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(3):161-71. doi: 10.3177/jnsv.59.161.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
- Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 2010 Jul;78(2):140-5. doi: 10.1038/ki.2010.17.
- Galunska BT, Gerova DI, Galcheva SV, Iotova VM. Association between vitamin D status and obesity in Bulgarian pre pubertal children: a pilot study. *Int J Res Med Sci*. 2016;4(2):361-8. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20160284.
- Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017 Mar 13;7(3):e248. doi: 10.1038/nutd.2016.50.
- Doaei S, Jarrahi S, Torki S, Haghshenas R, Jamshidi Z, Rezaei S, et al. Serum vitamin D level may be associated with body weight and body composition in male adolescents; a longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;26(3):125-31. English. doi: 10.5114/pedm.2020.97466.
- Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May-Jun;97(3):273-9. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.
- Abu-Samak M, Mohammad BA, Mosleh I, Abdel-Majeed O, Braham A, Awwad SH, et al. Circulatory leptin levels as a key link in the potential association between insulin resistance and vitamin D deficiency: A review article. *Syst Rev Pharm*. 2021;12(3):347-52. doi: 10.31838/srp.2021.3.53.
- Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Jul 16;224(2):522-7. doi: 10.1006/bbrc.1996.1059.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34(1):2-11. doi: 10.1016/j.diabet.2007.09.004.
- Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res*. 2012 Feb;159(2):118-24. doi: 10.1016/j.trsl.2011.10.001.
- Li J, Gao Y, Yu T, Lange JK, LeBoff MS, Gorska A, et al. Obesity and leptin influence vitamin D metabolism and action in human marrow stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Apr;198:105564. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105564.
- Nimitphong H, Guo W, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. Vitamin D inhibits adipokine production and inflammatory signaling through the vitamin D receptor in human adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Mar;29(3):562-8. doi: 10.1002/oby.23109.
- Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *Nutr Res Pract*. 2020 Dec;14(6):553-67. doi: 10.4162/nrp.2020.14.6.553.
- Menendez C, Lage M, Peino R, Baldelli R, Concheiro P, Diéguez C, et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit *in vitro* leptin secretion by human adipose tissue. *J Endocrinol*. 2001 Aug;170(2):425-31. doi: 10.1677/joe.0.1700425.
- Kong J, Chen Y, Zhu G, Zhao Q, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *J Endocrinol*. 2013 Jan 18;216(2):265-71. doi: 10.1530/JOE-12-0344.
- Maetani M, Maskarinec G, Franke AA, Cooney RV. Association of leptin, 25-hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in women. *Nutr Cancer*. 2009;61(2):225-31. doi: 10.1080/01635580802455149.
- Kaisar HH, Halima ASA. Association of vitamin D supplementation with serum leptin and metabolic parameters in Egyptian patients with non-alcoholic steatohepatitis: A prospective study. *Egypt Liver J*. 2020;10(38):1-8. doi: 10.1186/s43066-020-00049-5.
- Khan AH, Fatima SS, Raheem A, Jafri L. Are serum leptin levels predicted by lipoproteins, vitamin D and body composition? *World J Diabetes*. 2019 Apr 15;10(4):260-8. doi: 10.4239/wjd.v10.i4.260.
- Hajimohammadi M, Shab-Bidar S, Neyestani TR. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Oct;71(10):1144-53. doi: 10.1038/ejcn.2016.245.
- Naini AE, Vahdat S, Hedaiaiti ZP, Shahzeidi S, Pezesghi AH, Nasri H. The effect of vitamin D administration on serum leptin and adiponectin levels in end-stage renal disease patients on hemodialysis with vitamin D deficiency: A placebo-controlled double-blind clinical trial. *J Res Med Sci*. 2016 Jan 28;21:1. doi: 10.4103/1735-1995.175144.
- Salter AL, Akinyemi OA, Elliott J, Sier J, Hunt J, Lanham-New SA, et al. The effect of vitamin D3 supplementation on interleukin-6 concentrations in healthy South Asian and Caucasian women: preliminary analysis of the D2-D3 study. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(OCE4):E240. doi: 10.1017/S002966511800246X.
- Dinca M, Serban MC, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Toth PP, Martin SS, et al. Does vitamin D supplementation alter plasma adipokines concentrations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2016 May;107:360-71. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.035.
- 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; 2006. 312 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X> [Accessed 6th July 2025].
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Bemanalizadeh M, Heidari-Beni M, Ejtahed HS, Heshmat R, Baygi F, Seif E, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with anthropometric measures in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eat Weight Disord*. 2021 Oct;26(7):2219-26. doi: 10.1007/s40519-020-01067-3.
- Gandhe MB, Velu VK, Shyamini RS, Saha S, Ramesh R, Babu MS. Circulating 25-hydroxyvitamin D status in apparently healthy adolescents and its association with body mass index in Puducherry population. *Indian J Child Health*. 2016;3(2):110-5. doi: 10.32677/IJCH.2016.v03.i02.007.
- Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013 Mar 20;5(3):949-56. doi: 10.3390/nu5030949.
- Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, Wilson DM, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):459-67. doi: 10.3945/ajcn.2008.27275.
- Большова ОВ, Малиновська ТМ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та інші. Вітамін D, вітамін D-зв'язуючий білок і паратгормон у дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. Український журнал Перинатології і Педіатрії. 2023;2(94):97-105 (Bolshova OV, Malinivska TM, Sprynchuk NA, Kvachenjuk DA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, et al. Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid hormone in children and adolescents with obesity and dysfunction of the hypothalamus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023;2(94):97-105. Ukrainian). doi: 10.15574/PP.2023.94.97.
- Bellone S, Esposito S, Giglione E, Genoni G, Fiorito C, Petri A, et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2014 Sep;37(9):805-9. doi: 10.1007/s40618-014-0108-3.
- Peterson CA, Belenchia AM. Vitamin D deficiency & childhood obesity: a tale of two epidemics. *Mo Med*. 2014 Jan-Feb;111(1):49-53.

35. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(2):89-99. doi: 10.1159/000490669.
36. Vimalawaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
37. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010 Mar 2;152(5):307-14. doi: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009.
38. Grandi NC, Breiting LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med.* 2010 Sep-Oct;51(3-4):228-33. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.06.013.
39. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010 Mar;65(3):225-36. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013.
40. Milagres LC, Filgueiras MS, Rocha NP, Suhett LG, de Albuquerque FM, Juvanhol LL, et al. Cutoff point estimation for serum vitamin D concentrations to predict cardiometabolic risk in Brazilian children. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Dec;74(12):1698-706. doi: 10.1038/s41430-020-0624-5.
41. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
42. Liu W, Zhou X, Li Y, Zhang S, Cai X, Zhang R, et al. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(6):e19052. doi: 10.1097/MD.00000000000019052.
43. Seth M, Biswas R, Ganguly S, Chakrabarti N, Chaudhuri AG. Leptin and obesity. *Physiol Int.* 2020 Dec 22;107(4):455-68. doi: 10.1556/2060.2020.00038.
44. Esin K, Batirel S, Ülfer G, Yigit P, Sanlier N. Association of serum irisin levels with body composition, metabolic profile, leptin, and adiponectin levels in lean and obese children. *Medicina (Kaunas).* 2023 Nov 5;59(11):1954. doi: 10.3390/medicina59111954.
45. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients.* 2019 Nov 8;11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704.
46. Karampela I, Sakellidou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and obesity: current evidence and controversies. *Curr Obes Rep.* 2021 Jun;10(2):162-80. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.
47. Khwanchuea R, Punsawad C. Associations between body composition, leptin, and vitamin D varied by the body fat percentage in adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 3;13:876231. doi: 10.3389/fendo.2022.876231.
48. Roizen J, Long C, Casella A, Nguyen M, Danahy L, Seiler C, et al. High dose dietary vitamin D allocates surplus calories to muscle and growth instead of fat via modulation of myostatin and leptin signaling. *Res Sq [Preprint].* 2024 May 8;rs.3.rs-4202165. doi: 10.21203/rs.3.rs-4202165/v1.
49. Matsunuma A, Kawane T, Maeda T, Hamada S, Horiuchi N. Leptin corrects increased gene expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase in leptin-deficient, ob/ob mice. *Endocrinology.* 2004 Mar;145(3):1367-75. doi: 10.1210/en.2003-1010.

Список скорочень

Віт. D – вітамін D
ДГ – дисфункція гіпоталамуса
ІМТ – індекс маси тіла
МТ – маса тіла
25(OH)D – 25-гідроксिवітамін D

Vitamin D, leptin, and body mass index in children and adolescents with hypothalamic dysfunction

T.M. Malinowska, O.V. Bolshova, D.A. Kvachenyuk, N.A. Sprinchuk, I.V. Lukashuk, V.G. Pakhomova

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

Abstract. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) is considered as a major factor in many adverse health outcomes in children and adolescents. Despite the documented consequences of vitamin D (vit D) deficiency, many unexplained and controversial questions of its relationship with some risk factors for cardiometabolic conditions that often accompany neurohormonal diseases, in particular with markers of excess body weight (BW)/obesity and leptin in hypothalamic dysfunction (HD) in childhood and adolescence. Obesity is one of the leading clinical signs of HD in children and adolescents, which can lead to serious cardiological and metabolic consequences already at a young age, early disability and reduced quality of life of patients. It is advisable to study the relationship between vit. D, body mass index (BMI) and leptin, which are directly related to the occurrence of the main symptoms of obesity in HD and may affect the development of its complications. There is little research on the relationship between vit. D and leptin, especially among children and adolescents. It should be noted that most studies devoted to the research of the complex relationship between vit. D and leptin were conducted either in healthy individuals or in patients with type 2 diabetes, who suffered or did not suffer from obesity, did not take into account the etiology of obesity and did not study its form. There are practically no such studies in children and adolescents with neuroendocrine pathology, in particular with HD with/without obesity. In Ukraine, no studies have been conducted on the relationship between the content of vit. D, leptin and BMI in the pediatric population with HD. **The aim** was to investigate the content of serum 25(OH)D in children and adolescents with HD depending on BMI and leptin. **Material and methods.** 264 children and adolescents (141 boys) with HD aged 10 to 17 years were examined. In patients, the 25(OH)D content was determined with immunochemiluminescent method, leptin level by enzyme immunoassay method, and BMI. **Results.** Normal BMI <25.0 kg/m² (18.3-24.9 kg/m²) was found in 18 people (6.82%). Excess BW (BMI=25.0-29.9 kg/m²) was found in 82 patients (31.06%). BMI from 30.0 to 34.9 kg/m² was found in 84 children (31.82%), BMI from 35.0 to 39.9 kg/m² – in 51 children (19.32%), BMI ≥40.0 kg/m² (40.25-56.43 kg/m²) – 29 children (10.98%). It was found that low serum 25(OH)D (vit. D deficiency) is observed in patients with HD even in the presence of excess BW. As BMI increases, the degree of vit. D deficiency increases. In patients with HD and BMI ≥40.0 kg/m² the lowest 25(OH)D level was observed in relation to this indicator in the control group and in children with HD with normal BMI (27.06±7.29, 79.3±4.11 and 64.77±7.79 nmol/L, respectively, p<0.05).

Оригінальні дослідження

In the presence of excess BW in patients with HD, the leptin level on average was twice as high as the leptin values in the control group and in patients without excess BW/obesity and was 7.74 ± 0.83 ng/mL ($p < 0.05$). As BMI increases, there is a significant increase in leptin levels. In patients with HD, an inverse relationship was established for leptin and 25(OH)D, an inverse linear relationship between BMI and 25(OH)D level, and a direct linear relationship of moderate strength between BMI and leptin level. **Conclusions.** In children and adolescents with HD, sufficient serum 25(OH)D levels are associated with normal BMI and leptin levels, while in the presence of excess BW/obesity, vit. D deficiency and high blood leptin levels are observed. As the degree of vit. D deficiency increases, BMI and leptin levels increase. Children and adolescents with HD and excess BW/obesity should be considered as a high-risk group of developing cardiovascular pathology and metabolic disorders from an early age. From the moment of diagnosis, it is necessary to monitor BMI, leptin and 25(OH)D levels in order to prevent vit. D deficiency and increase in BW and to carry out appropriate corrections of these indicators.

Keywords: vitamin D, leptin, body mass index, hypothalamic dysfunction, children and adolescents.

Для цитування: Маліновська ТМ, Большова ОВ, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ. Вітамін D, лептин та індекс маси тіла в дітей та підлітків при дисфункції гіпоталамуса. Ендокринологія. 2025;30(4):316-324. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.316.

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

Відомості про авторів: Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Большова Олена Василівна, д-рка мед. наук, проф., керівниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Кваченюк Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Спринчук Наталія Андріївна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Лукашук Ірина Вікторівна, канд. мед. наук, наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Пахомова Вікторія Геннадіївна канд. мед. наук, лікарка-ендокринолог дитячий відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-0044-4069.

Особистий внесок: Маліновська Т.М – клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретація даних, статистична обробка; Большова О.В. – ідея дослідження, написання рукопису; Кваченюк Д.А. – аналіз літератури, статистична обробка, редагування рукопису; Спринчук Н.А. – клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка, аналіз літератури; Лукашук І.В., Пахомова В.Г. – аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів.

Фінансування: дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Вивчити взаємозв'язок між гормональними факторами та генними поліморфізмами в механізмах розвитку ендокринопатій та їх ускладнень у дитячому і підлітковому віці» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0125U001250).

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

Стаття: надійшла до редакції 14.10.2025 р.; перероблена 19.11.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

For citation: Malinowska TM, Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG. Vitamin D, leptin and body mass index in children and adolescents with hypothalamic dysfunction. Endokrynologia. 2025;30(4):316-324. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.316.

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: Malinowska Tetyana Mykolaivna, Ph. D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716. Sprynchuk Nataliya Andriyivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of Unit of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Lukashuk Iryna Viktorivna, PhD, Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Pakhomova Viktoriya Gennadiyivna, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-0044-4069.

Personal contribution: Malinowska T.M. – clinical examination of patients, analysis and interpretation of data, statistical processing; Bolshova O.V. – idea of the study, writing the manuscript; Kvachenyuk D.A. – literature analysis, statistical processing, editing the manuscript; Sprynchuk N.A. – clinical examination of patients, statistical processing, literature analysis; Lukashuk I.V., Pakhomova V.G. – literature analysis, clinical examination of patients.

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «To study the relationship between hormonal factors and gene polymorphisms in the mechanisms of development of endocrinopathies and their complications in childhood and adolescence» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0125U001250.

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

Article: received September 14, 2025; revised November 19, 2025; accepted November 25, 2025; published Desember 30, 2025.

Селективне вибуття та репрезентативність у тиреоїдному когортному дослідженні: аналіз проходження тонкогolkової аспіраційної пункційної біопсії та хірургічного лікування пацієнтами з вузловими утвореннями щитоподібної залози

Г.А. Замотаєва,
О.В. Лапікура,
І.П. Пастер

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

Резюме. Українсько-Американська тиреоїдна когорта була створена для довготривалого спостереження за наслідками аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) в осіб, які зазнали радіаційного опромінення в дитячому віці. Проспективний когортний підхід дає змогу встановлювати причинно-наслідкові зв'язки між впливом радіоїоду та розвитком патології щитоподібної залози (ЩЗ). Водночас нерівномірна участь або вибіркоче вибуття учасників когорти у ході спостереження може бути джерелом систематичних похибок і знижувати достовірність епідеміологічних оцінок ризику виникнення та прогресування вузлових і неопластичних уражень ЩЗ. **Метою** дослідження було оцінити участь пацієнтів із вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ у проходженні тонкогolkової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) і хірургічному лікуванні та визначити можливість виникнення селективного зміщення, пов'язаного з їхнім вибуттям під час повторних обстежень. **Матеріал і методи.** У дослідження включено дані другого, третього та четвертого циклів скринінгових обстежень (2001–2008 рр.), під час яких проводився клінічний огляд і ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ. Обстеження

Оригінальні дослідження

виконувалися стаціонарними та виїзними бригадами на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» та медичних закладів у регіонах. У разі виявлення вузлових утворень розміром ≥ 10 мм або менших із підозрілими сонографічними ознаками учасників направляли на ТАПБ ЩЗ. За наявності цитологічних ознак злоякісності чи клінічних показань призначалося хірургічне втручання. Кінцевими точками спостереження були операція або останнє доступне УЗД ЩЗ із повними даними. Порівнювали частоту проходження ТАПБ ЩЗ та операцій на ЩЗ серед осіб, яким ці процедури були показані, із соціально-демографічними та дозиметричними характеристиками тих, хто не з'явився. Статистичний аналіз проведено з використанням JASP. **Результати.** Протягом трьох скринінгових циклів у 1109 учасників тиреоїдної когорти вперше було виявлено вузлові утворення ЩЗ. З них 871 особі (78,5%) була показана ТАПБ ЩЗ за визначеними критеріями. Серед 806 учасників (92,5%), які прибули на ТАПБ ЩЗ, у 14,8% повторне обстеження засвідчило відсутність показань до виконання процедури. ТАПБ ЩЗ фактично виконали 687 учасникам (78,9% від призначених). У багатьох випадках пацієнти погоджувалися пройти процедуру після повторних звернень або логістичної підтримки. За результатами цитологічного дослідження хірургічне втручання було рекомендовано 187 особам (27,2% від числа тих, хто пройшов ТАПБ ЩЗ). Загальна частка пацієнтів, які дотрималися рекомендації лікаря та з'явилися на призначене хірургічне лікування, становила 90,9%. У частині випадків додаткове обстеження не підтверджувало показань до операції, тоді як інші пацієнти проходили хірургічне лікування в іншому медичному закладі. У підсумку хірургічне лікування отримали 152 особи (81,3% від числа тих, кому було рекомендовано). Аналіз соціально-демографічного профілю учасників, які пройшли ТАПБ ЩЗ або хірургічне втручання на ЩЗ, порівняно з тими, хто не долучився до подальших етапів обстеження, не виявив суттєвих статистичних розбіжностей за віком, статтю чи типом населеного пункту. Виняток становив лише розподіл за місцем проживання на момент аварії на ЧАЕС серед осіб, скерованих на ТАПБ ЩЗ. Доза опромінення ЩЗ не мала впливу на рівень залученості до діагностичних або лікувальних заходів. Це підтверджує відсутність дозозалежного чи соціально зумовленого вибуття з когортного спостереження, що, своєю чергою, гарантує збереження репрезентативності вибірки для оцінки ризиків. **Висновки.** Отримані результати засвідчили високий рівень участі пацієнтів у ТАПБ ЩЗ та хірургічному втручанні на ЩЗ, що відображає ефективну організацію дослідження та довіру з боку учасників. Порівняння базових характеристик осіб, які пройшли рекомендовані діагностичні та лікувальні процедури, із тими, кому вони були показані, не виявило суттєвих відмінностей. Це підтверджує репрезентативність вибірки, свідчить про відсутність вираженого селективного вибуття, що забезпечує високу надійність і достовірність оцінок ризику розвитку вузлових утворень ЩЗ.

Ключові слова: проспективні когортні дослідження, Українсько-Американська тиреоїдна когорта, тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія, хірургічне втручання, рівень участі при повторних обстеженнях, селективне вибуття.

Когортні дослідження є одним із найпотужніших інструментів епідеміології, які дають змогу вивчати етіологію, фактори ризику та природний перебіг будь-яких захворювань, зокрема патології ЩЗ. Їхня головна перевага полягає в проспективному дизайні, що дозволяє чітко визначити часову послідовність між впливом (експозицією) та розвитком патології. Цей аспект є критично важливим для встановлення причинно-наслідкових зв'язків у ендокринології, де латентний період хвороби може тривати роками [1].

На відміну від поперечних досліджень або дизайну «випадок-контроль», когортний підхід забезпечує можливість оцінювати інцидентність і визначати відносний ризик розвитку доброякісних вузлів та злоякісних новоутворень ЩЗ [2].

Патогенез захворювань ЩЗ є поліетіологічним і зумовлений поєднанням генетичних факторів, умов довкілля (зокрема впливом іонізуючого випромінювання), йодного забезпечення, психоемоційних навантажень та дії

ендокринних дизрапторів. Дослідження складної взаємодії цих чинників потребує тривалого систематичного спостереження за великими популяціями, що робить когортний підхід оптимальним інструментом для оцінки ризику тиреоїдної патології [3-5].

Дослідження після аварії на ЧАЕС, яка призвела до масштабного викиду значної кількості радіонуклідів йоду в атмосферу, стали одними із найвідоміших прикладів використання когортного підходу для вивчення наслідків впливу іонізуючого випромінювання на стан ЩЗ. В Україні та Білорусі були створені багатотисячні когорти осіб, які зазнали впливу радіоактивного йоду у віці 0-18 років на момент аварії на ЧАЕС або *in utero* [6, 7]. Дослідження, що тривають майже 30 років, надали унікальні дані щодо взаємозв'язку між опроміненням у дитячому віці та тиреоїдною патологією. Повідомляється про підвищений ризик раку і доброякісних пухлин ЩЗ [8-11]. До

того ж досліджуються автоімунні процеси та порушення функції ЩЗ, у тому числі при низьких дозах опромінення [12-14].

У Японії після аварії на атомній електростанції «Фукусіма» було розгорнуто масштабну програму когортного моніторингу дітей і підлітків [15]. Автори підкреслюють складність диференціації радіаційно індукованих і спорадичних випадків раку ЩЗ, а також значення модифікуючих чинників – йодного статусу, супутніх автоімунних захворювань та особливостей середовища.

Досвід українських, білоруських та японських дослідників свідчить, що довготривалі когортні дослідження є незамінними для глибокого аналізу патогенезу тиреоїдної патології в умовах техногенних катастроф та формування достовірних епідеміологічних висновків.

Для вивчення віддалених наслідків опромінення в дитячому віці за співробітництва ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Інститут, Україна) та Національного інституту раку США (National Cancer Institute, NCI, USA) було започатковано Українсько-Американську програму «Науковий проєкт вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (далі – Проєкт). Основна когорта, сформована в 1998-2000 рр., включила 13 243 осіб, які на момент аварії були дітьми чи підлітками, і спостерігається вже понад 27 років. Це дослідження забезпечує унікальні можливості для аналізу дозових залежностей, індивідуальної оцінки експозиції та вивчення природного перебігу вузлової патології за даними ультразвукового дослідження (УЗД), цитологічних та патоморфологічних досліджень [9, 11].

Попри численні переваги, когортні дослідження стикаються з методологічними викликами, серед яких – необхідність дотримання протоколу, його поступове «старіння» (оновлення діагностичних методик, зміна класифікацій), скринінгові ефекти, можливість надмірної діагностики, невизначеність дозових реконструкцій та ризик систематичних помилок вимірювання. Одним із найважливіших чинників, що можуть впливати на внутрішню валідність, є неповна або диференційована участь пацієнтів у повторних обстеженнях. Якщо ймовірність участі пов'язана з рівнем експозиції або наяв-

ністю вузлової патології, селективне вибуття (selective attrition) здатне як переоцінювати, так і занижувати реальні ефекти.

Kaplan R.M. та Atkins C.J. (1987) одними з перших емпірично продемонстрували явище вибіркового вибуття та його вплив на оцінку ефективності лікування при цукровому діабеті [16]. Автори встановили, що ймовірність припинення участі була суттєво вищою серед пацієнтів, які не досягли зниження маси тіла відповідно до терапевтичних цілей. Вони дійшли висновку, що систематичне виключення таких учасників з аналізу призводить до завищення оцінки ефективності інтервенції та може суттєво послаблювати внутрішню валідність дослідження.

Натомість у довготривалому когортному дослідженні впливу паління на когнітивний спад було продемонстровано протилежну ситуацію: курці частіше помирали або припиняли участь, і стандартний аналіз недооцінював шкідливий вплив паління [17].

Водночас у клінічному дослідженні ERMIES було продемонстровано, що вибуття з програми серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було пов'язане з чоловічою статтю, проживанням у великому домогосподарстві, низьким рівнем доходу, депресією та наявністю серйозних хвороб в анамнезі (госпіталізації або довгі лікарняні), що підвищує ризик переоцінки ефективності втручання [18].

У популяційному дослідженні у Померанії (Німеччина) було показано, що обмеження аналізу лише «ранніми» респондентами (особами, які погодилися на участь після першого запрошення) суттєво змінює оцінки поширеності зоба, вузлів і автоімунних маркерів ЩЗ; застосування інтенсивніших стратегій запрошення та залучення учасників дозволяло зменшити це зміщення і наблизити оцінки до параметрів вихідної популяції [19].

В іншому проспективному тиреоїдному когортному дослідженні (Isfahan Thyroid Cohort Study) тривале спостереження супроводжувалося значним вибуттям, однак порівняння базових характеристик учасників, які залишилися, із тими, хто вибув, показало відсутність суттєвих відмінностей (за винятком невеликої різниці у віці), що дало авторам підстави вважати, що масштаб систематичного зміщення оцінок ризику є обмеженим [20].

Ці приклади ілюструють, що селективне вибуття може по-різному впливати на результа-

Оригінальні дослідження

ти: в одних випадках – критично спотворювати оцінки ризику, в інших – мати мінімальний ефект за умови ретельного аналізу та контролю. Отже, систематичне вивчення рівня участі пацієнтів у повторних обстеженнях, а також природи і масштабу вибуття є невіддільним складником якісного аналізу даних у когортних дослідженнях.

Мета роботи – оцінити наявність і характер селективного вибуття серед учасників Українсько-Американської тиреоїдної когорти шляхом порівняння соціально-демографічних та дозових характеристик між пацієнтами, які пройшли діагностичні та лікувальні процедури (ТАПБ ЩЗ і/або хірургічне втручання), і тими, хто не взяв участі в них; визначити, чи може таке вибуття призводити до систематичного спотворення оцінок ризику вузлових уражень і розвитку злоякісних новоутворень ЩЗ.

Матеріал і методи

Когорта Проєкту була сформована протягом першого циклу обстеження в 1998-2000 рр., коли медичне обстеження пройшли 13 243 потенційних учасників Проєкту, що становить 65,8% від загальної кількості запрошених.

Згідно з протоколом Проєкту кожні 2-3 роки всі учасники Проєкту проходили обстеження стаціонарною бригадою на базі Інституту та виїзними бригадами співробітників Інституту за місцем проживання (у лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або на фельдшерсько-акушерських пунктах).

В аналіз включено результати 3 циклів обстеження: другого (2001-2003 роки), третього (2003-2005 роки) і четвертого (2005-2008 роки), коли було обстежено 12 419, 11 744 і 10 186 учасників Проєкту відповідно. Результати першого циклу обстеження не були включені в аналіз, оскільки нами не були верифіковані причини направлення на поглиблене обстеження або хірургічне лікування і не була задокументована процедура запрошення.

До початку обстеження кожному учаснику Проєкту детально пояснили мету та завдання проєкту, а також процедуру обстеження. Також всі повнолітні учасники Проєкту (або батьки учасників, які на момент першого обстеження не досягли 16-річного віку) дали письмову інфор-

мовану згоду на участь у медичному обстеженні за Проєктом.

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

Детально процедуру обстеження учасників Проєкту ми описали в попередніх публікаціях [21, 22].

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

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

Було організовано централізоване/колективне привезення учасників Проєкту на ТАПБ ЩЗ в Інституті (зокрема, під час роботи виїзних бригад). Були спроби організувати проведення ТАПБ ЩЗ у медичних закладах за місцем проживання учасників Проєкту, але вони не виправдали сподівання через організаційні проблеми.

За підозрілих чи «злоякісних» результатів цитологічного дослідження ЩЗ, появи симптомів компресії, швидкого росту утворення учасників Проєкту скеровували на хірургічне лікування в клініці Інституту.

Епідеміологічна група з числа співробітників Проєкту в координації з медичними працівниками контрольованих районів сприяла залученню учасників Проєкту на додаткові медичні процедури (зокрема, на ТАПБ ЩЗ і хірургічне втручання на ЩЗ), організовувала роботу з суб'єктами, від яких не було отримано відповіді або які відмовлялися від додаткових процедур, збирала інформацію про поточний статус учасників Проєкту тощо.

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

При проведенні статистичного аналізу використовували JASP. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне значення та середню квадратичну похибку середнього арифметичного ($M \pm m$), медіану з кuartилями ($Me [Q1; Q3]$), мінімальне та максимальне значення, а також 95% довірчий інтервал для медіани. Для оцінки відмінностей розподілу характеристик учасників когорти застосовувався критерій Пірсона (χ^2), в усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати

Під час 2–4-го циклів скринінгового обстеження в 1109 членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти було вперше виявлено вузлові утворення ЩЗ (рис.). ТАПБ ЩЗ була призначена 871 із цих пацієнтів (78,5% від загальної кількості). Із них 3,9% відмовилися від процедури, а 3,6% – не з'явилися на пункцію. 806 учасників з'явилися на ТАПБ ЩЗ. У 14,8% тих, хто прибув на пункцію, після повторного обстеження необхідність її проведення була скасована. Отже, біопсію фактично виконано в 687 пацієнтів, що становить 78,9% від числа всіх, кому вона була показана.

За результатами цитологічного дослідження пунктатів, 187 учасників (27,2% від тих, кому проведено ТАПБ ЩЗ) отримали направлення на хірургічне лікування. Із них 8,6% пацієнтів не з'явилися на операцію, а 0,5% (1 особа) відмовилася від хірургічного лікування. Серед 170 пацієнтів, які прибули на операцію, у 13,5% після додаткової консультації ендокринолога та хірурга необхідність операції була скасована. Окрім того, 5 пацієнтів із вузловою патологією оперувалися за власним бажанням в інших медичних закладах (вони включені до загальної кількості прооперованих, але не враховані в аналізі відгуку на направлення). Загалом операцію на ЩЗ виконано в 152 членів когорти (147 у базовій установі Проекту і 5 в інших), тобто хірургічного лікування зазнав приблизно кожен восьмий учасник із вперше виявленими вузлами.

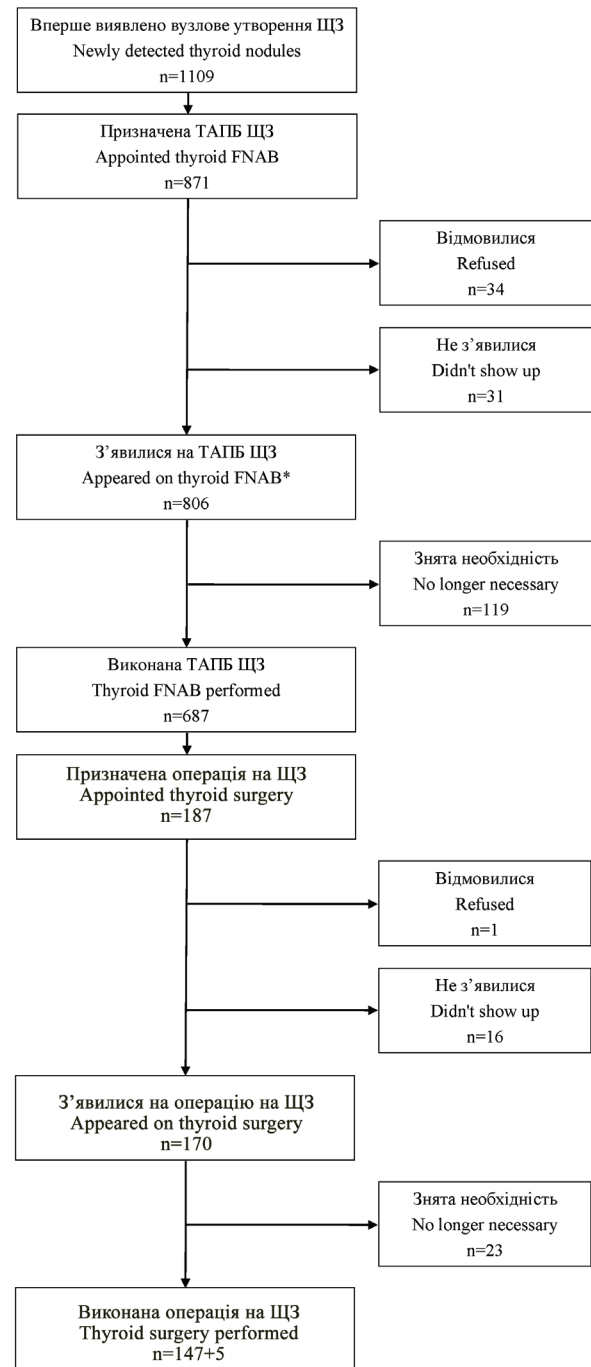


Рис. Блок-схема учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ, які пройшли ТАПБ ЩЗ і операцію на ЩЗ.

Fig. Flowchart of Project participants with newly detected thyroid nodules that underwent thyroid FNAB and thyroid surgery.

Note. * FNAB fine-needle aspiration biopsy.

Загальна характеристика учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД наведена в **табл. 1**.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Загальна характеристика учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД**Table 1.** General characteristics of Project participants with newly detected thyroid nodules according to ultrasound data

Показники Indicators	Вузлові утворення ЩЗ Thyroid nodules	ТАПБ ЩЗ Thyroid FNAB	Операція на ЩЗ Thyroid surgery
Кількість осіб, n Number of persons, n	1109	687	152
Стать Gender			
Чоловіча Male	358 (32,3%)	204 (29,7%)	50 (32,9%)
Жіноча Female	751 (67,7%)	483 (70,3%)	102 (67,1%)
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years			
≤4	309 (27,9%)	193 (28,1%)	49 (32,2%)
5-9	280 (25,2%)	176 (25,6%)	32 (21,1%)
10-14	410 (37,0%)	253 (36,8%)	57 (37,5%)
≥15	110 (9,9%)	65 (9,5%)	14 (9,2%)
M±m (n)	8,36±0,15 (1109)	8,27±0,19 (687)	7,86±0,40 (152)
Me [Q1; Q3]	9 [4; 12]	9 [4; 12]	9 [3; 12]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	0; 18	0; 18	0; 18
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	8,00-9,00	8,00-10,00	7,00-10,00
Вік на момент виявлення вузла ЩЗ, роки Age at the time of thyroid node detection, years			
15-20	188 (17,0%)	128 (18,6%)	38 (25,0%)
21-25	286 (25,8%)	172 (25,1%)	30 (19,7%)
26-30	371 (33,4%)	239 (34,8%)	50 (32,9%)
31-35	247 (22,3%)	141 (20,5%)	32 (21,1%)
36-38	17 (1,5%)	7 (1,0%)	2 (1,3%)
M±m (n)	26,25±0,15 (1109)	25,93±0,20 (687)	25,57±0,44 (152)
Me [Q1; Q3]	27 [22; 30]	26 [22; 30]	26 [20,5; 30]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	15; 38	15; 38	15; 36
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	26,00-27,00	26,00-27,00	25,00-28,00
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Residence place at the time of Chernobyl accident			
Житомирська область Zhytomyr oblast	329 (29,7%)	178 (25,9%)	38 (25,0%)
Київська область Kyiv oblast	167 (15,0%)	116 (16,9%)	29 (19,1%)
Чернігівська область Chernihiv oblast	613 (55,3%)	393 (57,2%)	85 (55,9%)
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residence place at the time of Chernobyl accident			

Продовження таблиці 1

Показники Indicators	Вузлові утворення ЩЗ Thyroid nodules	ТАПБ ЩЗ Thyroid FNAB	Операція на ЩЗ Thyroid surgery
сільський rural	754 (68,0%)	455 (66,2%)	98 (64,5%)
міський urban	355 (32,0%)	232 (33,8%)	54 (35,5%)
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy			
<0,3	650 (58,6%)	380 (55,3%)	77 (50,7%)
0,3-1,0	239 (21,6%)	152 (22,1%)	30 (19,7%)
>1,0	220 (19,8%)	155 (22,6%)	45 (29,6%)

Порівняння характеристик учасників залежно від участі в медичних процедурах

ТАПБ ЩЗ. Порівняння соціально-демографічних та дозових характеристик між учасни-

ками, що були направлені на ТАПБ ЩЗ, і тими, хто прийшов на цю процедуру, не виявило статистично значущих відмінностей за більшістю показників (табл. 2).

Таблиця 2. Загальна характеристика учасників Проекту, направлених на ТАПБ ЩЗ

Table 2. General characteristics of Project participants who were referred for thyroid FNAB

Показники Indicators	Направлені Referred	З'явилися* Appeared*	Не з'явилися** Didn't show up**	p-value***
Кількість осіб, n Number of persons, n	871	806 (92,5%)	65 (7,5%)	
Стать Gender				
Чоловіча Male	268 (30,8%)	248 (30,8%)	20 (30,8%)	1,000
Жіноча Female	603 (69,2%)	558 (69,2%)	45 (69,2%)	
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years				
≤4	235 (27,0%)	221 (27,4%)	14 (21,5%)	0,572
5-9	227 (26,1%)	210 (26,1%)	17 (26,2%)	
10-14	324 (32,7%)	299 (37,1%)	25 (38,5%)	
≥15	85 (9,8%)	76 (9,4%)	9 (13,8%)	
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Residence place at the time of Chernobyl accident				
Житомирська область Zhytomyr oblast	253 (29,0%)	225 (27,9%)	28 (43,1%)	0,027
Київська область Kyiv oblast	134 (15,4%)	124 (15,4%)	10 (15,4%)	
Чернігівська область Chernihiv oblast	484 (55,6%)	457 (56,7%)	27 (41,5%)	
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residence place at the time of Chernobyl accident				
сільський rural	591 (67,9%)	544 (67,5%)	47 (72,3%)	0,424

Показники Indicators	Направлені Reffered	З'явилися* Appeared*	Не з'явилися** Didn't show up**	p-value***
міський urban	280 (32,1%)	262 (32,5%)	18 (27,7%)	
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				
<0,3	496 (56,9%)	453 (56,2%)	43 (66,2%)	0,297
0,3-1,0	189 (21,7%)	178 (22,1%)	11 (16,9%)	
>1,0	186 (21,4%)	175 (21,7%)	11 (16,9%)	

Примітка: * – незалежно від факту проведення ТАПБ ЩЗ (проведена чи знята необхідність); ** – відмовився від ТАПБ ЩЗ чи не з'явився; *** – Pearson Chi-Square вважався статистично значимим при значеннях $p < 0,05$.

Note: * – regardless of the fact of thyroid FNAB (performed or removed); ** – refused thyroid FNAB or did not appear; *** – Pearson Chi-Square was considered statistically significant at values $p < 0.05$.

Зокрема:

- **Стать:** частка чоловіків і жінок була повністю однакова серед тих, хто з'явився на пункцію, і тих, хто не з'явився. Іншими словами, жінки і чоловіки брали участь у процедурі пропорційно до їх представлення в когорті.
- **Вік:** розподіл віку на момент аварії на ЧАЕС практично не відрізнявся між групами. Наприклад, частка наймолодших учасників (≤ 4 роки в 1986 р.) становила 27,0% серед тих, хто був направлений на ТАПБ ЩЗ, проти 27,4% серед тих, хто з'явився на неї ($p=0,572$). Аналогічно, середні та старші вікові категорії були представлені подібно.
- **Тип місця проживання:** місце проживання на час аварії (місто чи село) не мало істотного впливу на явку. Частка сільських жителів серед направлених на біопсію (67,9%), була схожою до неї серед учасників, що з'явилися (67,5%, $p=0,424$).
- **Область проживання:** єдина помітна різниця стосувалася регіону. Серед учасників, які не з'явилися на призначену пункцію, було більше мешканців Житомирської області (43,1% проти 28% у групі, що з'явилась) та менше – із Чернігівської (41,5% проти 56%). Найімовірніше, ця географічна диспропорція відображає логістичні труднощі (віддаленість проживання від інституту, де проводилось обстеження, тощо). І хоча вона є статистично значущою ($p=0,027$), вона не супроводжувалась відмінностями в інших характеристиках запрошених на ТАПБ учасників і, що важливо, за рахунок високого рівня відгуку регіональне представництво тих, хто відгукнувся

на запрошення на біопсію, виявилось подібним до початкового розподілу запрошених – 56,7% проти 55,6% для Житомирської області та 27,9% проти 29,0% для Чернігівської.

- **Доза опромінення:** рівень отриманої дози радіації на ЩЗ не впливав на участь у явці на обстеження. Розподіл доз серед тих, хто не пройшов ТАПБ ЩЗ, практично збігався з рештою ($p=0,297$).

Варто зазначити, що в рамках Проєкту було вжито додаткових заходів для заохочення участі: організовували централізоване транспортування учасників до клініки для проведення ТАПБ ЩЗ та повторно запрошували тих, хто спочатку не відгукнувся або відмовився. Це сприяло високому рівню відгуку на діагностичному етапі (понад 90% запланованих біопсій проведено).

Приблизно 10–15% учасників Проєкту проходили ТАПБ ЩЗ у день виявлення вузлового утворення (табл. 3). Усі такі пацієнти були обстежені стаціонарною бригадою на базі Інституту, причому рішення щодо необхідності проведення ТАПБ ЩЗ ухвалював лікар-ендокринолог безпосередньо під час обстеження. Відносно високий відсоток проведення ТАПБ ЩЗ протягом перших семи днів після виявлення вузлових утворень пояснюється практикою централізованого перевезення пацієнтів до Інституту для пункції, якої дотримувалися під час виїзних обстежень учасників Проєкту в регіонах. Схожа тенденція спостерігалася і щодо інтервалу часу від моменту направлення на ТАПБ ЩЗ до виконання процедури, оскільки в переважній більшості випадків ендокринологи направляли пацієнтів на пункцію в день виявлення вузлових утворень.

Таблиця 3. Розподіл учасників Проєкту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД і проведеною ТАПБ ЩЗ за циклами обстеження

Table 3. Distribution of Project participants with newly detected thyroid nodules according to ultrasound data and thyroid FNAB by examination cycles

Показники Indicators	Показники Indicators			Всього Total
	2	3	4	
Кількість осіб із вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ, n Number of persons with newly detected thyroid nodules, n	328	394	387	1109
Кількість осіб із проведеною ТАПБ ЩЗ, n Number of persons with thyroid FNAB, n	232	251	204	687
Стать Gender				
Чоловіча Male	72 (31,0%)	75 (29,9%)	57 (27,9%)	204 (29,7%)
Жіноча Female	160 (69,0%)	176 (70,1%)	147 (72,1%)	483 (70,3%)
Вік на момент проведення ТАПБ ЩЗ, роки Age at the time of thyroid FNAB, years				
15-20	58 (25,0%)	34 (13,5%)	5 (2,5%)	97 (14,1%)
21-25	50 (21,6%)	54 (21,5%)	32 (15,7%)	136 (19,8%)
26-30	75 (32,3%)	73 (29,1%)	46 (22,5%)	194 (28,3%)
31-35	36 (15,5%)	69 (27,5%)	58 (28,4%)	163 (23,7%)
36-40	6 (2,6%)	12 (4,8%)	41 (20,1%)	59 (8,6%)
>40	7 (3,0%)	9 (3,6%)	22 (10,8%)	38 (5,5%)
M±m (n)	25,62±0,41 (232)	27,95±0,38 (251)	32,13±0,45 (204)	28,40±0,26 (687)
Me [Q1; Q3]	26 [20,5; 30]	28 [23; 32]	32 [27; 37]	28 [23; 32]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	16; 45	17; 45	19; 47	16; 47
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	25,00-27,00	27,00-29,00	31,00-33,00	28,00-29,00
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				
<0,3	121 (52,2%)	139 (55,4%)	120 (58,8%)	380 (55,3%)
0,3-1,0	49 (21,1%)	54 (21,5%)	49 (24,0%)	152 (22,1%)
>1,0	62 (26,7%)	58 (23,1%)	35 (17,2%)	155 (22,6%)
Час після виявлення вузлових утворень ЩЗ Time after thyroid nodules detection				
у день виявлення 1-7 днів / 1-7 days	24 (10,3%)	39 (15,5%)	26 (12,7%)	89 (13,0%)
8-31 день / 8-31 day	58 (25,0%)	71 (28,3%)	30 (14,7%)	159 (23,2%)
1-12 місяців / 1-12 months	37 (16,0%)	25 (10,0%)	8 (3,9%)	70 (10,2%)
1-2 роки / 1-2 years	42 (18,1%)	50 (19,9%)	25 (12,3%)	117 (17,0%)
3-4 роки / 3-4 years	10 (4,3%)	7 (2,8%)	5 (2,5%)	22 (3,2%)
≥5 років / ≥5 years	33 (14,2%)	16 (6,4%)	33 (16,2%)	82 (11,9%)
M±m (n) *	28 (12,1%)	43 (17,1%)	77 (37,7%)	148 (21,5%)
Me [Q1; Q3] *	19,82±2,77 (232)	24,35±3,12 (251)	49,58±3,91 (204)	30,31±1,93 (687)
Мінімальне і максимальне значення *	0 [0; 24]	0 [0; 22,5]	38,5 [0; 88]	1 [0; 39]
Minimum and maximum value *	0; 221	0; 198	0; 173	0; 221
95% довірчий інтервал Me *	0,00-2,00	0,00-1,00	10,00-42,00	1,00-2,00
95% confidence interval Me *				

Оригінальні дослідження

Продовження таблиці 3

Показники Indicators	Показники Indicators			Всього Total
	2	3	4	
Час після направлення на ТАПБ ЩЗ				
Time after referral for thyroid FNAB				
у день направлення / on the day of referral	42 (18,1%)	57 (22,7%)	66 (32,4%)	165 (24,0%)
1-7 днів / 1-7 days	68 (29,3%)	79 (31,5%)	45 (22,1%)	192 (28,0%)
8-31 день / 8-31 day	40 (17,2%)	33 (13,1%)	20 (9,8%)	93 (13,5%)
1-12 місяців / 1-12 months	48 (20,7%)	53 (21,1%)	40 (19,6%)	141 (20,5%)
1-2 роки / 1-2 years	8 (3,5%)	5 (2,0%)	17 (8,3%)	30 (4,4%)
3-4 роки / 3-4 years	14 (6,0%)	8 (3,2%)	6 (2,9%)	28 (4,1%)
≥5 років / ≥5 years	12 (5,2%)	16 (6,4%)	10 (4,9%)	38 (5,5%)
M±m (n) *	9,36±2,01 (232)	10,81±2,22 (251)	8,09±1,64 (204)	9,51±1,17 (687)
Me [Q1; Q3] *	0 [0; 2,5]	0 [0; 2]	0 [0; 3]	0 [0; 2]
Мінімальне і максимальне значення *	0; 221	0; 192	0; 170	0; 221
Minimum and maximum value *				
95% довірчий інтервал Me *	0,00-0,00	0,00-0,00	0,00-0,00	0,00-0,00
95% confidence interval Me *				

Примітка. * – показники вказані в місяцях.

Note. * – indicators are given in months.

Окрема частка учасників Проєкту з різних причин не з'явилася на призначену ТАПБ ЩЗ або відмовилася від процедури. У таких випадках списки цих осіб передавалися епідеміологічній групі Проєкту, яка відповідала за подальше запрошення пацієнтів для проведення ТАПБ ЩЗ. Для залучення таких учасників застосовувалися кілька методів:

- письмові запрошення поштою – надсилалися офіційні листи із проханням з'явитися для проведення ТАПБ ЩЗ;
- телефонні нагадування – здійснювалися телефонні дзвінки (часто повторно) аж до отримання від пацієнта згоди на процедуру або категоричної відмови;
- залучення місцевих медичних працівників – медичні працівники за місцем проживання учасників проєкту інформували та запрошували їх пройти ТАПБ ЩЗ особисто.

Такий комплексний підхід дозволяв підвищити охоплення учасників Проєкту проведенням ТАПБ ЩЗ навіть у випадках первинної неяви чи початкової відмови від маніпуляції.

Хірургічне втручання на ЩЗ. Серед 187 пацієнтів, яким за результатами обстеження в рамках Проєкту було рекомендовано хірургічне лікування, 170 (90,9%) з'явилися на операцію, тоді як 17 (9,1%) не взяли участі в цьому етапі (**табл. 4**).

Порівняння соціально-демографічних та дозових характеристик між цими двома групами не виявило статистично значущих відмінностей. Зокрема, частка чоловіків у групі, яка була направлена на операцію, становила 32,6%, тоді як серед тих, хто з'явився на неї, – 33,5%, що не є статистично значущою різницею ($p=0,402$). Вікові групи були представлені пропорційно, як і тип населеного пункту проживання. Розподіл за областю проживання та за категорією дози опромінення також не демонстрував суттєвих міжгрупових відмінностей. Відсутність помітних розбіжностей свідчить про однорідність груп і, зважаючи на малу кількість учасників, які вибули на цьому етапі (усього 17 на всю когорту), є очікуваною.

Зведені характеристики учасників Проєкту, які пройшли хірургічне втручання на ЩЗ у різні цикли обстеження, подано в **табл. 5**.

Обговорення

Отримані результати демонструють високий рівень участі членів когорти в діагностичних і лікувальних процедурах (понад 90% для ТАПБ ЩЗ і хірургічних втручань на ЩЗ), що є вагомим показником якості виконання довготривалого когортного дослідження. Такий рівень відгуку свідчить про ефективну організацію скринінгу, належну комунікацію з учасниками

Таблиця 4. Загальна характеристика учасників Проєкту, направлених на операцію на ЩЗ**Table 4.** General characteristics of Project participants who were referred for thyroid surgery

Показники Indicators	Направлені Sent	З'явилися* Appeared*	Не з'явилися** Didn't show up**	p-value***
Кількість осіб, n Number of persons, n	187	170 (90,9%)	17 (9,1%)	
Стать Sex				
Чоловіча Male	61 (32,6%)	57 (33,5%)	4 (23,5%)	0,402
Жіноча Female	126 (67,4%)	113 (66,5%)	13 (76,5%)	
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years				
≤4	60 (32,1%)	53 (31,2%)	7 (41,2%)	0,806
5-9	41 (21,9%)	37 (21,8%)	4 (23,5%)	
10-14	70 (37,4%)	65 (38,2%)	5 (29,4%)	
≥15	16 (8,6%)	15 (8,8%)	1 (5,9%)	
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Place of residence at the time of Chernobyl accident				
Житомирська область Zhytomyr oblast	50 (26,7%)	45 (26,5%)	5 (29,4%)	0,821
Київська область Kyiv oblast	36 (19,3%)	32 (18,8%)	4 (23,5%)	
Чернігівська область Chernihiv oblast	101 (54,0%)	93 (54,7%)	8 (47,1%)	
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residence place at the time of Chernobyl accident				
сільський rural	115 (61,5%)	105 (61,8%)	10 (58,8%)	0,812
міський urban	72 (38,5%)	65 (38,2%)	7 (41,2%)	
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				
<0,3	93 (49,7%)	87 (51,2%)	6 (35,3%)	0,192
0,3-1,0	36 (19,3%)	30 (17,6%)	6 (35,3%)	
>1,0	58 (31,0%)	53 (31,2%)	5 (29,4%)	

Примітка. * – незалежно від факту проведення операції на ЩЗ (проведена чи знята необхідність); ** – відмовився від операції на ЩЗ чи не з'явився; *** – Pearson Chi-Square вважався статистично значимим при значеннях $p < 0,05$.

Note. * – regardless of the fact of thyroid surgery (performed or removed); ** – refused the thyroid or did not appear; *** – Pearson Chi-Square was considered statistically significant at values $p < 0.05$.

та їх довіру до установи-організатора з української сторони – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Висока залученість учасників підсилює вірогідність клініко-епідеміологічних висновків та знижує ризик селективного вибуття,

яке є однією з головних причин систематичних похибок у довготривалих спостереженнях.

У ході аналізу не виявлено вірогідних відмінностей між учасниками, для яких була виявлена необхідність ТАПБ ЩЗ чи операції на ЩЗ, і тими, хто з'явився на них, за більшістю

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Розподіл учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД і хірургічним втручанням на ЩЗ за циклами обстеження

Table 5. Distribution of Project participants with newly detected thyroid nodules according to ultrasound data and thyroid surgery by examination cycles

Показники Indicators	Цикли обстеження Examination cycles			Всього Total
	2	3	4	
Кількість осіб із вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ, n Number of persons with newly detected thyroid nodules, n	328	394	387	1109
Кількість осіб з хірургічним втручанням на ЩЗ, n Number of persons with thyroid surgery, n	56	47	49	152
Стать Gender				
Чоловіча Male	18 (32,1%)	17 (36,2%)	15 (30,6%)	50 (32,9%)
Жіноча Female	38 (67,9%)	30 (63,8%)	34 (69,4%)	102 (67,1%)
Вік на момент хірургічного втручання на ЩЗ, роки Age at the time of thyroid surgery, years				
15-20	11 (19,6%)	6 (12,8%)	1 (2,0%)	18 (11,8%)
21-25	10 (17,9%)	5 (10,6%)	3 (6,1%)	18 (11,8%)
26-30	11 (19,6%)	10 (21,3%)	10 (20,4%)	31 (20,4%)
31-35	17 (30,4%)	11 (23,4%)	16 (32,7%)	44 (29,0%)
36-40	4 (7,1%)	11 (23,4%)	13 (26,5%)	28 (18,4%)
>40	3 (5,4%)	4 (8,5%)	6 (12,3%)	13 (8,6%)
M±m (n)	28,02±0,96 (56)	31,19±1,07 (47)	33,53±0,88 (49)	30,78±0,59 (152)
Me [Q1; Q3]	29 [22; 32]	31 [27,5; 37]	33 [30; 38]	31 [27; 36]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	16; 48	19; 45	20; 46	16; 48
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	27,00-31,00	29,00-35,00	32,00-36,00	30,00-32,00
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				
<0,3	21 (37,5%)	23 (48,9%)	33 (67,3%)	77 (50,7%)
0,3-1,0	12 (21,4%)	13 (27,7%)	5 (10,2%)	30 (19,7%)
>1,0	23 (41,1%)	11 (23,4%)	11 (22,5%)	45 (29,6%)
Час після виявлення вузлових утворень ЩЗ Time after thyroid nodules detection				
≤3 місяців / ≤3 months	12 (21,4%)	6 (12,8%)	5 (10,2%)	23 (15,1%)
4-6 місяців / 4-6 months	6 (10,7%)	3 (6,4%)	5 (10,2%)	14 (9,2%)
7-9 місяців / 7-9 months	5 (8,9%)	3 (6,4%)	1 (2,0%)	9 (5,9%)
10-12 місяців / 10-12 months	0 (0,0%)	2 (4,2%)	1 (2,0%)	3 (2,0%)
1-2 роки / 1-2 years	4 (7,2%)	3 (6,4%)	3 (6,1%)	10 (6,6%)
3-4 роки / 3-4 years	7 (12,5%)	7 (14,9%)	6 (12,3%)	20 (13,2%)
≥5 років / ≥5 years	22 (39,3%)	23 (48,9%)	28 (57,2%)	73 (48,0%)
M±m (n) *	59,14±9,00 (56)	69,85±9,09 (47)	60,59±6,94 (49)	62,92±4,87 (152)
Me [Q1; Q3] *	33,5 [4; 101,5]	46 [8; 124]	49 [18; 96]	45 [6; 113,5]
Мінімальне і максимальне значення *	0; 219	0; 189	0; 168	0; 219
Minimum and maximum value *				
95% довірчий інтервал Me *	7,00-59,00	23,00-108,00	43,00-74,00	29,00-65,00
95% confidence interval Me *				

Продовження таблиці 5

Показники Indicators	Цикли обстеження Examination cycles			Всього Total
	2	3	4	
Час після направлення на операцію на ЩЗ Time after referral for thyroid surgery				
≤3 місяців / ≤3 months	37 (69,8%)	25 (53,2%)	33 (70,2%)	95 (64,6%)
4-6 місяців / 4-6 months	7 (13,2%)	4 (8,5%)	5 (10,7%)	16 (10,9%)
7-9 місяців / 7-9 months	4 (7,5%)	2 (4,2%)	3 (6,4%)	9 (6,1%)
10-12 місяців / 10-12 months	0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (1,4%)
1-2 роки / 1-2 years	2 (3,8%)	6 (12,8%)	3 (6,4%)	11 (7,5%)
3-4 роки / 3-4 years	1 (1,9%)	3 (6,4%)	1 (2,1%)	5 (3,4%)
≥5 років / ≥5 years	2 (3,8%)	6 (12,8%)	1 (2,1%)	9 (6,1%)
M±m (n) *	5,85±2,31 (53)	17,36±4,72 (47)	4,34±1,51 (47)	9,05±1,84 (147)
Me [Q1; Q3] *	1 [0; 3]	2 [1; 16]	0 [0; 3]	1 [0; 5]
Мінімальне і максимальне значення *	0; 87	0; 126	0; 61	0; 126
Minimum and maximum value *				
95% довірчий інтервал Me *	1,00-2,00	1,00-7,00	0,00-1,50	1,00-2,00
95% confidence interval Me *				

Примітка. * - показники вказані в місяцях.

Note. * - indicators are given in months.

демографічних характеристик, включно зі статтю, віком і дозою опромінення. Це свідчить про відсутність селективності вибуття за основними показниками, а отже – про стабільність та репрезентативність когорти.

Єдина статистично значуща різниця зафіксована щодо області проживання учасників Проєкту на момент аварії на ЧАЕС, однак цей чинник не має клінічного чи дозового підтексту і, найімовірніше, відображає організаційні чи транспортні відмінності в доступі до спеціалізованих процедур.

Узгодженість вікових, дозових і територіальних характеристик групи пацієнтів, які були направлені на лікувально-діагностичні процедури, із групою тих, хто з'явився на них, забезпечує надійність оцінки залежності «доза-ефект» для вузлової патології та злоякісних новоутворень ЩЗ. Це має особливе значення для аналізу ризику раку ЩЗ у віддалений післяаварійний період, коли навіть мінімальні відхилення в структурі вибірки можуть зумовлювати спотворення кінцевих оцінок відносного ризику.

Загалом результати не вказують на систематичне селективне вибуття учасників за соціально-демографічними чи радіаційними факторами. Інакше кажучи, розподіл пацієнтів, які пройшли діагностичні та лікувальні етапи, не

мав суттєвих відмінностей від тих, хто був на них запрошений, за віком, статтю, місцем проживання чи дозою опромінення. Виявлена регіональна різниця (дещо нижча явка учасників з Житомирщини) радше має організаційне підґрунтя і не корелює з основними епідеміологічними змінними, тож навряд чи здатна спотворити оцінки ризику. Селективний недовідгук є серйозним ризиком у довготривалих когортних дослідженнях, оскільки у випадку, коли ймовірність участі пов'язана і з рівнем експозиції, і з частотою захворювання, можуть виникати систематичні похибки в оцінках ризику. У нашому аналізі таких упереджень не виявлено. Навпаки, вибірки учасників, що пройшли ТАПБ ЩЗ та операцію на ЩЗ, можна вважати репрезентативними для всієї групи когортних пацієнтів із вперше виявленими вузловими утвореннями та тієї частки, що була направлена на ці процедури. Відповідно, селективне вибуття в цьому Проєкті мінімальне і не має значущого впливу на оцінку ризиків вузлових уражень чи раку ЩЗ у межах дослідження.

Із практичної точки зору, ефективність залучення учасників до діагностичних процедур визначалась поєднанням багатьох чинників: високою довірою до Інституту як провідного наукового центру, інформаційною підтримкою на

Оригінальні дослідження

місцях, допомогою місцевих медичних працівників, організацією перевезення, компенсацією витрат і низкою інших.

Підтверджено, що поєднання централізованих і локальних стратегій запрошення – зокрема, повторних телефонних і письмових контактів – забезпечує найвищий рівень респондентності, що узгоджується з результатами міжнародних метааналізів [23-25].

Аналіз численних досліджень свідчить про ефективність комплексного підходу до залучення учасників у скринінгові програми.

Так, одним із найрезультативніших методів визнано надсилання персоналізованих листів-запрошень. Згідно з метааналізом 38 рандомізованих контрольованих досліджень такий формат суттєво підвищує рівень участі в скринінгах, особливо в умовах, де відсутні систематизовані програми охоплення населення [23]. При порівнянні ефективності різних форматів комунікації було встановлено, що паперові листи мають перевагу над телефонними дзвінками чи SMS: саме вони забезпечували найвищий рівень відгуку серед запрошених [25].

Принципово важливим є також застосування багатоетапного підходу до рекрутингу. За результатами дослідження попереднє обстеження потенційних учасників або декілька етапів взаємодії до моменту основного запрошення збільшували ймовірність позитивної відповіді [24]. Такі стратегічні заходи дозволяють зменшити рівень вибування і формують стійке відчуття залученості з боку респондентів.

Не менш значущим чинником виявилася система попередніх повідомлень та нагадувань. Так, попереднє інформування учасників про майбутню участь у дослідженні (prenotification), як і подальші нагадування (через повторні контакти), достовірно збільшували показники явки [26]. Повторне надсилання запрошення особам, які не відповіли на перше, також забезпечувало зростання загального охоплення [27].

Однак варто враховувати деякі демографічні відмінності: нижчий рівень відповідей спостерігався серед молодших респондентів, а також серед чоловіків, що було зафіксовано в скринінгових програмах для вразливих категорій населення [28].

Крім технічних та логістичних факторів, критичне значення має формування довіри до дослідження. Огляд 28 клінічних досліджень за-

свідчив, що рішення пацієнтів про участь залежить від їхнього розуміння мети дослідження і пов'язаних процедур, уміння зважити ризики та переваги запропонованих втручань, а також від наявності довіри до команди дослідників і установи в цілому [29]. Таким чином, ключовими передумовами ефективного запрошення є прозора комунікація, соціальна підтримка і чітко сформована репутація дослідницького проєкту.

Водночас наше дослідження виявило і чинники, що стримували участь певної частини цільової когорти. Однією з головних причин була безсимптомність перебігу вузлової патології ЩЗ, що сприяло дещо зневажливому ставленню до необхідності обстеження. Значна частина потенційних учасників також виявляла побоювання щодо проведення медичних процедур, зокрема біопсії та операції, що впливало на їх готовність до участі.

Окрему проблему становили часові та логістичні обмеження. Для мешканців віддалених регіонів складність приїзду до Інституту, а також брак вільного часу могли бути вагомими бар'єрами. Додатково, матеріальні труднощі, навіть попри наявну компенсацію витрат, залишалися чинником, що знижував рівень залучення до Проєкту серед економічно вразливих категорій населення.

У перспективі це вимагає адаптації програм спостереження з урахуванням соціально-економічних особливостей популяції – зокрема, впровадження дистанційного інформування, гнучкого графіка обстежень, та активної участі первинної ланки медицини.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що Українсько-Американська тиреоїдна когорта є прикладом високоякісного епідеміологічного проєкту, в якому вдалося забезпечити не лише системність спостережень, але й утримання вибірки протягом тривалого часу. Високий рівень відгуку на ТАПБ ЩЗ і хірургічне лікування підтверджує ефективність організаційних механізмів та довіру учасників когорти до проєкту. Це, зі свого боку, зменшує ризик систематичних помилок, пов'язаних із селективним вибуттям, і забезпечує валідність оцінок ризику вузлових уражень і тиреоїдного раку в залежності від дози опромінення. Дані цього дослідження можуть бути використані для вдосконалення методології когортних спостережень у пострадіаційних популяціях, зокрема для розробки

адаптивних стратегій рекрутингу та утримання учасників, що особливо важливо в умовах тривалого латентного періоду розвитку ендокринних порушень.

Висновки

1. Високі показники участі у проведенні тонкогловкової аспіраційної пункційної біопсії щитоподібної залози (92,5%) та хірургічного втручання на цій залозі (90,9%) засвідчують ефективну організацію дослідження та належний рівень залучення учасників до повторних клінічних обстежень.

2. Порівняння характеристик учасників, яким було показано тонкогловкову аспіраційну пункційну біопсію або хірургічне втручання, з особами, які фактично пройшли ці процедури, не виявило статистично значущих відмінностей за основними соціально-демографічними показниками (за винятком місця проживання в групі, направленої на пункцію). Отримані результати не демонструють наявності селективного вибуття і підтверджують репрезентативність вибірки на обох етапах дослідження.

3. Підтримання високої якості когорти впродовж тривалого часу – зокрема, стабільності складу учасників, достатнього рівня участі в повторних клінічних обстеженнях забезпечує репрезентативність даних, що підвищує достовірність аналізу «доза-ефект» і надійність оцінок ризику в довготривалому спостереженні.

Список використаної літератури

- Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW)/Wolters Kluwer; 2021. 1250 p.
- Porta M. (ed.). *A Dictionary of Epidemiology*. 7th ed. Oxford University Press; 2023.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Apr;3(4):286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
- Pasqual E, O'Brien K, Rinaldi S, Sandler DP, Kitahara CM. Obesity, obesity-related metabolic conditions, and risk of thyroid cancer in women: results from a prospective cohort study (Sister Study). *Lancet Reg Health Am*. 2023 Jun 14;23:100537. doi: 10.1016/j.lana.2023.100537.
- Tang Møllehave L, Knudsen N, Linneberg A, Bülow Pedersen I, Ravn-Haren G, Madsen AL, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease (DanThyr): history and implications. *Eur Thyroid J*. 2024 May 20;13(3):e230230. doi: 10.1530/ETJ-23-0230.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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):1585-1588. doi: 10.1002/ijc.30857.
- 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):41-48. doi: 10.1210/je.2018-00847.
- 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):890-8. doi: 10.1089/thy.2023.0654.
- 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/je.2006-0498.
- Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk 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.
- Hatch M, Furukawa K, Brenner A, Oliynyk V, Ron E, Zablotska L, et al. Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the chornobyl nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian-American Cohort Study. *Radiat Res*. 2010 Dec;174(6):763-72. doi: 10.1667/RR2003.1.
- Suzuki S, Suzuki S, Fukushima T, Midorikawa S, Shimura H, Matsuzuka T, et al. Comprehensive survey results of childhood thyroid ultrasound examinations in Fukushima in the first four years after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):843-51. doi: 10.1089/thy.2015.0564.
- Kaplan RM, Atkins CJ. Selective attrition causes overestimates of treatment effects in studies of weight loss. *Addict Behav*. 1987;12(3):297-302. doi: 10.1016/0306-4603(87)90044-x.
- Weuve J, Tchetgen Tchetgen EJ, Glymour MM, Beck TL, Aggarwal NT, Wilson RS, et al. Accounting for bias due to selective attrition: the example of smoking and cognitive decline. *Epidemiology*. 2012 Jan;23(1):119-28. doi: 10.1097/EDE.0b013e318230e861.
- Flaus-Furmaniuk A, Fianu A, Lenclume V, Chirpaz E, Balcou-Debussche M, Debussche X, et al. Attrition and social vulnerability during 2-year-long structured care in type 2 diabetes, the ERMIES randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2022 Dec 13;22(1):314. doi: 10.1186/s12902-022-01211-3.
- Völzke H, Haring R, Schmidt CO, Alte D, Kramer A, Hoffmann W, et al. Does response bias influence population studies of thyroid disorders? *Thyroid*. 2008 Aug;18(8):873-8. doi: 10.1089/thy.2007.0401.
- Shahrokh Esfahani S, Tabatabaee A, Aminorroaya A, Amini M, Feizi A, Janghorbani M, et al. Isfahan Thyroid Cohort Study (ITCS). *Arch Iran Med*. 2021 Nov 1;24(11):788-95. doi: 10.34172/aim.2021.118.
- Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Дерев'янка АА, Чайковська ЛВ, Шпак ВМ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. І. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проекту на перше скринінгове обстеження. *Междун Журн Радиаци Мед*. 2005;7(1-4):116-35 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Shpak VM, et al. Joint scientific Ukraine-USA thyroid project. I. Epidemiological characteristic of the procedure of cohort formation and invitation of study subjects to the first screening examina-

Оригінальні дослідження

- tion. *Int J Radiat Med.* 2005;7(1-4):116-35. Ukrainian).
22. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Шпак ВМ, Дерев'янко ГА, Чайковська ЛВ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. II. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників проекту. *Ендокринологія.* 2009;14(2):166-87 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Shpak VM, Derevyanko AA, Chaikovska LV, et al. The joint scientific Ukraine-USA thyroid project. II. Epidemiological characteristic of the procedure of first screening examination of study subjects. *Endokrynologia.* 2009;14(2):166-87. Ukrainian).
 23. Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;2011(5):CD002834. doi: 10.1002/14651858.CD002834.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 6;9:CD002834. doi: 10.1002/14651858.CD002834.pub3.
 24. Khunti K, Mani H, Achana F, Cooper N, Gray LJ, Davies MJ. Systematic review and meta-analysis of response rates and diagnostic yield of screening for type 2 diabetes and those at high risk of diabetes. *PLoS One.* 2015 Sep 1;10(9):e0135702. doi: 10.1371/journal.pone.0135702.
 25. Rajabzadeh R, Janani L, Motevalian SA. Effects of different invitation strategies on participation in a cohort study of Iranian public sector employees: a cluster randomized trial. *BMC Med Res Methodol.* 2021 Oct 9;21(1):206. doi: 10.1186/s12874-021-01405-8.
 26. Koitsalu M, Eklund M, Adolffson J, Grönberg H, Brandberg Y. Effects of pre-notification, invitation length, questionnaire length and reminder on participation rate: a quasi-randomised controlled trial. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Jan 5;18(1):3. doi: 10.1186/s12874-017-0467-5.
 27. Steele RJ, Kostourou I, McClements P, Watling C, Libby G, Weller D, et al. Effect of repeated invitations on uptake of colorectal cancer screening using faecal occult blood testing: analysis of prevalence and incidence screening. *BMJ.* 2010 Oct 27;341:c5531. doi: 10.1136/bmj.c5531.
 28. Goodley P, Balata H, Alonso A, Brockelsby C, Conroy M, Cooper-Moss N, et al. Invitation strategies and participation in a community-based lung cancer screening programme located in areas of high socioeconomic deprivation. *Thorax.* 2023 Dec 15;79(1):58-67. doi: 10.1136/thorax-2023-220001.
 29. Phelps EE, Tutton E, Griffin X, Baird J. A mixed-methods systematic review of patients' experience of being invited to participate in surgical randomised controlled trials. *Soc Sci Med.* 2020 May;253:112961. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.112961.

Список скорочень

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

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

ТАПБ – тонкоголькова аспіраційна пункційна біопсія

УЗД – ультразвукова діагностика

ЩЗ – щитоподібна залоза

FNAB – fine-needle aspiration biopsy

Selective attrition and representativeness in the thyroid cohort study: analysis of fine-needle aspiration biopsy and surgical treatment among patients with thyroid nodules

H.A. Zamotayeva, O.V. Lapikura, I.P. Pasteur

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

Abstract. The Ukrainian-American Thyroid Cohort was established for long-term follow-up of individuals exposed to ionizing radiation in childhood as a result of the Chornobyl nuclear accident. A prospective cohort approach allows us to establish causal relationships between radioiodine exposure and the development of thyroid pathology. At the same time, uneven participation or selective attrition of cohort participants during follow-up may be a source of systematic bias, thereby reducing the validity of risk epidemiological estimates for occurrence and progression of nodular and neoplastic thyroid lesions. **This study aimed** to assess participation of individuals with newly detected thyroid nodules in undergoing fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and surgical treatment, and to determine the possibility of selective bias associated with their attrition during repeat examinations. **Material and methods.** The study included data from the second, third, and fourth screening cycles (2001–2008), during which clinical and ultrasound examinations of the thyroid gland were performed by inpatient and outpatient mobile teams based at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and regional medical facilities. Participants with thyroid nodules ≥ 10 mm or smaller with suspicious ultrasound features were referred for FNAB. If there were cytological signs of malignancy or clinical indications, surgical intervention was recommended. Study endpoints included either thyroid surgery or the last available ultrasound examination with complete data. Participation rates for FNAB and surgery among individuals who were shown these procedures was compared with the sociodemographic and dosimetric characteristics of those who did not show up. Statistical analyses were performed using JASP. **Results.** Across the three screening cycles, newly diagnosed thyroid nodules were found in 1109 participants of thyroid cohort; TABP was shown in 871 individual (78.5%) according to the specified criteria. Among them, 806 participants (92.5%) arrived for FNAB, repeat assessment demonstrated the absence of indications for the procedure in 14.8% of cases. FNAB was actually performed in 687 individuals (78.9% of those recommended). Many participants agreed to the procedure following repeated contact or logistical support. Based on cytological findings, thyroid surgery was recommended for 187 individuals (27.2% of those who underwent FNAB). The overall proportion of participants who adhered to the medical recommendation and presented for surgery was 90.9%. In some cases, indications for surgery were not confirmed upon additional examination, while other participants underwent surgical treatment at different institutions. In total, 152 individuals (81.3% of those recommended) received surgical treatment. Sociodemographic analysis revealed no significant differences in age, sex, or type of settlement between those who underwent FNAB or surgical intervention and those who did not; the only exception was the distribution by place of residence at the time of the Chornobyl accident among individuals referred for FNAB. Thyroid radiation dose was not associated with participation in FNAB or surgery. These findings confirm the absence of

dose-related or socially caused attrition and support the continued representativeness of the cohort for risk estimation. **Conclusions.** The obtained data demonstrated a high level of patient participation in both FNAB and surgical treatment, reflecting the effective organization of the study and strong participant trust. A comparison of baseline characteristics between individuals who underwent the recommended diagnostic and therapeutic procedures and those for whom these procedures were indicated revealed no substantial differences. This confirms the representativeness of the sample and indicates the absence of pronounced selective attrition, thereby ensuring the high reliability and validity of risk estimates for thyroid nodular disease development.

Keywords: prospective cohort study; Ukrainian-American Thyroid Cohort; fine-needle aspiration biopsy; thyroid surgery; follow-up participation rate; selective attrition.

Для цитування: Замотаєва ГА, Лапікура ОВ, Пастер ІП. Селективне вибуття та репрезентативність в тиреоїдному когортному дослідженні: аналіз проходження тонкогільової аспіраційної пункційної біопсії та хірургічного лікування пацієнтами з вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2025;30(4):325-341. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.325.

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: Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Лапікура Олександр Валерійович – керівник Центру обробки даних, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Замотаєва Г.А. – ідея публікації, підбір і аналіз літератури, аналіз даних, підготовка статті; Лапікура О.В. –

робота з базою даних, підготовка даних, статистичний аналіз даних; Пастер І.П. – участь у підготовці статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

Стаття: надійшла до редакції 30.10.2025 р.; перероблена 24.11.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

For citation: Zamotayeva HA, Lapikura OV, Pasteur IP. Selective attrition and representativeness in the thyroid cohort study: analysis of fine-needle aspiration biopsy and surgical treatment among participants with thyroid nodules. *Endokrynologia*. 2025;30(4):325-341. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.325.

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

Information about the authors: 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; Lapikura Oles'Valeriyovych, Head of Data Processing Center, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Zamotayeva H.A. – publication idea, literature selection and analysis, data analysis, article preparation; Lapikura O.V. – working with the database, data preparation, statistical data analysis; Pasteur I.P. – participation in article 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 October 30, 2025; revised November 24, 2025; accepted November 25, 2025; published December 30, 2025.

V.L. Orlenko¹,
H.O. Prokhorova¹,
M.H. Kravchuk²

Myokine imbalance and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus

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

²Bogomolets National Medical University»

Abstract. Our understanding of skeletal muscle has undergone significant changes in recent years. It has been established that muscle tissue is a powerful endocrine organ, actively involved in regulating metabolic processes in other organs and tissues. Skeletal muscle is the largest organ in the human body. Muscle contraction causes a biomechanical response and also releases anti-inflammatory cytokines in response to this contraction, and this opens up new paradigms of skeletal muscle being an endocrine organ, through contraction stimulating the production and release of myokines and adipomyokines, which can influence other organs and systems. Sarcopenia is a progressive age-related decrease in the mass and functional capacity of skeletal muscle, which is associated with an increased risk of developing disability, falls, and metabolic disorders. An important role in the pathogenesis of this condition is played by an imbalance of myokines – signaling molecules secreted by muscle tissue. The results of recent epidemiological studies indicate that patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are characterized, along with chronic complications, by loss of muscle tissue – sarcopenia. T2DM is a chronic disease that is a global pandemic affecting hundreds of millions of people worldwide, and its prevalence continues to increase. According to the World Health Organization, almost 422 million people worldwide suffer from diabetes mellitus. According to the 11th edition of the International Diabetes Federation Atlas, the number of people with T2DM among the Ukrainian population aged 20 to 79 years will increase to 2.1 million by 2050. According to the new American Diabetes Association guidelines for the treatment of diabetes, sarcopenia is associated with T2DM and diagnostic testing for this complication is recommended in this category of patients. Sarcopenia is now officially recognized as a disease in the International Classification of Diseases (ICD-10: M62). An imbalance between myokines, in particular irisin, myostatin, interleukins-6 and fibroblast growth factor 21, contributes to the development of sarcopenia, deterioration of glucose metabolism and increased insulin resistance. The article summarizes current data on the role of myokine imbalance in the pathogenesis of sarcopenia in DM, examines possible molecular mechanisms of interaction and promising areas of therapeutic correction.

Keywords: skeletal muscle, myokine, sarcopenia, diabetes mellitus, irisin, myostatin.

Sarcopenia is a progressive, generalized skeletal muscle disease characterized by loss of muscle mass, strength, and function. This condition is associated with an increased risk of adverse outcomes, including falls, physical frailty, disability, and mortality [1, 2].

The definition of sarcopenia has evolved throughout time, with various research groups presenting divergent opinions and outlining different diagnostic criteria. Currently, sarcopenia is defined as loss of muscle mass with an emphasis on decreased muscle strength and functional impairment. Sarcopenia's pathophysiology is complicated and may be influenced by intrinsic factors, including age, comorbidities, ethnicity, and lifestyle, as well as extrinsic factors, such as the environment, country of residence, and living conditions.

According to recent research, sarcopenia affects 10-16% of the elderly worldwide. This disorder is more prevalent in patients with T2DM than in the general population [3]. Sarcopenia is a poorly understood metabolic condition with numerous risk factors affecting the elderly worldwide [4]. Sarcopenia can be caused by mitochondrial dysfunction, neuromuscular junction degeneration, age-related endocrine changes, and chronic inflammation. Mitochondrial dysfunction plays a key role in decreased mitochondrial biogenesis (due to reduced PGC-1 α), impaired dynamics, oxidative stress accumulation, mitochondrial DNA damage, and impaired ATP production. These changes lead to reduced energy supply, apoptosis, and inflammatory signals, thus exacerbating the loss of muscle mass and strength. Sarcopenia can occur when pro-inflammatory cytokines increase and anti-inflammatory cytokines decrease, both of which are signs of chronic inflammation [5]. Chronic inflammation contributes to loss of muscle mass and strength [6]. Sarcopenia has been associated with elevated levels of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α , interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein. Inflammatory and immune cells secrete cytokines that contribute to the destruction of muscle fiber structure [7]. Sarcopenia's pathogenesis is multifactorial, involving the interaction of changes at the molecular, cellular, and systemic levels.

One of the central aspects is protein homeostasis imbalance, including age-related decline in anabolic signaling (particularly due to decreased IGF-1/PI3K/Akt/mTOR activity), enhanced proteolytic

pathways through the ubiquitin-proteasome system (Atrogin-1, MuRF-1), and autophagy/lysosomal mechanisms [8].

Satellite (muscle stem) cells age and experience functional exhaustion, resulting in decreased activation and differentiation, increased exposure to oxidative stress, and altered environments (extracellular matrix, inflammatory mediators), contributing to the reduced regenerative capacity of muscle tissue [9]. The research on sarcopenia has increased substantially in the recent decade with some evidence suggesting that sarcopenia is a complex pathological condition involving various simultaneously acting pathways, including satellite cell abnormality, alterations in the MPS pathway, biotransformation of muscle fibers, mitochondrial dysfunction, an increase in reactive oxygen species, an increase in fat deposition, an impaired motor-neuron activity, and chronic systemic inflammation [10] (**Fig. 1**).

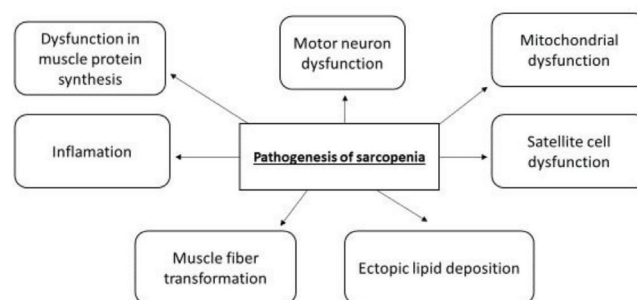


Fig. 1. Pathogenesis of sarcopenia [10].

The European Working Group on Sarcopenia in Older People recommends diagnosing sarcopenia using three key components: decreased muscle strength as the primary indicator, confirmation of the diagnosis based on a decrease in the quantity or quality of muscle mass, and an assessment of physical performance to determine the severity of the disease [4].

The European Working Group on Sarcopenia in Older People suggests using the SARC-F questionnaire to determine the risk of sarcopenia.

J.E. Morley created the SARC-F, a basic five-item self-report questionnaire [11]. The risk of sarcopenia is present when the sum of the scores on each of the five items exceeds or equals 4 points, with a maximum total score of 10 points [12]. However, due to its high specificity, the findings have been misinterpreted [13, 14]. As a result, recent in-

Огляди

vestigations have implemented an extended questionnaire that includes measuring thigh circumference. The findings indicate that this indicator substantially improves the sensitivity and accuracy of sarcopenia screening [15, 16].

Loss of muscle strength is usually measured using hand grip dynamometry and the five-times sit-to-stand test, whereas loss of muscle mass is usually measured using two-photon X-ray absorptiometry or bioimpedance analysis. Functional capacity is typically assessed using walking speed, short functional mobility tests (e.g., Short Physical Performance Battery, Timed Up and Go), or other similar methods. The application of these standard techniques enables a unified approach to detecting, comparing, and monitoring sarcopenia in different populations [4].

Sarcopenia and T2DM are two age-related diseases that are common among older adults and have a serious impact on their overall health and quality of life. Patients with T2DM and sarcopenia are more likely to suffer from metabolic disorders and have a higher probability of fractures and falls. These adverse effects can reduce their quality of life and increase the risk of mortality. DM and sarcopenia share common pathophysiology mechanisms. T2DM-specific signs include oxidative stress, the accumulation of advanced glycation end-products, and chronic inflammation, all of which accelerate muscle tissue degeneration. Sarcopenia affects healthy muscle, worsening glycemic regulation, and leading to the development and progression of T2DM [17, 18]. There is a relationship between T2DM and sarcopenia. The incidence of sarcopenia in patients with T2DM is significantly higher than in those without DM. Myosin breakdown exceeds myosin synthesis due to hyperglycemia and insulin resistance, leading to decreased muscle mass. Reduced skeletal muscle mass leads to decreased insulin sensitivity, which impairs the ability of peripheral tissues to process glucose and increases the risk of developing T2DM, forming a pathogenetic cycle between sarcopenia and DM [19, 20] (**Fig. 2**).

Obesity affects people with both sarcopenia and T2DM. Recent studies have shown that more than half of patients with DM are obese [21]. The presence of obesity, which is common in patients with T2DM, may complicate the timely diagnosis of sarcopenia. T2DM disrupts lipid metabolism in skeletal muscle, contributing to increased fat accumulation, also known as «myosteatosis».

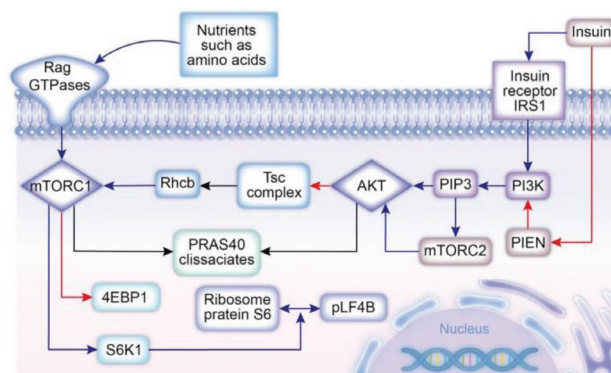


Fig. 2. Causal relationship between insulin resistance and sarcopenia [20].

Myosteatosis is a metabolic and structural phenomenon characterized by the pathological infiltration of skeletal muscle with lipids, which are localized both intracellularly and in the intermuscular space. The lipotoxic environment created by «myosteatosis» reduces muscle mass and strength, which leads to the appearance of typical signs of sarcopenia [17].

Myosteatosis is associated with a progressive decrease in the contractile capacity of muscle fibers, impaired oxidative metabolism, and insulin resistance, which contribute to cellular aging and mitochondrial dysfunction. It is a significant risk factor for the development of both sarcopenia and T2DM. Myosteatosis-associated insulin resistance is a primary defect that contributes to T2DM. Increased intramuscular adipose tissue causes more severe local inflammation and reduces skeletal muscle contractility [22]. Insulin resistance syndrome promotes ectopic fat accumulation that leads to local inflammation [22].

In 2022, the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism and the European Association for the Study of Obesity (ESPEN-EASO) agreed to define sarcopenic obesity (SO) as loss of muscle mass and an increase in body fat [23].

Thus, the coexistence of SO and T2DM has become a common health problem. Recent studies have shown that the prevalence of SO in diabetic patients reaches 27% [24].

Obesity and T2DM are the major causes of impaired skeletal muscle stem cell regeneration, which is manifested by loss of muscle mass and progressive decline in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. These changes accelerate the development of T2DM [23]. Therefore, we should focus on early screening and detection of sarcopenia and SO in diabetic patients (**Fig. 3**) [25, 26].

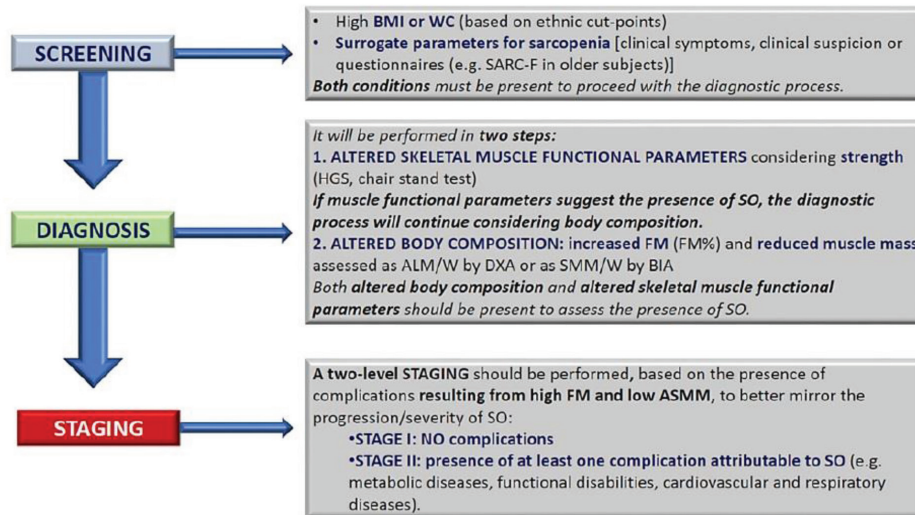


Fig. 3. Diagnostic procedure for the assessment of SO [26].

Note. ALM/W – appendicular lean mass adjusted to body weight; ASMM – absolute skeletal muscle mass; BIA – bioelectrical impedance analysis; BMI – body mass index; DXA – dual X-ray absorptiometry; FM – fat mass; HGS – handgrip strength; SMM/W – total skeletal muscle mass adjusted by weight; WC – waist circumference; SARC-F – strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs and falls.

Management of sarcopenia and myokines

Dietary protein intake is beneficial for older adults with sarcopenia and T2DM. Increased dietary protein intake not only helps to control blood sugar levels and maintain muscle mass, but it also promotes weight regulation, reduces inflammation, and increases insulin sensitivity.

Numerous studies have consistently shown that adequate dietary protein intake can stimulate muscle protein synthesis, while reducing muscle protein breakdown and enhancing the efficient processing of nutrients in the muscle [27].

Amino acids are the fundamental building blocks of muscle protein. Consequently, the effect of dietary protein intake on muscle protein synthesis is primarily limited to essential amino acids [28].

Vitamin D plays a crucial role in maintaining muscle health and directly influences muscle development. Vitamin D is a fat-soluble substance that improves bone health by facilitating the absorption of essential minerals such as calcium and phosphorus. Research has shown that vitamin D deficiency is associated with an increased risk of sarcopenia [29].

Exercise is considered a safe and effective method for the prevention and treatment of DM complicated by sarcopenia [30].

A substantial body of research has brought attention to the potential role of omega-3 fatty acids in maintaining and regulating skeletal muscle quality and function. A study of diet and its relation to grip strength in community-dwelling older men

and women found a positive correlation between fatty fish consumption and increased grip strength. Participation in any form of physical activity can significantly improve sarcopenia in older adults, as supported by numerous studies [31].

Since the Food and Drug Administration has not yet approved any pharmacological treatments for sarcopenia, effective methods to preserve healthy aging are required [32].

Investigations into myokines' potential to prevent muscle loss are ongoing. Irisin, derived from fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5), is a particularly promising option. Research on experimental animals has shown that the administration of recombinant irisin or the overexpression of FNDC5 enhance insulin sensitivity, reduce fasting glucose levels, and inhibit hepatic gluconeogenesis by activating the PI3K/Akt pathway. The physiological benefits of irisin include antimetastatic effects related to its anti-inflammatory action, neuroprotective effects, and attenuation of oxidative stress [33]. Irisin has an antioxidant action, protecting skeletal muscle from oxidative damage and chronic inflammation, a critical mechanism for maintaining muscle homeostasis and counteracting atrophy [34].

Irisin, a hormone-like molecule produced during exercise, has been proposed as a potential biomarker of sarcopenia and muscle damage due to its strong positive correlation with skeletal muscle mass and strength [35].

Огляди

A review of the literature suggests that circulating irisin levels are lower in patients with T2DM than in normoglycemic individuals, regardless of body mass index. They are associated with adverse lipid profiles and insulin resistance markers. In view of this, irisin can be considered a biomarker of impaired glucose homeostasis or used for monitoring metabolic abnormalities in T2DM [36].

Thus, irisin has been shown to reduce circulating glucose levels and increase insulin secretion and sensitivity. Irisin affects the pathophysiological processes in the development of T2DM and sarcopenia.

The findings suggest that irisin plays a potentially important role in the regulation of energy homeostasis and carbohydrate metabolism, which makes it a promising biomarker and therapeutic target in T2DM.

A decrease in its level may be a consequence of reduced physical activity, skeletal muscle dysfunction, or a compensatory response to chronic hyperglycemia [37].

However, clinical results remain controversial. Some studies have shown a positive correlation between irisin concentration and insulin resistance indices, while others have shown no statistically significant associations [38].

The differences may be attributed to different irisin measurement methods and disease durations, as well as small sample sizes. Further large prospective studies using standardized approaches to irisin measurement are required to determine its diagnostic value and therapeutic potential.

In human studies, irisin may serve as a potential diagnostic marker for sarcopenia in elderly and postmenopausal women.

In addition, increased levels of irisin, a myokine released into the bloodstream during exercise, can promote skeletal muscle growth. Moreover, animal and cell experiments have shown that increased irisin levels help improve muscle mass.

Other myokines that affect the muscular system should also be considered. Myostatin is a myokine that regulates muscle growth and development. It acts as a negative regulator of muscle hypertrophy, limiting muscle size by inhibiting its growth. Myostatin normally functions as an inhibitor, suppressing the division and growth of muscle cells (myocytes) [39]. This suggests that myostatin is further involved in myogenesis, as it is present both prenatally in the growing myotome and postnatally in adult muscle. With age, myostatin levels tend to increase, contributing to the development of

sarcopenia, which is a decrease in muscle mass and strength. This decrease in muscle function is largely due to an imbalance between catabolism and anabolism in muscle. Studies suggest that myostatin inhibition using genetic or pharmacological methods may enhance muscle mass and improve functional capacity in older adults. Physical activity, particularly resistance training, has been shown to be an effective strategy for reducing myostatin levels and preventing the development of sarcopenia. However, despite these promising results, the mechanisms of myostatin regulation and its effects on other tissues, including the heart, require further investigation to optimize therapeutic approaches [40, 41].

IL-6 is a cytokine that plays a key role in regulating inflammatory processes and metabolism. Elevated levels of IL-6 are associated with the development of numerous age-related diseases, including sarcopenia. Increased levels of IL-6 manifest chronic inflammation, contributing to the degeneration of muscle fibers and their decreased regenerative capacity. This leads to accelerated catabolism of muscle proteins, in particular through the activation of mechanisms associated with apoptosis and muscle protein breakdown. In addition, IL-6 can affect myofibril metabolism, increasing oxidative stress in muscle cells and contributing to the development of insulin resistance, which worsens the condition of patients with sarcopenia. Reducing IL-6 levels by pharmacological or physical methods can be an effective strategy to slow or prevent sarcopenia [42, 43].

FGF21 is a metabolic regulator primarily secreted by the liver, but is also found in adipose tissue and muscle. FGF21 regulates energy metabolism, affecting glucose, lipid, and protein metabolism, and maintains metabolic homeostasis [44]. Given its ability to influence metabolic pathways, it has recently been shown that FGF21 can also influence the development of sarcopenia. Recent studies suggest that elevated FGF21 levels can improve muscle function by stimulating oxidative pathways and activating mechanisms that contribute to maintaining muscle mass. However, loss of sensitivity to FGF21, which may occur with age or due to the development of insulin resistance and T2DM, reduces the regenerative and adaptive capacity of muscle. Pharmacological strategies aimed at increasing FGF21 levels or improving its sensitivity have promising potential for use in the treatment or prevention of sarcopenia, although further clinical studies are needed to confirm their efficacy [45].

Obesity treatment is an important aspect of DM and sarcopenia. Current therapeutic guidelines recommend a drug with a relevant therapeutic effect. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a peptide hormone that has antidiabetic effects, enhances insulin secretion by pancreatic β -cells, improves insulin sensitivity, regulates appetite and gastric emptying, and promotes muscle growth [46]. GLP-1 agonists can increase muscle mass. Recent studies suggest that GLP-1 can directly affect skeletal muscle [47]. GLP-1 receptors are absent in human skeletal muscle, so the effects must be indirect. They promote muscle remodeling, enhance postprandial muscle protein synthesis, increase muscle blood flow, and improve muscle insulin resistance through weight loss [48]. However, current studies have shown that the administration of GLP-1 drugs results in weight loss that can reduce muscle mass by 20–50% in some people, especially if lifestyle changes are not implemented [49]. Significant weight loss raises concerns about the negative impact on muscle mass, health, and function, especially in more vulnerable patients. Thus, sarcopenia may be a major problem and contraindication for the administration of GLP-1 receptor agonists. By inhibiting gastric emptying and reducing dietary food intake, GLP-1 receptor agonists can significantly inhibit nutrient absorption, potentially leading to a decrease in muscle mass and the development of sarcopenia [50].

Conclusions

1. The study provides a review of the existing research on the pathogenesis of sarcopenia in people with diabetes and possible treatment strategies. Type 2 diabetes mellitus leads to the progression of sarcopenia, and, conversely, sarcopenia exacerbates diabetes mellitus. There is a complex relationship between these two conditions.

2. Disturbances in myokine secretion may play a significant role in the pathogenesis of age-related and metabolic diseases, including type 2 diabetes mellitus, sarcopenia, and sarcopenic obesity. Aging leads to a decrease in the secretion of most myokines, including irisin. Therefore, it is important to further study the role of irisin in patients with diabetes mellitus and sarcopenia, the diseases that affect the elderly population and require timely detection, treatment, and prevention. Recent studies have shown that irisin can be used as a biomarker of sarcopenia and sarcopenic obesity, as well as for early screening of age-related muscle changes.

3. The findings suggest the link between sarcopenia and irisin, with the latter having an impact on sarcopenia treatment. However, the mechanism of irisin action in sarcopenia treatment is not fully understood.

4. The decrease in irisin levels, often observed in sarcopenia, may limit the adaptive capacity of muscles, worsen tissue trophism, and increase insulin resistance. Thus, the study of myokine regulatory mechanisms presents opportunities for discovering new therapeutic strategies in the prevention and treatment of sarcopenia and type 2 diabetes mellitus.

5. The findings suggest that irisin has a potential therapeutic effect in sarcopenia and may become a promising treatment for sarcopenia in the future. However, at present, there is a lack of high-quality studies on the administration of irisin in sarcopenia treatment, and the corresponding mechanisms of action have not yet been elucidated. Therefore, further research is necessary to establish the relationship between irisin and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus.

References

1. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2636-46. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
2. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jan;13(1):1-7. doi: 10.1097/MCO.0b013e328333c1c1.
3. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023 Jul;144:155533. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155533.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the extended group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
5. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol*. 2017 Dec 12;8:1045. doi: 10.3389/fphys.2017.01045.
6. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Dec;50(12):1947-54. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50605.x.
7. Haren MT, Malmstrom TK, Miller DK, Patrick P, Perry HM 3rd, Herning MM, et al. Higher C-reactive protein and soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with poor physical function and disability: a cross-sectional analysis of a cohort of late middle-aged African Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Mar;65(3):274-81. doi: 10.1093/gerona/65.3.274. Epub 2009 Oct 7.
8. Tu S, Hao X, Xu S, Jin X, Liao W, Xia H, et al. Sarcopenia: Current insights into molecular mechanisms, diagnostics, and emerging interventional approaches. *Int J Mol Sci*. 2025 Jul 14;26(14):6740. doi: 10.3390/ijms26146740.
9. Romanello V. The interplay between mitochondrial morphology and myomitokines in aging sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 23;22(1):91. doi: 10.3390/ijms22010091.
10. Chaudhuri RH. The role of amino acids in skeletal muscle health and sarcopenia: A narrative review. *J Biomed Res*. 2024 Oct 22;39(3):229-41. doi: 10.7555/JBR.38.20240167.
11. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):531-2. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018.

Огляди

12. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct;10(5):956-61. doi: 10.1002/jcsm.12483.
13. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Mar;7(1):28-36. doi: 10.1002/jcsm.12048.
14. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):898-903. doi: 10.1007/s12603-018-1067-8.
15. Xu Z, Zhang P, Chen Y, Jiang J, Zhou Z, Zhu H. Comparing SARC-CalF with SARC-F for screening sarcopenia in adults with type 2 diabetes mellitus. *Front Nutr*. 2022 Mar 31;9:803924. doi: 10.3389/fnut.2022.803924.
16. da Luz MCL, Pinho CPS, Bezerra GKA, da Conceição Chaves de Lemos M, da Silva Diniz A, Cabral PC. SARC-F and SARC-CalF in screening for sarcopenia in older adults with Parkinson's disease. *Exp Gerontol*. 2021 Feb;144:111183. doi: 10.1016/j.exger.2020.111183.
17. Chen H, Huang X, Dong M, Wen S, Zhou L, Yuan X. The association between sarcopenia and diabetes: from pathophysiology mechanism to therapeutic strategy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 May 30;16:1541-54. doi: 10.2147/DMSO.S410834.
18. Wen CY, Lien AS, Jiang YD. Sarcopenia in elderly diabetes. *J Diabetes Investig*. 2022 Jun;13(6):944-6. doi: 10.1111/jdi.13752.
19. Lisco G, Disotero OE, De Tullio A, De Geronimo V, Giagulli VA, Monzani F, et al. Sarcopenia and diabetes: a detrimental liaison of advancing age. *nutrients*. 2023 Dec 25;16(1):63. doi: 10.3390/nu16010063.
20. Liu ZJ, Zhu CF. Causal relationship between insulin resistance and sarcopenia. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 Mar 15;15(1):46. doi: 10.1186/s13098-023-01022-z.
21. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 29;55(9):546. doi: 10.3390/medicina55090546.
22. Yoon JW, Ha YC, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Lim S, et al. Hyperglycemia is associated with impaired muscle quality in older men with diabetes: The Korean longitudinal study on health and aging. *Diabetes Metab J*. 2016 Apr;40(2):140-6. doi: 10.4093/dmj.2016.40.2.140.
23. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321-35. doi: 10.1159/000521241.
24. Zhou YY, Wang JF, Yao Q, Jian QF, Luo ZP. Prevalence of sarcopenic obesity in patients with diabetes and adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Dec;58:128-35. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.09.920.
25. Xu J, Li X, Chen W, Zhang Z, Zhou Y, Gou Y, et al. Myofiber Baf60c controls muscle regeneration by modulating Dkk3-mediated paracrine signaling. *J Exp Med*. 2023 Sep 4;220(9):e20221123. doi: 10.1084/jem.20221123.
26. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321-35. doi: 10.1159/000521241.
27. Wu Y, de Crom TOE, Chen Z, Benz E, van der Schaft N, Pinel A, et al. Dietary protein intake and body composition, sarcopenia and sarcopenic obesity: A prospective population-based study. *Clin Nutr*. 2025 Oct;53:26-34. doi: 10.1016/j.clnu.2025.07.033.
28. Fuchs CJ, Hermans WJH, Holwerda AM, Smeets JSJ, Senden JM, van Kranenburg J, et al. Branched-chain amino acid and branched-chain ketoacid ingestion increases muscle protein synthesis rates *in vivo* in older adults: a double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2019 Oct 1;110(4):862-72. doi: 10.1093/ajcn/nqz120.
29. Yang C, Dai Y, Li Z, Peng Y, Zhang L, Jia H. Relationship of serum 25-hydroxyvitamin D levels with sarcopenia and body composition in community-dwelling older adults: a paired case-control study. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 Aug;24(8):1213-9. doi: 10.1016/j.jamda.2023.06.004.
30. Casals-Vázquez C, Suárez-Cadenas E, Estébanez Carvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jiménez Arcos MM, Vázquez Sánchez MÁ. Relación entre calidad de vida, actividad física, alimentación y control glucémico con la sarcopenia de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 [Relationship between quality of life, physical activity, nutrition, glycemic control and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus]. *Nutr Hosp*. 2017 Oct 24;34(5):1198-204. Spanish. doi: 10.20960/nh.1070.
31. Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SE, Martin HJ, Syddall HE, Dennison EM, et al. Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: the Hertfordshire cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jan;56(1):84-90. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01478.x.
32. Jimenez-Gutierrez GE, Martínez-Gómez LE, Martínez-Armenta C, Pineda C, Martínez-Nava GA, Lopez-Reyes A. Molecular mechanisms of inflammation in sarcopenia: diagnosis and therapeutic update. *Cells*. 2022 Aug 1;11(15):2359. doi: 10.3390/cells11152359.
33. Falsetti I, Palmini G, Donati S, Aurilia C, Iantomasi T, Brandi ML. Irisin and its role in postmenopausal osteoporosis and sarcopenia. *Biomedicines*. 2024 Apr 22;12(4):928. doi: 10.3390/biomedicines12040928.
34. Zhao C, Wu Y, Zhu S, Liu H, Xu S. Irisin protects musculoskeletal homeostasis via a mitochondrial quality control mechanism. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 20;25(18):10116. doi: 10.3390/ijms251810116.
35. Guo M, Yao J, Li J, Zhang J, Wang D, Zuo H, et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Feb;14(1):391-405. doi: 10.1002/jcsm.13141.
36. Stanković S, Nikolić VV, Krstić N. Irisin in type 2 diabetes and obesity: a biomarker of metabolic and lipid dysregulation. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2025 Jun 3;18:11795514251344029. doi: 10.1177/11795514251344029.
37. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, Mantzoros CS. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. 2018 Feb;59(2):260-274. doi: 10.1007/s12020-017-1476-1.
38. Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Cao Thi Thu H, Tamanoi A, Tsutsumi H, et al. Relationships between serum irisin levels and metabolic parameters in Japanese patients with obesity. *Obes Sci Pract*. 2016 Jun;2(2):203-9. doi: 10.1002/osp4.43.
39. Ryan AS, Serra MC, Addison O. The role of skeletal muscle myostatin in sarcopenia in older adults. *Innov Aging*. 2017 Jun 30;1(Suppl 1):361. doi: 10.1093/geroni/igx004.1317.
40. Jang J, Park S, Kim Y, Jung J, Lee J, Chang Y, et al. Myostatin inhibition-induced increase in muscle mass and strength was amplified by resistance exercise training, and dietary essential amino acids improved muscle quality in mice. *Nutrients*. 2021 Apr 29;13(5):1508. doi: 10.3390/nu13051508.
41. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a biomarker of muscle wasting and other pathologies-state of the art and knowledge gaps. *Nutrients*. 2020 Aug 11;12(8):2401. doi: 10.3390/nu12082401.
42. Lin W, Song H, Shen J, Wang J, Yang Y, Yang Y, et al. Functional role of skeletal muscle-derived interleukin-6 and its effects on lipid metabolism. *Front Physiol*. 2023 Jul 24;14:1110926. doi: 10.3389/fphys.2023.1110926.
43. Wang H, He W, Chen P, Wang H, Wang H, Zhu L, et al. Exerkines and myokines in aging sarcopenia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jul 29;16:1592491. doi: 10.3389/fendo.2025.1592491.
44. Sun H, Sherrier M, Li H. Skeletal muscle and bone – emerging targets of fibroblast growth factor-21. *Front Physiol*. 2021 Mar 8;12:625287. doi: 10.3389/fphys.2021.625287.
45. Jung HW, Park JH, Kim DA, Jang IY, Park SJ, Lee JY, et al. Association between serum FGF21 level and sarcopenia in older adults. *Bone*. 2021 Apr;145:115877. doi: 10.1016/j.bone.2021.115877.
46. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 23;12:721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135.
47. Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X, et al. An effective glucagon-like peptide-1 receptor agonists, semaglutide, improves sarcopenic obesity in obese mice by modulating skeletal muscle metabolism. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Oct 25;16:3723-35. doi: 10.2147/DDDT.S381546.
48. Love KM, Liu J, Regensteiner JG, Reusch JEB, Liu Z. GLP-1 and insulin regulation of skeletal and cardiac muscle microvascular perfusion in type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2020 Jul;12(7):488-98. doi: 10.1111/1753-0407.13045.
49. Karakasis P, Patoulas D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body

composition: Systematic review and network meta-analysis. *Metabolism*. 2025 Mar;164:156113. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156113.

50. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle mass and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: adaptive or maladaptive response to weight loss? *Circulation*. 2024 Oct 15;150(16):1288-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.067676.

Abbreviations

DM – Diabetes mellitus

FGF21 – Fibroblast growth factor 21

GLP-1 – Glucagon-like peptide-1

IL-6 – Interleukin-6

SO – Sarcopenic obesity

T2DM – Type 2 diabetes mellitus

Міокіновий дисбаланс і саркопенія у хворих на цукровий діабет 2-го типу

В.Л. Орленко¹, Г.О. Прохорова¹, М.Г. Кравчук²

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

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Погляд на скелетну мускулатуру за останні роки суттєво змінився. Встановлено, що м'язова тканина є потужним ендокринним органом, який бере активну участь у регуляції метаболічних процесів в інших органах та тканинах. Скелетні м'язи – це найбільший орган людського тіла. Скорочення м'язів викликає біомеханічну реакцію, а також у відповідь на це скорочення виділяє протизапальні цитокіни, і саме це відкриває нові парадигми того, що скелетні м'язи – це ендокринний орган, який через скорочення стимулює вироблення і вивільнення міокінів та адипоміокінів, які можуть впливати на інші органи та системи. Саркопенія – це прогресуюче вікове зниження маси та функціональної здатності скелетних м'язів, яке асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інвалідизації, падіння та метаболічних порушень. Важливу роль у патогенезі цього стану відіграє дисбаланс міокінів – сигнальних молекул, що секретуються м'язовою тканиною. Результати останніх епідеміологічних досліджень свідчать, що для хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (ЦД2) поряд із хронічними ускладненнями характерна і втрата м'язової тканини – саркопенія. ЦД2 – це хронічне захворювання, яке є глобальною пандемією, що вражає сотні мільйонів людей по всьому світу, і його поширеність продовжує зростати. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я майже 422 мільйона людей у всьому світі страждають на ЦД. За оцінкою Атласу Міжнародної федерації діабету в 11-му виданні серед населення України від 20 до 79 років кількість хворих на ЦД2 зростає до 2,1 мільйона до 2050 року. Згідно з новими рекомендаціями Американської діабетичної асоціації з питань лікування ЦД, зазначено, що саркопенія асоціюється із ЦД2 та в цієї категорії пацієнтів рекомендується проводити діагностичний пошук цього ускладнення. Саркопенія тепер офіційно визнана захворюванням у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10: M62). Порушення рівноваги між міокінами, зокрема іризином, міостатином, інтерлейкінами-6 і фактором росту фібробластів 21 сприяє розвитку саркопенії, погіршенню глюкозного обміну та посиленню інсулінорезистентності. У статті узагальнено сучасні дані щодо ролі міокінового дисбалансу в патогенезі саркопенії при ЦД, розглянуто можливі молекулярні механізми взаємодії та перспективні напрями терапевтичної корекції.

Ключові слова: скелетні м'язи, міокіни, саркопенія, цукровий діабет, іризин, міостатин.

For citation: Orlenko VL, Prokhorova HO, Kravchuk MH. Myokine imbalance and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2025;30(4):342-349. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.342.

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

Information about the authors: Orlenko Valeriia Leonidivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-8400-576X; Prokhorova Hanna Olexandrivna, PhD Student of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0009-0009-8623-1814; Kravchuk Mariya Hryhorivna, Ph (Medicine) Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biology, Bogomolets National Medical University, ORCID: 0000-0002-0175-5750.

Personal contribution: Orlenko V.L. – editing and writing of the manuscript; Prokhorova H.O. – preparation and writing of the manuscript; Kravchuk M.G. – analysis of literature data, writing of a fragment of the manuscript.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Myokine imbalance and sarcopenia in patients with type 2 diabetes» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100644).

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

Article: revised October 24, 2025; accepted November 25, 2025; published Desember 30, 2025.

Для цитування: Орленко ВЛ, Прохорова ГО, Кравчук МГ. Міокіновий дисбаланс і саркопенія у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Ендокринологія*. 2025;30(4):342-349. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.342.

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

Відомості про авторів: Орленко Валерія Леонідівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-8400-576X; Прохорова Ганна Олександрівна, аспірантка науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0009-0009-8623-1814; Кравчук Марія Григорівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри біології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, ORCID: 0000-0002-0175-5750.

Особистий внесок: Орленко В.Л. – редагування та написання статті; Прохорова Г.О. – підготовка написання статті; Кравчук М.Г. – аналіз даних літератури, написання фрагменту статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Міокіновий дисбаланс і саркопенія у хворих на цукровий діабет 2 типу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100644).

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

Стаття: надійшла до редакції 23.09.2025 р.; перероблена 24.10.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

Н.Я. Кобринська,
В.М. Пушкарьов,
Н.І. Левчук,
Є.А. Шелковой,
Б.Б. Гуда,
І.І. Комісаренко,
О.І. Ковзун,
М.Д. Тронько

Роль трансформуючого фактора росту β у канцерогенезі та процесах метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних

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

Резюме. Трансформуючий фактор росту (Transforming growth factor, TGF- β) має вирішальне значення для численних фізіологічних та патологічних процесів. Він впливає на ріст клітин, диференціацію, міграцію, апоптоз, імунну регуляцію та відновлення тканин через складні сигнальні шляхи, діючи як на здорові, так і на хворі клітини. Роль TGF- β у канцерогенезі є неоднозначною. Спочатку він діє через канонічний шлях як супресор пухлини, пригнічуючи ріст клітин, сприяючи апоптозу та підтримуючи генетичну стабільність. На пізніх стадіях раку сигналінг TGF- β стає потужним промотором злоякісності, сприяючи кільком ключовим процесам, що стимулюють прогресування раку та ускладнюють лікування. TGF- β відіграє вирішальну роль у розвитку метастазів, індукуючи епітеліально-мезенхімальний перехід (epithelial-mesenchymal transition, EMT) – процес, у якому епітеліальні клітини втрачають свої адгезивність та полярність, набуваючи міграційних та інвазивних характеристик, типових для мезенхімальних клітин. TGF- β став важливим біомаркером у діагностиці раку завдяки своїй ключовій ролі в біології пухлин. Як багатфункціональний цитокін, він бере участь у рості, диференціації та імунomodуляції клітин. Змінені експресія та активність TGF- β часто пов'язані з прогресуванням раку. Підвищені рівні TGF- β були виявлені в різних типах раку, включаючи рак щитоподібної залози (ЩЗ). TGF- β також сприяє ангіогенезу, дозріванню та стабілізації новоутворених кровоносних судин, що підтримує ріст пухлини та метастазування. TGF- β є перспективним маркером метастазування і фактором утворення резистентних до радіоїоду метастазів у карциномах ЩЗ. За нашими даними, концентрація TGF- β 1 у пухлинній тканині папілярної карциноми ЩЗ (ПКЩЗ) з метастазами була вищою, ніж в умовно нормальній тканині, майже в 5 разів та в 3 рази вищою, порівняно з тканиною ПКЩЗ без метастазів. Рівень TGF- β 1 у плазмі крові також був значно вищим у пацієнтів із ПКЩЗ та метастазами, ніж у здорових людей і пацієнтів ПКЩЗ без метастазів. Отже, TGF- β може бути важливим маркером метастатичного процесу в пухлинах ЩЗ у доопераційному періоді.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, метастази, трансформуючий фактор росту- β .

Загальна характеристика TGF- β

Еволюційно консервативний сигнальний шлях TGF- β із 42 лігандами є одним із найскладніших шляхів у багатоклітинних організмах. Було ідентифіковано понад 60 членів сімейства TGF- β , при цьому щонайменше половина білків закодована в геномі людини [1, 2].

TGF- β має вирішальне значення для численних фізіологічних та патологічних процесів. Він впливає на ріст клітин, диференціацію, міграцію, апоптоз, імунну регуляцію та відновлення тканин через складні сигнальні шляхи, діючи як на здорові, так і на хворі клітини [3, 4]. TGF- β – це універсальний, плейотропний, багатофункціональний цитокін, який належить до надродини, що включає повсюдно поширені фактори росту, такі як активіни, кісткові морфогенетичні білки (bone morphogenetic proteins, BMPs), інгібіни, міостатин, Nodal, нейротрофічний фактор, отриманий із гліальної клітинної лінії та антимюллерів гормон. Він експресується в ссавців у трьох ізоформах: TGF- β I, II та III. TGF- β I вважається найпоширенішим та повсюдно експресованим у людини. Усі ізоформи демонструють 75% гомології. Сигнали TGF- β передаються канонічними або неканонічними шляхами. Рецепторний комплекс TGF- β , тетрамер, що складається з двох парних трансмембранних серин/треонінових протеїніназ; 2 рецепторів трансформуючого фактора росту-бета-1 (T β RI або ALK (Activin Receptor-Like Kinases) 1, 5) та 2 T β RII. Бетаглікан – це третій тип рецептора TGF- β (T β RIII), який є низькоафінним, несигнальним корецептором, поширеним на різних клітинних поверхнях, зв'язуючи ліганди TGF- β із високоафінним комплексом рецепторів TGF- β . У випадку канонічних сигнальних шляхів TGF- β , спочатку активні ліганди TGF- β зв'язуються з T β RII. Це може викликати фосфорилування та рекрутування в T β RI [2, 5].

У ссавців TGF- β кодується трьома подібними генами: *TGF- β 1*, *TGF- β 2* та *TGF- β 3* [4]. Ці гени продукують білки-попередники, які процесуються на зрілі, активні форми шляхом протеолітичного розщеплення. Отримані ізоформи TGF- β – це невеликі, секретовані пептиди, які часто утворюють гомо- та гетеродимери, що підвищує їх функціональну різноманітність [4].

TGF- β – це великий, складний та неактивний білок-попередник, що синтезується в шорсткому ендоплазматичному ретикулумі. Він склада-

ється з сигнального пептиду, який включає: великий N-кінцевий продомен, відомий як пептид, пов'язаний із латентністю (LAP), що запобігає активації TGF- β та короткий зрілий пептид – C-кінцевий домен [6]. TGF- β та інші члени цієї надродини синтезуються у формі димерів. Потім продомен збирається в гомодимер за допомогою двох дисульфідних зв'язків, що з'єднують частини LAP, тоді як зрілі фрагменти TGF- β взаємодіють за допомогою одного дисульфідного зв'язку та утворюють малий латентний комплекс (SLC) шляхом нековалентного зв'язування з LAP. Сайт протеолітичного розщеплення міститься між продоменом і зрілим доменом. Зв'язок між продоменом LAP та коротким доменом розщеплюється за допомогою конвертази фурину в транспараті Гольджі [6, 7]. Потім білки LAP огортають зрілий домен, який утворює SLC за допомогою нековалентних зв'язків та захищає від зв'язування зрілого TGF- β з його рецепторами. SLC утворює великий, неактивний комплекс, взаємодіючи з латентною молекулою, яка є глікопротеїном, що зв'язує TGF- β (LTBP), за допомогою дисульфідного зв'язку, і діє як шаперон TGF- β та опосередковує його згортання, а також секретує його в позаклітинний матрикс (ECM) [5].

Після вивільнення та активації TGF- β зв'язується зі своїми рецепторами T β RII та T β RI (ALK), ініціюючи активацію низхідних каскадів. Шлях TGF- β переважно опосередковується канонічним SMAD-залежним сигнальним, де рецепторний комплекс фосфорилує SMAD2 та SMAD3, які потім взаємодіють зі SMAD4, регулюючи транскрипцію генів. Крім того, неканонічні шляхи, що включають PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)/Akt, MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinases (MAPKs)/extracellular signal-regulated kinases) та Rho-подібні ГТФ-ази, відіграють значну роль у біології пухлини та імунній регуляції незалежно від білків SMAD [8].

Для зв'язування з рецептором латентний TGF- β має бути активований. Активація латентного TGF- β відбувається, коли зрілі частини TGF- β дисоціюють від частин LAP і включає протеолітичне розщеплення LAP за допомогою різних серинових протеаз позаклітинного матриксу - плазміну, LRRC33 (Leucine-rich repeat consisting protein 33), матриксних металопротеїназ (MMP), MMP9 та MMP14, катепсину D

Огляди

та тромбоспондину-1 (TSP-1), що вивільняють активний TGF- β [9]. Крім того, LTBP може бути пов'язаний із LAP шляхом ковалентного зв'язку, утворюючи великий латентний комплекс та депонуючи SLC у позаклітинному матриксі ECM [7]. Потім великий латентний комплекс ковалентно зв'язується з білками ECM (фібриліном та фібронектином) через LTBP у великому N-кінцевому домені. Крім того, LTBP пов'язаний із GARP (glycoprotein A repetition predominant protein), трансмембранним білком регуляторних Т клітин (Treg), ендотеліоцитів та тромбоцитів, які активують латентний TGF- β [10]. Епітеліальні інтегрини, які є білками рецепторів клітинної адгезії, і відіграють роль в інвазії, проліферації та міграції клітин, також активують латентний TGF- β [11]. Період пів життя активного TGF- β менший, ніж у латентного TGF- β , і за відсутності його рецептора, він може швидко виводитися з ECM. Після активації латентного TGF- β він контролює час та місце передачі сигналів TGF- β [5].

Шлях TGF- β має три основні гілки: SMAD1/5/8, SMAD2/3 і TAB/TAK. Є вісім білків SMAD: рецептор-регульовані SMAD (R-SMAD), що включають SMAD1/2/3/5/8, ко-медіатор SMAD4 (Co-SMAD) та інгібіторні SMAD6/7 (I-SMAD). Сигнал TGF- β ініціюється зв'язуванням димерів лігандів, гетеромерного комплексу I типу (ALK1-7) і трансмембранних серин/треонін-кіназних рецепторів II типу. Активовані T β RII фосфорилують кіназний домен T β RI [2]. Активовані T β RI (ALK1, 5) фосфорилують R-SMAD2 (SMAD2) або 3 (SMAD3) по двох С-кінцевих серинових залишках. Рецептори BMP I типу фосфорилують SMAD1/5/8. Після фосфорилування SMAD2/3 дисоціюють від T β RI та зазнають олігомеризації зі SMAD4, єдиним відомим спільним партнером SMAD, утворюючи комплекс. Усі білки SMAD мають спільні домени Mad Homology MH1 та MH2. Домен MH1 містить β -шпилькову структуру, яка опосередковує зв'язування з ДНК, а домен MH2 опосередковує олігомеризацію SMAD і встановлює специфічність сигналу, опосередковуючи належну взаємодію T β RI із партнерами по зв'язуванню з ДНК. Передача сигналів TGF- β /Activin/Nodal відбувається через ALK 4, 5 і 7 і SMAD2/3 [2]. Гетеромерний комплекс SMAD2/3-SMAD4 транслокується в ядро, де він зв'язується з різними транскрипційними

факторами, що регулюють транскрипційну репресію або активацію генів-мішеней [12, 13].

TGF- β також активує різні неканонічні (SMAD-незалежні) сигнальні шляхи в певних типах клітин шляхом активації рецептора TGF- β . У неканонічних шляхах регуляція змін актинового цитоскелета, що призводять до рухливості, адгезії та росту клітин, відбувається через шлях родопсину (Rho), міграцію клітин та щільні контакти через регулятори PAR6 [14], проліферацію, виживання та метастазування клітин через сигналінг ERK/MAPK та PI3K/Akt, міграцію клітин через шлях Rho/ROCK, уникнення імунної відповіді, виживання клітин та запалення через шлях NF- κ B. Ці шляхи можуть безпосередньо впливати на активність R-SMAD. Наприклад, у сигнальному шляху ERK SMAD2/3 активується шляхом фосфорилювання, тоді як у випадку сигнального шляху Akt – SMAD3 регулюється шляхом секвестрації в цитоплазмі. Сигнальний шлях TGF- β може бути активований у багатьох відомих типах раку людини; отже, він є активною темою досліджень [5].

Сигналінг TGF- β може інгібуватися автономно і неавтономно. Автономними інгібіторами є SMAD6 та SMAD7. SMAD6 негативно регулює сигналінг TGF- β шляхом пригнічення SMAD1/5, тоді як SMAD7 інгібує обидві сигнальні гілки TGF- β , блокуючи взаємодію SMAD зі SMAD4. Клітинними неавтономними інгібіторами TGF- β є Lefty-1/2, Cerberus, Follistatin, Chordin та Drm/Gremlin. Lefty 1 та 2 інгібують передачу сигналів TGF- β через SMAD2/3 шляхом зв'язування з Nodal або запобігаючи складанню рецепторного комплексу активін/Nodal. В ESC людини Gremlin інгібує BMP і GDF і блокує передачу сигналу TGF- β через гілку ALK2/3/6 – SMAD1/5/8 [1].

Участь TGF- β у канцерогенезі

Роль TGF- β у канцерогенезі є неоднозначною. Спочатку він діє через канонічний шлях як супресор пухлини, пригнічуючи ріст клітин, сприяючи загибелі клітин (індукція апоптозу) та підтримуючи генетичну стабільність. Однак у міру прогресування раку, на пізніших стадіях, пухлинні клітини часто розвивають механізми для уникнення інгібуючих ріст ефектів TGF- β . Щобільше, він може стимулювати ріст пухлини, сприяючи трансформації клітин, поширенню

пухлини, ангіогенезу та послаблюючи імунний захист організму від раку. TGF- β суттєво впливає на взаємодію ракових клітин із навколишнім середовищем, впливаючи на мікрооточення пухлини через тканинний фіброз, ангіогенез та механізми уникнення імунної відповіді. Його роль у трансформації клітин особливо важлива для здатності пухлини поширюватися в інші частини тіла. Крім того, зміни в сигналінгу рецептора TGF- β та аберантна функція SMAD додатково сприяють прогресуванню раку, інвазії та метастазуванню, а також резистентності до терапії [15, 16].

У результаті секвенування генома пухлин підтвердили, що компоненти надродини TGF- β та їх мутації є рушійними силами патогенезу раку. До них відносяться інактивуючі мутації в рецепторах T β RII та активіну 2A і низхідній сигнальній мішені – SMAD4. TGF- β і активін беруть участь у регуляції клітинної проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу. TGF- β індукуює секрецію активіну стромальними клітинами пухлини, що посилює міграцію клітин і EMT [17].

Цей перехід не є виключно переходом від канонічних (супресивних щодо пухлини) до неканонічних (стимулюючих пухлину) шляхів. Отримані дані свідчать, що навіть канонічний сигналінг SMAD2/3, особливо коли SMAD4 втрачено або пригнічено, може стимулювати пропухлинні процеси, що підкреслює необхідність більш вдосконалених терапевтичних стратегій. Цей перехід частково опосередковується залученням неканонічних шляхів, які керують такими процесами, як EMT, ухилення від імунної відповіді та ремоделювання строми. Розуміння балансу та взаємодії між канонічними та неканонічними сигнальними шляхами TGF- β має вирішальне значення для розробки терапевтичних стратегій [15].

Перехід від пухлиносупресивного до пухлностимулюючого сигналінгу TGF- β включає різні механізми. Генетичні мутації в компонентах шляху TGF- β , таких як SMAD4, можуть порушувати канонічний шлях, що призводить до неконтрольованого росту клітин та стійкості до апоптозу. Одночасно, неканонічні шляхи, включаючи MAPK/ERK, PI3K/Akt та Rho-подібну ГТФазу, підтримують виживання, рухливість та інвазивність ракових клітин. Ці шляхи також сприяють створенню сприятливого для пухли-

ни середовища, індукуючи ангіогенез, модулюючи імунні відповіді та перебудовуючи позаклітинний матрикс. Таргетування специфічних компонентів цих шляхів може пригнічувати пухлностимулюючі функції TGF- β , зберігаючи при цьому його пухлиносупресивні ефекти. Селективне інгібування неканонічних шляхів може запобігти прогресуванню раку та метастазуванню, не впливаючи на канонічний сигналінг TGF- β [4].

Численні дослідження підтверджують роль SRC в індукції переходу сигналінгу TGF- β від пухлинно-супресивного до онкогенного. Визначена роль сигнальної осі α v β 3/SRC/T β RII у промоції онкогенного сигналінгу TGF- β . Зокрема, β 3 взаємодіє з T β RII, що дозволяє SRC фосфорилувати рецептор по Y284, генеруючи сайт докінгу для доменів SH2 адапторних білків Grb2 та Shc [18].

Окрім прямого впливу на ракові клітини, TGF- β суттєво впливає на імунну відповідь у мікрооточенні пухлини. Вивільнення таких факторів, як TGF- β , фактора росту судинного ендотелію (VEGF), IL-10, простагландину E і Fas з ракових клітин сприяє створенню імуносупресивного середовища [19]. Ці фактори виділяються асоційованими з пухлиною клітинами через підвищену жорсткість первинних пухлин та їх мікрооточення. TGF- β діє шляхом пригнічення активації та функції цитотоксичних Т-клітин, природних кілерів (NK) та антиген-презентуючих клітин (APC), які мають вирішальне значення для імунного нагляду за пухлинами [20, 21]. Імуномодулююча роль TGF- β може бути опосередкована як його канонічними, так і неканонічними шляхами. Було показано, що канонічний шлях SMAD2/3, коли SMAD4 пригнічений, сприяє уникненню імунної відповіді, посилюючи агресивність деяких видів раку [15]. Отже, канонічний шлях не є суворо пухлиносупресивним і може впливати на імуномодуляцію таким чином, що сприяє розвитку пухлини. Крім того, TGF- β посилює генерацію та активність імуносупресивних Treg, які інгібують цитотоксичні Т-клітини та природні клітини-кілери, та мієлоїдних супресорних клітин (MDSC), що ще більше перешкоджає протипухлинному імунітету [9].

TGF- β також змінює цитокінове середовище в пухлині, створюючи умови, що сприяють імуносупресії та підтримують ріст і поширення пух-

Огляди

лини. Розуміння того, як TGF- β регулює імунну відповідь, має ключове значення для розробки стратегій зміцнення протипухлинного імунітету та покращення результатів лікування раку. Це включає вивчення терапевтичних підходів, таких як інгібітори TGF- β у поєднанні з інгібіторами імунних контрольних точок або адаптивна клітинна терапія для відновлення стійкого протипухлинного імунітету та досягнення кращих клінічних результатів [4].

Нарешті, TGF- β 1 індукує шляхом активації шляху SMAD3/TRIB3 утворення асоційованих із раком адипоцитів, сприяючи створенню преметастатичної ніші [22, 23].

Таким чином, на пізніх стадіях раку сигналінг TGF- β стає потужним промотором злоякісності, сприяючи кільком ключовим процесам, що стимулюють прогресування раку та ускладнюють лікування.

Участь TGF- β в EMT

Процес EMT включає значні морфологічні, транскрипційні та трансляційні зміни як в епітеліальних, так і в мезенхімальних клітинах. Зазвичай епітеліальні клітини мають форму бруковки з поляризованими структурами, що підтримують цілісність тканини. Під час EMT форма та полярність цих клітин втрачаються, що призводить до посилення інвазії тканин.

TGF- β відіграє вирішальну роль у розвитку метастазів, індукуючи EMT, процес, у якому епітеліальні клітини втрачають свої адгезивність та полярність, набуваючи міграційних та інвазивних характеристик, типових для мезенхімальних клітин [24]. Цей перехід здійснюється як за канонічними, так і неканонічними сигнальними шляхами TGF- β . Він активує транскрипційні фактори, пов'язані з EMT, включаючи Snail (SNAI1), Slug (SNAI2), Twist1/2, ZEB1 та ZEB2 [25, 26]. Snail та Slug пригнічують експресію E-кадгерину, зв'язуючись із ділянками E-box у його промоторі, одночасно активуючи мезенхімальні гени. Втрата E-кадгерину, білка, що має вирішальне значення для підтримки міжклітинних контактів та структурної цілісності в епітеліальних клітинах, сприяє руйнуванню епітеліальної архітектури та переходу до більш інвазивного мезенхімального фенотипу. Індукція EMT за допомогою TGF- β може відбуватися як через SMAD-залежні, так і SMAD-незалежні шляхи, що призводить до прогресування раку

через послідовні події: інвазія, циркуляція та колонізація. Білок Twist додатково сприяє EMT, посилюючи експресію мезенхімальних маркерів та пригнічуючи епітеліальні. Фактори ZEB також відіграють вирішальну роль, пригнічуючи експресію E-кадгерину – ключового фактора для клітинної адгезії, водночас сприяючи розвитку мезенхімальних маркерів, таких як N-кадгерин та віментин, посилюючи рухливість клітин та взаємодіючи з іншими факторами транскрипції для посилення мезенхімального стану [27].

Сигналінг TGF- β індукує утворення міофібробластів, які секретують вищі рівні TGF- β , що підтримують EMT у сусідніх клітинах карциноми. Окрім сигналіngu через цитокіни та фактори росту, пухлино-асоційовані фібробласти можуть змінювати патерни метилювання в генах, що регулюють EMT, і індукують у клітинах подібні до мезенхімальних та ракових стовбурових клітин властивості. Показано, що в ракових стовбурових клітинах спостерігається збільшення кількості TGF- β 1 порівняно з більш диференційованими клітинами [18].

Біполярність сигналіngu TGF- β ускладнює його роль в EMT. Потенціал канонічного шляху щодо розвитку пухлини, зокрема через активацію SMAD2/3 за відсутності SMAD4, підкреслює багатогранну природу цієї сигнальної осі. EMT, індукований TGF- β , не тільки посилює клітинну адгезію та рухливість, але й надає раковим клітинам стовбуроподібних властивостей, підвищуючи їхню стійкість до традиційних методів лікування. Ці клітини демонструють підвищене самооновлення та виживання в агресивних мікросередовищах, що призводить до рецидиву пухлини та утворення метастазів. Взаємодія між сигналіngом TGF- β та EMT ускладнює лікування, оскільки вона сприяє метастатичному потенціалу та впливає на ерадикацію ракових клітин. EMT включає значне ремоделювання ЕСМ та взаємодію з мікрооточенням пухлини, де TGF- β стимулює секрецію ферментів, таких як MMP, сприяючи інвазії раку. Крім того, неканонічні шляхи, такі як MAPK/ERK та PI3K/Akt, також сприяють цьому процесу, демонструючи, що TGF- β -опосередкований EMT є багатофакторним і включає значні перехресні зв'язки між канонічними та неканонічними ефекторами. TGF- β також впливає на стромальні, імунні та ендотеліальні клітини, сприяючи метастазуванню та ухиленню від імунної від-

повіді. Таргетування ЕМТ за допомогою низькомолекулярних інгібіторів, моноклональних антитіл та технологій RNAi має вирішальне значення для терапевтичного втручання, спрямованого на запобігання ЕМТ та підвищення ефективності лікування. Розуміння цих механізмів дозволяє розробляти точні методи терапії, що є вирішальним для ефективного лікування метастатичного раку [4].

TGF- β як біомаркер злоякісних пухлин

TGF- β став важливим біомаркером у діагностиці раку завдяки своїй ключовій ролі в біології пухлини. Як багатофункціональний цитокін, він бере участь у рості, диференціації та імунотулюванні клітин. Змінені експресія та активність TGF- β часто пов'язані з прогресуванням раку. Підвищені рівні TGF- β були виявлені в різних типах раку, включаючи рак молочної залози, простати, легень, ШЗ та підшлункової залози. Ці підвищені рівні можна виміряти в зразках тканин, крові та інших рідинах організму, що робить TGF- β цінним біомаркером для виявлення наявності раку [28]. Аберантна активація сигнальних шляхів TGF- β у пухлинах може дати уявлення про агресивність раку, допомагаючи в діагностиці та лікуванні. Крім того, роль TGF- β як діагностичного біомаркера виходить за рамки простого виявлення. Зв'язок між рівнями TGF- β та стадією захворювання вивчався в численних новоутвореннях і дослідження підтверджують його кореляцію як із прогнозом, так і з відповіддю на терапію. Високі рівні TGF- β часто означають більш запущене захворювання та гірші результати, що спонукає клініцистів розглядати більш агресивні стратегії лікування або цілеспрямовану терапію. Щобільше, поточні дослідження спрямовані на вдосконалення використання TGF- β у клінічних умовах, вивчаючи його потенціал у моніторингу відповідей на лікування та прогнозуванні рецидиву захворювання [29]. Потенціал TGF- β як прогностичного біомаркера особливо досліджується через його цінність у поєднанні з іншими молекулярними маркерами. Досягнення в мультиплексній діагностиці спрямовані на інтеграцію даних сигналіngu TGF- β у комплексній панелі раку для підвищення точності та клінічної значущості. Ізоформи, такі як TGF- β 1 та TGF- β 2, наприклад, тісніше пов'язані з механізмами уникнення імунної відповіді, що робить їх основними кан-

дидатами для стратифікації пацієнтів щодо імунотерапії. Використання TGF- β у мультиплексній діагностиці, що поєднує геномні, протеомні та візуалізаційні біомаркери, є новою галуззю досліджень, спрямованих на оптимізацію персоналізованих планів лікування. Ці досягнення спрямовані на раннє виявлення, покращення результатів лікування та зниження ймовірності рецидиву, що зрештою сприяє більш ефективному та індивідуалізованому підходу до лікування раку [4, 30].

Методи виявлення TGF- β включають імунферментний аналіз для кількісного визначення TGF- β у зразках крові, імуногістохімію для візуалізації експресії TGF- β у біоптатах тканин та кількісну ПЛР для вимірювання рівнів мРНК TGF- β [30]. Поєднання цих методів із підходами секвенування наступного покоління та технологіями рідкої біопсії пропонує перспективний шлях для включення TGF- β до регулярних програм скринінгу, особливо для груп високого ризику. До того, нові методи візуалізації, такі як ПЕТ та МРТ, у поєднанні зі специфічними для TGF- β зондами, можуть візуалізувати ділянки з високою активністю TGF- β , що вказує на потенційні ділянки пухлини. Ці стратегії спрямовані на виявлення раку на стадії, коли він найбільш піддається лікуванню, тим самим покращуючи результати та знижуючи смертність [4].

TGF- β і пухлинний ангіогенез

Окрім ЕМТ, TGF- β також сприяє ангіогенезу, який підтримує ріст пухлини та метастазування. У міру розвитку пухлин їм потрібна розширена судинна мережа для постачання необхідних поживних речовин та кисню для проліферації та метастазування [31]. Сигналінг TGF- β посилює ангіогенез, впливаючи на поведінку ендотеліальних клітин, посилюючи їх проліферацію, міграцію та інвазію під час утворення нових кровоносних судин.

Сигналінг TGF- β індукуює експресію проангіогенних факторів, зокрема, VEGF. Останній є стимулятором проліферації та міграції ендотеліальних клітин, які є важливими кроками у формуванні нових кровоносних судин. Це досягається шляхом активації SMAD-залежного та SMAD-незалежного шляхів, де він активує транскрипцію VEGF та інших ангіогенних генів у ядрі. Цей неканонічний сигнальний шлях бере участь у тонкому налаштуванні ангіогенних ре-

Огляди

акцій шляхом модуляції стабільності та трансляції мРНК VEGF. Крім того, сигналінг TGF- β може стимулювати вироблення інших ангіогенних факторів, фактора росту фібробластів та фактора росту тромбоцитів, які синергетично індукують проліферацію ендотеліальних клітин та формування нових судин [5, 32].

TGF- β також сприяє дозріванню та стабілізації новоутворених кровоносних судин. Він регулює експресію інтегринів та інших молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, сприяючи їх взаємодії з ЕСМ та перицитами [33]. Ця взаємодія має вирішальне значення для структурної цілісності та функціонального дозрівання кровоносних судин. Так, TGF- β індукуює експресію інтегрину $\alpha_v\beta_3$, що додатково посилює адгезію ендотеліальних клітин та міграцію компонентів ЕСМ, тим самим підтримуючи формування стабільних судинних структур [5].

Роль TGF- β в ангіогенезі залежить від контексту і також може бути інгібуючою. У певних умовах, особливо у випадку високих рівнів цитокіна або в поєднанні з іншими сигнальними молекулами, TGF- β може індукувати антиангіогенні реакції. Це включає підвищення регуляції інгібіторів ангіогенезу, таких як тромбоспондин-1 (TSP-1), та пригнічення сигналізу VEGF [34]. Інгібіторні ефекти TGF- β опосередковуються через SMAD-незалежні шляхи, як активація шляху p38 MAPK, що може посилювати експресію антиангіогенних генів і пригнічувати ріст, проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин.

Крім того, сигналінг TGF- β впливає на рекрутинг і диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та перицитів, які є важливими для стабілізації судин та запобігання надмірному ангіогенезу. Сприяючи диференціації МСК у перицити та гладком'язові клітини, TGF- β допомагає у структурній підтримці та функціональній регуляції новоутворених судин, забезпечуючи належне ремоделювання судин та гомеостаз [35]. У випадку патологічних станів подвійна роль TGF- β в ангіогенезі стає особливо очевидною. Пухлини використовують проангіогенні властивості TGF- β для сприяння васкуляризації і підтримки свого росту та метастазування. З іншого боку, терапевтичні стратегії щодо сигналізу TGF- β , спрямовані на порушення його проангіогенних ефектів та пригнічення ангіогенезу пухлини [5].

TGF- β і метастазування в карциномах ШЗ

Характеристики агресивності та метастазів ПКЩЗ. Хоча ПКЩЗ повільно ростуть *in situ*, капсулярна інвазія, екстратиреоїдне поширення (ETE) та метастазування лімфатичних вузлів (LNM) часто зустрічаються в практиці. Наводяться такі відсотки випадків: капсулярна інвазія, 21–58%; ETE, 11–48%; LNM, 14–64%; та інвазія лімфатичних судин (LVI), 18–60%. Пацієнти з капсулярною інвазією мають підвищений ризик LVI та відносно високі коефіцієнти шансів щодо LNM [36]. ETE також є негативним фактором при прогнозуванні раку та метастазуванні і пов'язане зі значно більшою частотою рецидивів. Віддалені метастази, які становлять ~2,4% випадків і включають метастази в легені, кістки та мозок, пов'язані з високим рівнем смертності. Метастази в легені є основним типом віддалених метастазів і спостерігалися в 49,1% пацієнтів. Метастази в кістки та головний мозок зустрічаються рідше, однак їх злостісність не слід недооцінювати. Частота метастазів у кістки в пацієнтів із ПКЩЗ становить ~24% усіх віддалених метастазів. Крім того, 5- та 10-річна загальна виживаність після первинної діагностики метастазів у кістки в пацієнтів із диференційованими карциномами ШЗ становить 61% та 27% відповідно. Метастази в головний мозок становлять ~18% усіх метастазів ПКЩЗ із ще гіршим прогнозом та середньою загальною виживаністю від 7,1 до 33 місяців [37].

Метастази в лімфатичні вузли. LNM часто асоціюється з високим ризиком рецидиву ПКЩЗ та є показником поганого прогнозу. Метастази в шийні лімфатичні вузли є найпоширенішим типом LNM і вважаються життєво важливим показником для визначення стратегії лікування та прогнозування результатів виживання пацієнтів із ПКЩЗ. Шийні лімфатичні вузли складаються з восьми регіонів і метастази в центральному регіоні є найбільш поширеними. Метастазування в передгортанні лімфатичні вузли (DLNM), підтип метастазування в центральні лімфатичні вузли (CLNM), свідчить про більшу агресивність та поганий прогноз для ПКЩЗ. DLNM були пов'язані з вищою частотою та більшою кількістю метастазів у латеральні лімфатичні вузли (LLNM), а також із підвищеною ймовірністю ETE, лімфоваскулярної інвазії та вищими показниками метастазування в CLNM [38].

Агресивні варіанти ПКЩЗ. На основі патологічних досліджень, ПКЩЗ можна розділити на два підтипи: класичний та агресивний. Класичний варіант має сприятливий прогноз, тоді як агресивний пов'язаний із поганими результатами. Агресивні варіанти включають підтипи: дифузний склерозуючий варіант (DSV), висококлітинний варіант (TCV), циліндричний (стовпчастий) варіант (CCV), солідний/трабекулярний варіант (SV) та варіант із формою hobnail (HV) [39]. Основною гістологічною характеристикою DSV є дифузне ураження однієї або обох часток ЩЗ зі щільним склерозом, щільними лімфоцитарними інфільтраціями, рясними тільцями псамоми та великою плоскоклітинною метаплазією [40]. DSV демонструє агресивну поведінку, таку як високий рівень судинної інвазії, ЕТЕ, LNM та віддалених метастазів. TCV має характерну циліндричну форму клітин, і понад 50% клітин мають висоту, яка щонайменше втричі перевищує їхню ширину [40]. Крім того, TCV часто демонструють ЕТЕ. Гістологічно CCV визначається наявністю значної кількості циліндричних клітин, які мають псевдостратифіковані ядра, відсутністю розріджених колоїдів та тілець псамоми. Повідомлялося, що CCV пов'язаний з високою частотою ЕТЕ, LNM та віддалених метастазів. Підтип SV гістологічно характеризується наявністю солідних, трабекулярних та інсулярних гнізд. SV також пов'язаний із великим розміром пухлини та високою частотою LVI, LNM та екстракапсулярної інфільтрації. На відміну від цього, HV характеризується клітинами типу hobnail, мікропапілярною структурою, високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, втратою клітинної полярності та внутрішньоядерними включеннями і ядерними борозенками. ЕТЕ (58,3%), LVI (41,7%) та LNM (75%) часто виявляються при HV. Загалом, пацієнти з агресивними варіантами ПКЩЗ демонструють гіршу виживаність без захворювання і пов'язані з вищими показниками рецидивів та метастазування [39].

Роль TGF- β у формуванні метастазів та їх резистентності до радіойоду при ПКЩЗ. Аберантний сигналінг TGF- β пов'язаний із багатьма захворюваннями, у тому числі і з патологіями ЩЗ. При злоякісних новоутвореннях ЩЗ людини регуляція TGF- β посилюється та служить потужним промотором утворення пухлин та метастазування. TGF- β 1 сприяє інвазії та міграції клі-

тин ПКЩЗ, через різноманітні механізми, такі як експресія некодуючих РНК (lncRNA-NEF) [41], пригнічення білка відстеження плюс-кінця мікротрубочок CLIP170 [42] та MED16 (Mediator complex subunit 16) [43]. Сигнальний шлях TGF- β відіграє вирішальну роль в ініціації ЕМТ у ПКЩЗ. SIX1 (sine oculis homeobox homologue 1) сприяє цьому шляху, полегшуючи набуття клітинами ПКЩЗ рухливості та міграційних здібностей для проникнення через базальну мембрану та вторгнення в сусідні тканини, що зрештою призводить до віддалених метастазів [37, 44].

При ПКЩЗ мутація BRAF^{V600E} стимулює активність TGF- β 1, ініціюючи аутокринну петлю, індуковану TGF- β – один із механізмів, що спричиняє радіоїод-резистентність метастазів ЩЗ. Ця мутація також підвищує рівні як загального, так і фосфорильованого SMAD3 [45-48].

Відомо, що в розвиток ПКЩЗ залучені кілька шляхів, серед яких для онкогенезу та прогресування раку необхідна активація PI3K/Akt та MAPK/ERK. Згідно з геномним аналізом ПКЩЗ, понад 70% пацієнтів мають надмірну активацію MAPK через мутації BRAF та Ras. Шлях TGF- β тісно пов'язаний із цими двома шляхами. Регуляторний вплив сигналіngu TGF- β на експресію NIS привернув увагу через його критичну участь у поглинанні йоду, що потенційно впливає на ефективність лікування радіойодом у пацієнтів із ПКЩЗ. Показано, що сигналінг TGF- β значно активується в інвазивній ділянці пухлини та негативно регулює експресію симпортера натрію/йодиду (NIS), що тісно корелює з чутливістю до променевої терапії при ПКЩЗ. TGF- β активує SMAD3 та пригнічує зв'язування PAX8 з NRE (NIS upstream enhancer), значно знижуючи експресію мРНК NIS у клітинах ЩЗ [49]. Таким чином, активація TGF- β може призвести до зниження здатності пухлинних клітин поглинати йод і, зрештою, до терапевтичної толерантності до RAI.

Також ініціація сигнального шляху TGF- β /SMAD посилює експресію гена НАДФН-оксидази 4, який, своєю чергою, утворює гетеродимерний комплекс із p22phox, регуляторною субодиницею НАДФН-оксидази. Цей комплекс регулює каскад TGF- β /SMAD3, генеруючи активні форми кисню. Останні генеруються NOX4 і діють як вторинні месенджери, пригнічуючи прогресування ПКЩЗ, особливо експресію NIS, що призводить до стійкості до терапії радіойо-

Огляди

дом [45, 47], одночасно сприяючи проліферації та метастазуванню [50, 51].

Таким чином, на індукований BRAF^{V600E} RAIР-ПКЩЗ суттєво впливає сигнальний шлях TGF- β /SMAD [52, 53]. Експресія TG і NIS інгібується обробкою TGF- β 1 у клітинах ПКЩЗ [48]. Пригнічення шляхів SMAD призводить до посилення поглинання RAI раковими клітинами. SMAD2/3 зв'язується з PAX8 і порушує трансактивацію гена *SLC5A5* (NIS), яка змінюється експресією SMAD7.

Раннє виявлення раку має вирішальне значення для покращення прогнозу та виживання пацієнтів із ПКЩЗ. Нами визначена низка факторів, які можуть слугувати маркерами процесу метастазування та агресивності ПКЩЗ [54-59]. TGF- β має потенціал бути частиною стратегій раннього виявлення завдяки своїй участі на початкових стадіях розвитку пухлини. Кількість TGF- β 1 може бути одним із маркерів метастазування і фактором утворення резистентних до радіоїоду метастазів. За нашими даними, рівень TGF- β 1 у тканині фолікулярної аденоми, вузлового зоба та ПКЩЗ перевищував рівні в умовно-нормальній тканині. Концентрація TGF- β 1 у пухлинній тканині ПКЩЗ із метастазами була вищою, ніж в умовно нормальній тканині, майже в 5 разів та в 3 рази вищою, ніж у тканинах ПКЩЗ без метастазів. Концентрація TGF- β 1 в умовно нормальній тканині ПКЩЗ

вища, ніж у нормальній тканині зоба та аденоми, що свідчить про вплив пухлини на сусідні тканини [56]. Рівень TGF- β 1 у плазмі крові також був значно вищим у пацієнтів із ПКЩЗ із метастазами, ніж у здорових людей та пацієнтів ПКЩЗ без метастазів (табл.).

Це означає, що кількість фактора в крові може бути важливим діагностичним показником у доопераційному періоді [58].

Висновки

Роль трансформуючого фактора росту- β у канцерогенезі є двоїстою: від супресивних щодо пухлини на початкових стадіях до стимулюючих пухлину ефектів на пізніх етапах розвитку пухлини.

1. Трансформуючий фактор росту- β є ключовим фактором ЕМТ.

2. Трансформуючий фактор росту- β бере участь у пухлинному ангіогенезі, створенні імуносупресивного середовища навколо пухлини та формуванні преметастатичних ніш.

3. Трансформуючий фактор росту- β є раннім маркером канцерогенезу.

4. Трансформуючий фактор росту- β може бути важливим маркером метастатичного процесу в пухлинах щитоподібної залози в доопераційному періоді.

Таблиця. Кількість TGF- β 1 у тканині ЩЗ пацієнтів із ПКЩЗ, фолікулярною аденомою та зобом (пг/мкг загального білка)

Table. TGF- β 1 amount in thyroid tissue of patients with papillary thyroid carcinoma, follicular adenoma, and goiter (pg/ μ g total protein)

Тканина Tissue	Фолікулярна аденома Follicular adenoma (n=8)	Вузловий зоб Nodular goiter (n=8)	Багатовузловий зоб Multinodular goiter (n=8)	ПКЩЗ без метастазів Papillary thyroid carcinoma without metastases (n=12)	ПКЩЗ з метастазами Papillary thyroid carcinoma with metastases (n=24)
Умовно нормальна (гістологічно незмінена) тканина Conditionally normal (histologically unchanged) tissue	14,7 $\pm$ 1,31	15,55 $\pm$ 2,95	16,68 $\pm$ 4,67	27,91 $\pm$ 2,36	30,43 $\pm$ 4,38
Пухлинна тканина Tumor tissue	27,51 $\pm$ 1,3_ *	34,32 $\pm$ 7,67 *	17,44 $\pm$ 2,56	45,38 $\pm$ 9,81 *	142,85 $\pm$ 69,81 *
Тканина метастазів Metastases tissue	-	-	-	-	52,22 $\pm$ 8,6 *+

Примітка. * – вірогідно відрізняється від умовно нормальної тканини, $p < 0,05$; + – вірогідно відрізняється від усіх інших зразків, $p < 0,05$ [58].

Note. * – significantly different from conditionally normal tissue, $p < 0.05$; + – significantly different from all other samples, $p < 0.05$ [58].

Список використаної літератури

1. Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Ковзун ОІ, Орленко ВЛ, Пушкарёв ВМ, Соколова ЛК, та ін. *Стовбурові клітини при лікуванні ендокринної патології*. К.: Видавничий дім Медкнига; 2025. 386 с. (Tsybalyuk VI, Tronko MD, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarev VM, Sokolova LK, et al. *Stem cells in the treatment of endocrine pathology*. K.: Medknyga Publishing House; 2025. 386 p. Ukrainian).
2. Yang J, Jiang W. The role of SMAD2/3 in human embryonic stem cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jul 21;8:653. doi: 10.3389/fcell.2020.00653.
3. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 22;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
4. Garg P, Pareek S, Kulkarni P, Horne D, Salgia R, Singhal SS. Exploring the potential of TGF β as a diagnostic marker and therapeutic target against cancer. *Biochem Pharmacol*. 2025 Jan;231:116646. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116646.
5. Sheikh KA, Amjad M, Irfan MT, Anjum S, Majeed T, Riaz MU, et al. Exploring TGF- β signaling in cancer progression: prospects and therapeutic strategies. *Oncotargets Ther*. 2025 Feb 18;18:233-62. doi: 10.2147/OTT.S493643.
6. Chen SY, Mamai O, Akhurst RJ. TGF β : signaling blockade for cancer immunotherapy. *Annu Rev Cancer Biol*. 2022;6(1):123-46. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-070620-103554.
7. Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L, Dabovic B, Hadjiolova K, Rifkin DB. Latent TGF- β -binding proteins. *Matrix Biol*. 2015 Sep;47:44-53. doi:10.1016/j.matbio.2015.05.005.
8. Yang Y, Ye WL, Zhang RN, He XS, Wang JR, Liu YX, et al. The role of TGF- β signaling pathways in cancer and its potential as a therapeutic target. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Jul 22;2021:6675208. doi: 10.1155/2021/6675208.
9. Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):924-40. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.024.
10. Liénart S, Merceron R, Vanderaa C, Lambert F, Colau D, Stockis J, et al. Structural basis of latent TGF- β 1 presentation and activation by GARP on human regulatory T cells. *Science*. 2018 Nov 23;362(6417):952-6. doi: 10.1126/science.aau2909.
11. Bachmann M, Kukkurainen S, Hytönen VP, Wehrle-Haller B. Cell adhesion by integrins. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1655-99. doi:10.1152/physrev.00036.2018.
12. Kim B-G, Malek E, Choi SH, Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway. *J Hematol Oncol*. 2021 Apr 6;14(1):55. doi:10.1186/s13045-021-01053-x.
13. Liu S, Ren J, Ten Dijke P. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction Targeted Ther*. 2021 Jan 8;6(1):8. doi:10.1038/s41392-020-00436-9.
14. Miyazawa K, Miyazono K. Regulation of TGF- β family signaling by inhibitory Smads. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*. 2017 Mar 1;9(3):a022095. doi:10.1101/cshperspect.a022095.
15. Bertrand-Chapel A, Caligaris C, Fenouil T, Savary C, Aires S, Martel S, et al. SMAD2/3 mediate oncogenic effects of TGF- β in the absence of SMAD4. *Commun Biol*. 2022 Oct 7;5(1):1068. doi: 10.1038/s42003-022-03994-6.
16. Giarratana AO, Prendergast CM, Salvatore MM, Capaccione KM. TGF- β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer. *J Transl Med*. 2024 Jun 26;22(1):594. doi: 10.1186/s12967-024-05411-4.
17. Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of tumor microenvironment and cancer metastasis – a mini review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018 Jul 27;16:279-87. doi: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
18. Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal*. 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
19. Mierke CT. Phenotypic heterogeneity, bidirectionality, universal cues, plasticity, mechanics, and the tumor microenvironment drive cancer metastasis. *Biomolecules*. 2024 Feb 3;14(2):184. doi: 10.3390/biom14020184.
20. Chan MK, Chan EL, Ji ZZ, Chan AS, Li C, Leung KT, et al. Transforming growth factor- β signaling: from tumor microenvironment to anticancer therapy. *Explor Target Antitumor Ther*. 2023 Apr 28;4(2):316-43. doi: 10.37349/etat.2023.00137.
21. Kuburich NA, Sabapathy T, Demestichas BR, Maddela JJ, den Hollander P, Mani SA. Proactive and reactive roles of TGF- β in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2023 Oct;95:120-39. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.08.002.
22. Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer*. 2017 May;17(5):302-17. doi: 10.1038/nrc.2017.6.
23. Gao T, Li J, Cheng T, Wang X, Wang M, Xu Z, et al. Ovarian cancer-derived TGF- β 1 induces cancer-associated adipocytes formation by activating SMAD3/TRIB3 pathway to establish pre-metastatic niche. *Cell Death Dis*. 2024 Dec 24;15(12):930. doi: 10.1038/s41419-024-07311-3.
24. Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease. *Cell*. 2023 Sep 14;186(19):4007-37. doi:10.1016/j.cell.2023.07.036.
25. Rodari MM, Cerf-Bensussan N, Parlato M. Dysregulation of the immune response in TGF- β signalopathies. *Front Immunol*. 2022 Dec 9;13:1066375. doi:10.3389/fimmu.2022.1066375.
26. Zinych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko MD. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(7):517-28. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.
27. Van den Bulk J, de Miranda NF, Ten Dijke P. Therapeutic targeting of TGF- β in cancer: hacking a master switch of immune suppression. *Clin Sci*. 2021 Jan 15;135(1):35-52. doi:10.1042/CS20201236.
28. Ramundo V, Palazzo ML, Aldieri E. TGF- β as predictive marker and pharmacological target in lung cancer approach. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 14;15(8):2295. doi: 10.3390/cancers15082295.
29. Devan AR, Pavithran K, Nair B, Murali M, Nath LR. Deciphering the role of transforming growth factor-beta 1 as a diagnostic-prognostic-therapeutic candidate against hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2022 Sep 28;28(36):5250-64. doi: 10.3748/wjg.v28.i36.5250.
30. FerreiraRR, WaghbiMC, BaillyS, FeigeJJ, Hasslocher-MorenoAM, Saraiva RM, et al. The search for biomarkers and treatments in chagas disease: insights from tgfbeta studies and immunogenetics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb 2;11:767576. doi: 10.3389/fcimb.2021.767576.
31. Xue VW, Chung JY, Córdoba CAG, Cheung AH, Kang W, Lam EW, et al. Transforming growth factor- β : a multifunctional regulator of cancer immunity. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 23;12(11):3099. doi: 10.3390/cancers12113099.
32. Li X, Xie R, Luo Y, Shi R, Ling Y, Zhao X, et al. Cooperation of TGF- β and FGF signalling pathways in skin development. *Cell Prolif*. 2023 Nov;56(11):e13489. doi: 10.1111/cpr.13489.
33. Liu Z-L, Chen -H-H, Zheng -L-L, Sun L-P, Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduction Targeted Ther*. 2023 May 11;8(1):198. doi:10.1038/s41392-023-01460-1.
34. Murphy-Ullrich JE, Suto MJ. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: a therapeutic target for fibrotic disease. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68:28-43. doi:10.1016/j.matbio.2017.12.009.
35. Grafe I, Alexander S, Peterson JR, Snider TN, Levi B, Lee B, et al. TGF- β family signaling in mesenchymal differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 May 1;10(5):a022202. doi: 10.1101/cshperspect.a022202.
36. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265.
37. Zhang J, Xu S. High aggressiveness of papillary thyroid cancer: from clinical evidence to regulatory cellular networks. *Cell Death Discov*. 2024 Aug 26;10(1):378. doi: 10.1038/s41420-024-02157-2.
38. Yan Y, Wang Y, Liu N, Duan Y, Chen X, Ye B, et al. Predictive value of the Delphian lymph node in cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jul;47(7):1727-33. doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.010.
39. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review. *Adv Ther*. 2020 Jul;37(7):3112-28. doi: 10.1007/s12325-020-01391-1.
40. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (eds). *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Vol. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. Available from: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/>

Огляди

- Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017. [Accessed 16th July 2025].
41. Xie J, Liu Y, Du X, Wu Y. TGF- β 1 promotes the invasion and migration of papillary thyroid carcinoma cells by inhibiting the expression of lncRNA-NEF. *Oncol Lett*. 2019 Mar;17(3):3125-32. doi: 10.3892/ol.2019.9947.
 42. Ma B, Xu Y, Gao H, Yang Y, Pan Y, You C. CLIP170 inhibits the metastasis and EMT of papillary thyroid cancer through the TGF- β pathway. *Med Oncol*. 2024 May 5;41(6):137. doi: 10.1007/s12032-024-02355-z.
 43. Gao H, Bai P, Xiao L, Shen M, Yu Q, Lei Y, et al. Mediator complex subunit 16 is down-regulated in papillary thyroid cancer, leading to increased transforming growth factor- β signaling and radioiodine resistance. *J Biol Chem*. 2020 Jul 31;295(31):10726-40. doi: 10.1074/jbc.RA119.012404.
 44. Min WP, Wei XF. Silencing SIX1 inhibits epithelial mesenchymal transition through regulating TGF- β /Smad2/3 signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Jun;48(3):487-95. doi: 10.1016/j.anl.2020.10.002.
 45. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *JAMA*. 2013 Apr 10;309(14):1529-30. doi: 10.1001/jama.2013.3620.
 46. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics*. 2021 Apr 15;11(13):6251-6277. doi: 10.7150/thno.57689.
 47. Voinea IA, Petrova E, Dumitru N, Cocoloş A, Ioachim D, Goldstein AL, et al. Pathogenesis and management strategies in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: from molecular mechanisms toward therapeutic approaches: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2024 Nov 26;13(23):7161. doi: 10.3390/jcm13237161.
 48. López-Márquez A, Carrasco-López C, Martínez-Cano A, Lemoine P, Pierreux CE, Santisteban P. Sox9 is involved in the thyroid differentiation program and is regulated by crosstalk between TSH, TGF β and thyroid transcription factors. *Sci Rep*. 2022 Feb 9;12(1):2144. doi: 10.1038/s41598-022-06004-1.
 49. Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Sep;34(3):215-25. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.215.
 50. Azouzi N, Cailloux J, Cazarin JM, Knauf JA, Cracchiolo J, Al Ghuzlan A, et al. NADPH oxidase NOX4 is a critical mediator of BRAF^{V600E}-induced downregulation of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *Antioxid Redox Signal*. 2017 May 20;26(15):864-77. doi: 10.1089/ars.2015.6616.
 51. Dang H, Sheng J, Tang P, Peng X, Zhang R, Zhao X, et al. The role and mechanism of NADPH oxidase in the development and progression of thyroid carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2023 Sep 15;13(9):4366-75.
 52. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jan 3;7(1):3. doi: 10.1038/s41392-021-00762-6.
 53. Shen H, Zhu R, Liu Y, Hong Y, Ge J, Xuan J, et al. Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: molecular mechanisms and therapeutic strategies for radioiodine resistance. *Drug Resist Updat*. 2024 Jan;72:101013. doi: 10.1016/j.drug.2023.101013.
 54. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko A Ye, Taraschenko YM, Kovzun OI, et al. The expression and activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol. Metab*. 2015 Oct 16;1(1):1002.
 55. Гуда ББ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Експресія PCNA як маркера проліферації у доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):339-43 (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(4):339-43. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822.
 56. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzhola AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of Ribosomal Protein Kinase S6 (S6K1) Isoforms in Different Types of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cytology and Genetics*. 2023;57(4):305-311.
 57. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. Matrix Metalloproteinase 2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Endokrynologia*. 2025;30(2):119-23. doi:10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.
 58. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. TGF- β 1 level in differentiated thyroid tumors, metastases and blood plasma. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(4):364-7. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1560.
 59. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. Hypoxia-inducible factor-1 α level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Проблеми ендокринної патології*. 2025;364-7. 2025;(4):14-18. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2025.4.02>

Список скорочень

- ЕМТ** – епітеліально-мезенхімальний перехід
ПКШЗ – папілярна карцинома щитоподібної залози
ЩЗ – щитоподібна залоза
ALK – Activin Receptor-Like Kinases (кінази, подібні до рецептора активіну)
ECM – extracellular matrix (позаклітинний матрикс)
ETE – extrathyroidal extension (екстратиреоїдне поширення)
ERK – extracellular signal-regulated kinase (позаклітинна сигнал-регульована кіназа)
LAP – Latency-Associated Peptide (пептид, пов'язаний із латентністю)
LNM – lymph node (LN) metastasis (метастазування лімфатичних вузлів)
SLC – Small Latent Complex (малий латентний комплекс)
MAPK – mitogen-activated protein kinases (мітоген-активована протеїнкіназа)
NIS – sodium/iodide symporter (симпортер натрію/йодиду)
PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase (фосфатидилінозитол-3-кіназа)
TGF- β – Transforming Growth Factor- β (трансформуючий фактор росту- β)
T β RI, II, III – Transforming Growth Factor Beta Receptor I, II, III (рецептори TGF- β типу I, II і III)
VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (фактор росту судинного ендотелію)

The role of transforming growth factor beta in carcinogenesis and metastasis processes in thyroid carcinomas. A review of the literature and our own data

N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, Ye.A. Shelkovoy, B.B. Guda, II Komisarenko, O.I. Kovzun, M.D. Tronko

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

Abstract. Transforming growth factor beta (TGF- β) is critical for numerous physiological and pathological processes. It influences cell growth, differentiation, migration, apoptosis, immune regulation, and tissue repair through complex signaling pathways, acting on both healthy and diseased cells. The role of TGF- β in carcinogenesis is ambiguous. Initially, it acts through the canonical pathway as a

tumor suppressor, inhibiting cell growth, promoting apoptosis, and maintaining genetic stability. In advanced stages of cancer, TGF- β signaling becomes a potent promoter of malignancy, contributing to several key processes which stimulate cancer progression and complicate treatment. TGF- β plays a crucial role in the development of metastases by inducing EMT, a process in which epithelial cells lose their adhesiveness and polarity, acquiring migratory and invasive characteristics typical for mesenchymal cells. TGF- β has become an important biomarker in cancer diagnosis due to its key role in tumor biology. As a multifunctional cytokine, it is involved in cell growth, differentiation, and immunomodulation. Altered expression and activity of TGF- β are often associated with cancer progression. Elevated levels of TGF- β have been found in various types of cancer, including thyroid cancer. TGF- β also promotes angiogenesis, maturation, and stabilization of newly formed blood vessels, which supports tumor growth and metastasis. TGF- β 1 is a promising marker of metastasis and a factor in the formation of radioiodine-resistant metastases in thyroid carcinomas. According to our data, the TGF- β 1 concentration in tumor tissue of papillary thyroid carcinoma (PTC) with metastases was almost 5-fold higher than in conditionally normal tissue and 3-fold higher than in PTC tissues without metastases. Plasma TGF- β 1 levels were also significantly higher in patients with PTC and metastases than in healthy individuals and PTC patients without metastases. Therefore, TGF- β may be an important marker of metastatic process in thyroid tumors in the preoperative period.

Keywords: papillary thyroid cancer, metastases, transforming growth factor- β .

Для цитування: Кобринська НЯ, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Шелковой ЄА, Гуда ББ, Комісаренко ІІ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Роль трансформуючого фактора росту β у канцерогенезі та процесах метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних. Ендокринологія. 2025;30(4):350-361. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.350.

Адреса для листування: Кобринська Наталія Яремівна, Kobnatntaaa@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кобринська Наталія Яремівна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Шелковой Євген Анатолійович, лікар ультразвукової діагностики, молодший науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, керівник науково-практичного відділу орфаних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Комісаренко Ігор Ігор'євич, науковий співробітник відділу ендокринних орфаних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад.

НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, в.о. директора Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Кобринська Н.Я., Комісаренко І.І., Гуда Б.Б. – збір зразків пухлинної тканини; Кобринська Н.Я., Шелковой Є.А., Левчук Н.І., Пушкар'єв В.М. – проведення експериментів; аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання тексту; Ковзун О.І. – редагування тексту; Тронько М.Д. – консультації під час редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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

Стаття: надійшла до редакції 11.08.2025 р.; перероблена 29.09.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

Forcitation: KobrynskaNYa,PushkarevVM,LevchukNI,ShelkovoyYeA, Guda BB, Komisarenko II, Kovzun OI, Tronko MD. The role of transforming growth factor beta in carcinogenesis and metastasis processes in thyroid carcinomas. A review of the literature and our own data. Endokrynologia. 2025;30(4):350-361. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.350.

Correspondence address: Kobrynska Nataliya Yaremivna, Kobnatntaaa@gmail.com. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska St., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kobrynska Nataliya Yaremivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the consulting polyclinic department, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, 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, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Shelkovoy Yevhen Anatoliyovych, Ultrasound Diagnostic Doctor, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Guda Bohdan Bohdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Komisarenko Ihor Ihorovich, Cand. Sci. (Medicine), Research Fellow of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. of Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, the acting Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Kobrynska N.Ya., Komisarenko I.I., Guda B.B. – 306 collection of tumor tissues; Kobrynska N.Ya., Shelkovoy Ye.A., Levchuk N.I., Pushkarev V.M. – conducting experiments; data analysis, writing the text; Kovzun O.I. – analysis of literary sources, editing the text; Tronko M.D. – consultations during editing the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

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

Article: received August 11, 2025; revised September 29, 2025; accepted November 25, 2025; published December 30, 2025.

Низькодиференційований рак щитоподібної залози: молекулярні сигнатури, класифікація, діагностика, клінічні характеристики, лікування, прогноз

Б.Б. Гуда,
А.В. Тимків,
М.В. Остафійчук,
І.І. Комісаренко,
І.В. Гамезардашвілі,
О.О. Юхимчук

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

Резюме. Низькодиференційований рак щитоподібної залози (ЩЗ) – це інвазивна та агресивна злоякісна пухлина, яка гістологічно має солідний, трабекулярний чи острівцевий (або їх комбінації) характер росту. Частіше вони виникають внаслідок дедиференціації клітин добре диференційованих карцином ЩЗ, які втрачають свої типові ознаки та набувають проміжних між добре диференційованою карциномою та анапластичною карциномою (АК). Вперше низькодиференційована карцинома (НДК) була описана в 1907 році, але і досі вона залишається суттєвою проблемою для клініцистів через труднощі, які пов'язані з діагностичним процесом, необхідністю складної тиреоїдектомії, високою частотою рецидивів (попри відповідне лікування) і значною летальністю. Саме через це важливо було визнати НДК окремим типом злоякісних пухлин, як з онкологічного, так і з клінічного погляду, але сталося це лише у 2004 році. У 2006 році опубліковані так звані «Туринські критерії», що встановили сучасні гістологічні ознаки, за якими діагностують НДК. Література, яка присвячена НДК, містить суперечливі дані щодо змінних мутаційних сигнатур, клінічних результатів і прогностичних чинників. Попри зусилля по їх вивченню, НДК ЩЗ все ще залишається клінічно та патологічно складною. Наслідком цього є відсутність серед клініцистів консенсусу щодо критеріїв визначення НДК, її лікування, враховуючи низьку захворюваність та складність стандартизації діагностичних критеріїв. Ці обмеження заважають також порівнювати терапевтичні модальності, результати останніх і попередніх досліджень, кількість яких, до того ж недостатня, а серії випадків часто включають різні гістологічні типи пухлин ЩЗ, що впливає на визначення стратегії лікування. Клінічні ознаки, що дозволяють точно встановити діагноз НДК, відсутні; допомагають у діагностиці лише морфологічні методи дослідження, а в останні роки імуногістохімічні та, до певної міри, молекулярно-генетичні технології. Досягнення останніх у діагностиці

тиреоїдних пухлин збагатили також і терапевтичні можливості та покращили прогноз, зокрема і для пацієнтів із НДК. В огляді наведено інформацію щодо класифікації, розповсюдженості, патогенезу, геномного ландшафту, діагностики і клінічних характеристик НДК, а також терапевтичних стратегій (включаючи таргетну терапію) і прогнозу захворювання.

Ключові слова: низькодиференційована карцинома щитоподібної залози, класифікація, геномний ландшафт, діагностика, лікування, таргетна терапія, прогноз.

Спектр злоякісних пухлин ЩЗ вміщує низку карцином, які виникають із фолікулярних клітин залози – від добре диференційованої до АК. Серед них існує НДК ЩЗ як «незвичайна», «загадкова», але дуже агресивна пухлина [1]. Ці злоякісні новоутворення характеризуються низькими показниками виживаності, високою частотою віддалених метастазів та ураження лімфатичних вузлів ший, великим розміром пухлини та зниженою чутливістю до радіойодтерапії (РЙТ) порівняно з диференційованими пухлинами [2]. Лікування цих карцином є значним викликом для лікарів. Доступної літератури, яка присвячена НДК недостатньо, вона містить суперечливі дані щодо клінічних результатів, прогностичних чинників та досліджень змінних мутаційних сигнатур [3]. Попри зусилля по їх вивченню, НДК ЩЗ все ще залишається складною, і досі невідомо, чи представляє вона єдину клінічну чи молекулярну сутність.

Класифікація. Першим, хто описав карциному ЩЗ з острівцевим типом росту був Теодор Лангханс (1907 р.). Через характерну структуру «гніздування клітин» він назвав пухлину «проліферативний («нестримний») зоб». Термін НДК ЩЗ був введений в англійську літературу в 1963 році. У 1983 році описана гістологічна структура НДК, а в 1984 році визначена як інсулярна карцинома – через часту гістологічну картину утворення солідних кластерів (*insula*) однорідних пухлинних клітин разом із наявністю підвищеної мітотичної активності, некротичних вогнищ, капсулярної та судинної інвазії.

Спочатку НДК вважали варіантом диференційованої карциноми ЩЗ, а визнання її як окремого типу з анатомопатологічної й клінічної поглядів сталося лише у 2004 році. Три роки потому група дослідників, до складу якої ввійшли патологи з Італії, Японії та США, визначила низку гістологічних особливостей НДК (див. нижче) – так звані Туринські (за місцем проведення конференції в італійському місті Турині) критерії [1].

5-те видання Класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ [4] окрім диференційованих карцином ЩЗ, які включають фолікулярну карциному (ФК), папілярну карциному (ПК), онкоцитарну карциному та інвазійний інкапсульований фолікулярний варіант ПК, а також недиференційованої карциноми, виділяє особливу групу під назвою «високозлоякісна фолікулярноклітинна не-анапластична карцинома ЩЗ», яка поєднує саме НДК і диференційовану карциному високого ступеня злоякісності.

Розповсюдженість. НДК є рідкісною пухлиною (зустрічається навіть рідше, ніж АК), на неї припадає приблизно 1-7% усіх випадків раку ЩЗ [5, 6]. Поширеність НДК різниться залежно від географії проживання пацієнтів: захворюваність вища в Європі та Латинській Америці (4-7%), ніж у США (2-3%) і Японії (менш як 1%); вона варіює від 0,23% у Північній Африці чи на Філіппінах до 8-15% у гірських районах Північної Італії. На варіації її частоти, можливо, впливають чинники навколишнього середовища, етнічні чи харчові особливості або вони можуть бути наслідком відмінностей у гістопатологічній інтерпретації будови пухлин [7, 8].

Патогенез. Справжній гістогенез НДК ЩЗ є дуже складним і його важко класифікувати. Найчастіше за основну розглядають багатоетапну модель онкогенезу. НДК може розвиватися трьома патогенетичними шляхами: (1) шляхом часткової дедиференціації клітин ПК; (2) шляхом часткової дедиференціації клітин ФК і онкоцитарної карциноми; (3) *de novo* без попереднього існування добре диференційованого попередника [9].

Той факт, що пухлина може містити ділянки, які є різними за ступенем клітинної диференціації, підсилює цю гіпотезу і корелює з фактами щодо наявності в складі НДК вогнищ диференційованих карцином ЩЗ, компоненти яких можна ідентифікувати майже в половині НДК, при чому більшість із них належать до агресивних підтипів, включаючи високотітинний,

Огляди

стовпчастоклітинний та hobnail варіанти [10, 11]. Показано, що серед 94 НДК 21,3% мали локуси ПК, 18,1% – ФК, 36,2% – змішані типи, а 24,5% – НДК без «домішок» інших пухлин [5].

Останнє перегукується з можливістю виникнення НДК *de novo* безпосередньо з нормальних фолікулярних клітин ЩЗ чи внаслідок тривалих зобоподібних станів у зв'язку з дефіцитом йоду [12]. Дійсно, у ендемічних областях більшість хворих із НДК в анамнезі мали зоб [13]. Описані рідкісні випадки розвитку НДК із субстернального зобу [14], а також із токсичних вузлів на фоні гіпертиреозу [15].

Геномні характеристики. Більшість НДК формуються на основі прогресивного накопичення (порівняно з попередньо наявними карциномами чи вузлами ЩЗ) додаткових мутацій, генетичних та епігенетичних подій, що сприяють нестабільності геному та прогресії онкогенезу [10]. Своєю чергою, неліковані НДК можуть з часом і надалі прогресувати до АК шляхом подальшої дедиференціації, бо чим більше генетичних порушень накопичує клітина, тим більш агресивним і погано диференційованим є рак [16, 17]. Через характеристики, що проявляються упродовж поетапної дедиференціації, пухлини можуть мати спільні особливості з іншими типами карцином ЩЗ, що ускладнює процес вивчення геномних характеристик, притаманних саме НДК.

В останні десятиліття прогрес у знаннях про генетичні зміни, що лежать в основі патогенезу раку ЩЗ, був досягнутий завдяки вдосконаленню методів секвенування, наприклад, таких як секвенування наступного покоління (NGS), яке здатне досліджувати або весь геном, або екзом (послідовності, які транскрибуються на матричну РНК), чи транскриптоми (сукупність матричних РНК). Молекулярні сигнатури (характерні комбінації молекулярних змін – генетичних, епігенетичних, транскриптомних, протеомних, метаболомних тощо, які відображають специфічні біологічні процеси в клітині чи організмі) цих карцином відповідають певному мутагенному процесу (ендогенному – реплікаційні помилки, дефекти репарації ДНК, окиснювальний стрес чи екзогенному – ультрафіолет, куріння, хіміотерапія, алкоголь тощо). Встановлення молекулярних сигнатур додатково обґрунтовує діагноз та має потенційні прогностичні наслідки.

Щодо НДК ЩЗ, то розпізнавання *RAS*-подібних і *BRAF*^{V600E}-подібних молекулярних транскриптомних профілів пов'язало перший із фолікулярним, а другий – із папілярним ростом [18]. *BRAF*-мтовані НДК менш, а пухлини з *RAS*-мутаціями більш диференційовані й суттєвіше відповідають стандартним гістологічним критеріям визначення НДК (див. нижче) [17]. Зазначимо, що геномний ландшафт випадків, які, як вважають, виникають *de novo*, порівняно з тими, що зазнають дедиференціації з ПК/ФК, через труднощі чіткого визначення першої групи детально не досліджений.

Використовуючи секвенування усього екзому НДК, які походили від ФК ЩЗ у 15 пацієнтів, було виявлено 3446 мутацій соматичних генів. Серед них 3100 замін одного нуклеотиду на інший (SNV), 346 інделей, а також збільшення кількості копій (CNA) чи ампліфікація гена *RAS*, що змінюючи рівень експресії генів відіграють роль у прогресуванні пухлини. Діапазон генетичних змін на одного пацієнта становив 32-543 SNV (медіана 260), 2-108 інделей (медіана 6) [19]. Підтверджена сигнатура соматичних мутацій, які асоціюються із дефектами гомологічної рекомбінації внаслідок порушення репарації дволанцюгових розривів ДНК, із дефіцитом репарації невідповідностей ДНК та дефіцитом ексцизійної репарації нуклеотидів, та ще низки сигнатур, етіологія яких ще не встановлена. Відмічено, що більшість сигнатур мали високий рівень внеску (50-100%) [19].

За іншими даними, середня кількість мутацій, які спостерігають у НДК, становить дві, але мутаційний тягар зростає зі збільшенням віку хворих та пов'язаний із більшим розміром пухлини, вищою частотою віддалених метастазів і меншою загальною виживаністю [17]. Результати аналізу частоти критичних генетичних змін у карциномах ЩЗ свідчать, що НДК мають такі в 43% випадків. Це нижче, ніж їх частота в АК (59%) і навіть у ПК (94%). Водночас у цих пухлинах суттєво різниться спектр генетичних змін та частота мутацій окремих генів [20].

Спостереження, що більшість НДК містять мутації в онкогенах *BRAF* чи *RAS*, підтверджує модель онкогенезу, згідно з якою ці пухлини виникають із диференційованих шляхом накопичення інших («пізніх») ключових генетичних змін, бо НДК демонструють значно розширений їх спектр порівняно з ПК чи ФК, що виходить за

рамки основних драйверів [21]. Поділяючи мутації на «ранні» та «пізні» події, література розділяє початкові рушійні сили неоплазії, такі як мутації *BRAF* і *RAS*, та вторинні мутації, які пояснюють дедиференціацію та агресивну поведінку [22, 23]. У випадках, коли низькодиференційовані ділянки пов'язані з добре диференційованим компонентом, «ранні» зміни визначаються в обох областях, тоді як «пізні» обмежуються менш диференційованими частинами пухлини [24].

Ступінь стимуляції шляху MAPK за наявності мутацій *BRAF* чи *RAS* варіює залежно від генетичного драйвера. Так, мутації *BRAF* мають сильніший активувальний потенціал порівняно з мутаціями *RAS*, і це обернено корелює з експресією маркерів диференціації ЩЗ, включаючи натрій-йод симпортер [18, 25]. Існує геномна та транскриптомна гетерогенність у пухлинах із мутаціями *BRAF* і *RAS*, що впливає на клінічні характеристики, особливо коли ці пухлини прогресують до більш просунутих форм, таких як НДК/АК.

Мутації у шляху RAS-RAF-MEK-ERK/JNK підтверджені в більшості з НДК, при чому профілі мутацій *BRAF* і *RAS* можуть відповідати таким у співіснуючих локусах диференційованих карцином [11]. У НДК, які виникли з ФК ЩЗ, мутації були встановлені в генах *RAF1*, *MAP2K2* і *AKT2* [19]. Назагал у понад 60% пацієнтів відмічені соматичні мутації (включаючи також мутації генів рецепторних тирозинкіназ), CNA чи ампліфікація гена *RAS*, який розташований вище за шляхи MAPK і *PI3KCA/PTEN/AKT/mTOR* [19].

У НДК мутації *BRAF^{V600E}* і *RAS* є несумісними та зустрічаються в 10-86% і 10-38% зразків пухлин відповідно [1, 26]. Зазначимо, що мутації *BRAF* у НДК виявляють рідше, ніж у ПК (28,6% і 74,4% відповідно) [27]. Мутації *RAS* здебільшого реєструють у більших метастатичних НДК, що гістологічно відповідають Туринським критеріям, тоді як мутації *BRAF* – у менших за розміром пухлинах, які діагностують на основі наявності некрозу та високої швидкості мітозу незалежно від характеру росту [1, 17]. Вищу частоту мутацій *RAS* порівняно з частотою мутацій *BRAF* у НДК, що реєструють у деяких дослідженнях, пояснюють можливістю частішого зв'язку НДК із ФК чи з інвазійним інкапсульованим фолікулярним варіантом, ніж за класичною ПК [16, 26]. Це відповідає іншим даним щодо можливої відсутності мутацій *BRAF* у НДК, які походи-

ли з ФК ЩЗ, при високій частоті мутацій *RAS* (53,3%) [19].

НДК із мутацією *BRAF* переважно метастазують у регіонарні лімфатичні вузли, тоді як ті, що містять мутації *RAS*, мають вищий рівень віддалених метастазів [17, 28]. Це свідчить, що мутації *BRAF* не є важливими для метастазування НДК у кістки [29], проте *BRAF*-мтовані пухлини мають знижену здатність накопичувати радіойод і є нечутливими до РІТ [30].

У НДК відмічені генетичні зміни ще в одному з ключових внутрішньоклітинних механізмів передачі сигналів від цитокінів, гормонів і факторів росту – сигнальному шляху JAK/STAT. Аналіз експресії пухлинної РНК у пацієнтів із НДК ЩЗ показав, що підвищена активність цього сигнального шляху в пухлинах із мутацією *BRAF^{V600E}* корелює з гіршим прогнозом [31].

«Пізні» молекулярні зміни, які накопичуються при прогресуванні та дедиференціації карцином ЩЗ, включають мутації в шляху *PI3K/PTEN/AKT/mTOR* (мутації *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* і *CTNNB1*), у промоторі гена *TERT* (*TERTp*), у комплексі SWI-SNF, гена гістон-метилтрансферази, генів репарації невідповідності, генах *EIF1AX*, *CDKN2A*, зміні кількості хромосом, а також немутаційні процеси [32, 33].

Генетичні дефекти ефекторів шляху *PI3K* демонструють специфічні комбінації з драйверами, що активують MAPK: онкогенні мутації *PIK3CA* мають тенденцію до кластеризації в пухлинах із мутацією *BRAF^{V600E}*, тоді як втрати *PTEN* відбуваються разом із мутаціями *RAS* і *NF1* (онкосупресор нейрофібромін) [17]. Мутації *AKT1* виявлені лише в невеликій частині НДК (до 13%) разом із мутацією *BRAF^{V600E}*. Діапазон частоти мутації *PIK3CA* у НДК значніший (до 20%), що пов'язують із великою часткою локусів ПК у пухлинах [3, 34] й асоціюються з високим ризиком смерті пацієнтів [35]. Мутації гена *CDKN2A*, який кодує CDK4/6 (інтегровальний вузол функціонування шляхів MAPK/ERK, EGFR/ERBB і *PI3K/AKT*), зустрічаються в НДК із частотою до 7% і можуть бути пов'язаними з прогресуванням раку ЩЗ, оскільки цей тип варіації не виявляється в диференційованих карциномах [17, 36]. З'ясовано, що НДК із вищою активацією CDK4/6 мають тенденцію до значного проліферативного і метастатичного потенціалу та коротшої загальної виживаності пацієнтів [37].

Огляди

Агресивні злоякісні пухлини, які мають мутації *PTEN*, містять у структурі низько диференційований компонент у тандемі з наявністю декількох хромосомних аномалій, зокрема CNA, та високою кількістю мутантних молекул (AF) – від 45 до 91% відносно загальної кількості молекул дикого типу. Цікаво, що карцинома з AF 91% повністю відповідала діагностичним критеріям НДК, а пухлина з AF 70% мала до 10% низькодиференційованого компонента [38]. Зазначають, що пухлини ЩЗ із мутаціями *PTEN* з високими показниками AF та поширеними CNA мають агресивніші характеристики. Велика варіабельність у частоті мутацій *PTEN* у НДК (від 4 до 33%) часто супроводжується змінами гена нейрофібрину1 (*NF1*) чи гена транскрипційного репресора *RB1*, що кодує негативний регулятор клітинного циклу [17, 34].

Вважають, що реактивація теломерази, яка пригнічена в нормальних клітинах, індукує прогресію від ПК/ФК до НДК/АК [10, 39]. Ген, який її кодує (*TERT*), може зазнавати молекулярних змін свого промотера (*TERTp*), що супроводжується реактивацією теломерази та призводить до надмірного подовження теломер [40, 41]. Це дозволяє раковим клітинам уникати нормальних обмежень на поділ та проліферацію, спричиняючи ріст та метастазування карциноми [42]. Виникнення мутацій *TERTp* супроводжується надмірною активацією онкогенного шляху MAPK, драйверними мутаціями в сигнальному шляху PI3K/АКТ, що відповідає вищій поширеності мутацій *TERTp* при агресивних видах раку, оскільки конститутивна активація шляху PI3K/АКТ, а також сигналізації цитокінів та хемокінів (головним чином через шлях NF-kB) помітна саме в низькодиференційованих пухлинах [10, 43]. Але зазначено, що в НДК без співіснуючих локусів диференційованих карцином ЩЗ швидкість мутації *TERTp* нижча, ніж в останніх [11].

Мутації *TERTp*, дерегуляцію якого вважають справжнім біомаркером прогресування захворювання, відносно рідкісні у ПК і ФК (9%), вони стають частішими в метастатичних карциномах і НДК (21-66%), дуже поширені в АК (65-73%) і значною мірою пов'язані з резистентністю до радіоїоду [20, 44].

Важливо зазначити, що мутації *TERTp* відбуваються одночасно з мутаціями генів *BRAF* і *RAS* (5-40%) [17, 35], що відповідає запропонованому механізму, за яким мутації *TERTp* ство-

рюють нові сайти зв'язування для транскрипційних факторів, активованих передачею сигналу MAPK [45]. Якщо одночасна наявність мутацій *RAS* і *TERTp* асоціюється з розвитком радіоїод-резистентності, то співіснування мутацій *BRAF* і *TERTp* передбачає гірший прогноз щодо метастазування [2, 16], а комбінація мутації *TERTp* і *PIK3CA* є предиктором поганого загального прогнозу [35].

Ген супресора пухлин *TP53* кодує білок p53, який відіграє важливу роль у збереженні цілісності ДНК і контролі клітинного циклу. *TP53* є найбільш мутованим геном раку людини і його інактивуючі мутації залучені до процесу дедиференціювання пухлин ЩЗ, індукуючи втрату тиреоїдного транскрипційного фактора PAX8 і ТРО (тиреоїдна пероксидаза). Дійсно, мутації *TP53* найчастіше (70%) зустрічаються в АК і з меншою (і нерегулярною) частотою також у НДК (10-46%) [3, 44]. Важливо, що мутації *TP53* спостерігають виключно в областях НДК (але не в супутніх локусах диференційованих карцином), що свідчить про те, що вони не «успадковані» від передіснуючих карцином, а набуті під час їх трансформації [11].

Оскільки зміни *TP53* відносно рідкісні при метастатичній ПК (13%) та широкоінвазивній ФК (8%), які є запущеними формами диференційованого раку ЩЗ, а промотор *TERT* у них зазвичай інтенсивно мутує (48% і 75% відповідно), то існує думка, що мутації *TERTp* і *TP53* є основними чинниками, які запускають прогресування раку ЩЗ до низько- і недиференційованого [36].

Серед численних мутацій інших генів, які виявляють у НДК ЩЗ, слід зазначити: (1) мутації в генах, що кодують кінази контрольних точок, які належать до шляху реакції на пошкодження ДНК (*CHEK2*, *ATM*, *MSH2*) [17, 34]; (2) мутації *NF2* – регулятора активації консервативного сигнального кіназного каскаду Нірро (контролює розмір органів, проліферацію клітин, апоптоз і регенерацію, процеси дедиференціації клітин ЩЗ) [29]; (3) соматичні мутації *ABCA12* (кодує мембранний транспортер із родини ABC-транспортерів, які переносять ліпиди та інші молекули через клітинні мембрани), що відповідальні за схильність до рецидиву НДК за наявності судинної інвазії; (4) *ATP13A3* (кодує мембранну транспортну АТФазу; сприяє агресивному фенотипу через контроль метаболізму поліамінів й сигнальних шляхів виживання)

та (5) *CLIP1* (кодує білок асоційований із мікротрубочками, що регулює динаміку цитоскелета; функціонально пов'язаний із сигнальними шляхами MAPK і PI3K/AKT) [19]; (6) мутації гена *EIF1AX* (важливий компонент комплексу преініціації трансляції білків, який відіграє вирішальну роль у збиранні транспортних РНК, рибосомних субодиниць та факторів ініціації). Мутації в останньому гені виникають одночасно з мутаціями генів *RAS* і передбачають коротший термін виживаності хворих [1, 17].

Конститутивна активація шляху WNT, що спричинена мутаціями в різних компонентах шляху, призводить чи до онкогенної активації β -катеніну, який кодується геном *CTNNB1*, чи до інактивації білка APC (негативний регулятор концентрації β -катеніну). Крім того, на активність шляху WNT також може впливати статус білка адгезії клітин Е-кадгерину, кодованого геном *CDH1*. Мутації *CTNNB1* зустрічаються у 2% НДК, гена *APC* у 17%, а *CDH1* до 33%, що підтверджує гіпотезу про те, що втрата експресії Е-кадгерину (а не β -катеніну) індукуює процес дедиференціювання пухлин ЩЗ [34, 35].

Соматична інактивація гена *DICER1* (який відповідає за РНК-інтерференцію) відбувається в широкому діапазоні уражень ЩЗ: доброякісні утворення, ПК, ФК і НДК; в останньому частота мутацій *DICER1* може сягати 25% [44, 46]. Хоча прогноз для добре диференційованої карциноми ЩЗ з мутацією *DICER1* зазвичай хороший, він набагато гірший для пацієнтів із НДК. Проте, оскільки соматичні мутації *DICER1* виявляють як у доброякісних, так і низькодиференційованих злоякісних ураженнях, їх клінічна користь з погляду діагностичного потенціалу залишається обмеженою.

Активність транскрипційного фактора NF- κ B є критично важливою для регуляції багатьох фізіологічних та патологічних процесів (зокрема в запальних та імунних реакціях, розвитку периферичних лімфоїдних органів, у дозріванні та активації імунних клітин, клітинному метаболізмі, гомеостазу тощо). Порушена базальна активність фактору NF- κ B є поширеною рисою карцином ЩЗ людини, він посилює проліферацію та життєздатність пухлинних клітин, сприяє міграції та колонізації їх у віддалених органах, а також підживлює імунне мікрооточення. Ключова роль NF- κ B особливо помітна в НДК і АК [47].

У невеликій частині НДК визначають мутації в генах, що кодують рецептори епідермального фактора росту (*ERBB1/4*), рецептори фактора росту ендотелію судин (*FLT1*, *FLT4* і *KDR*) і рецептори сигнального шляху розвитку та онкогенезу NOTCH (*NOTCH14*). Мутації також були виявлені в генах *TSHR* (кодує рецептор ТТГ) чи *STK11* (регулятор клітинного метаболізму, росту та полярності тиреоцитів) [17, 34].

Слід зазначити також, що в 13% НДК знаходять злиття драйверів раку ЩЗ: транскрипційного фактора *PAX8* з *PPAR γ* (пероксисомний проліфератор, активований рецептором γ), що призводить до формування химерного транскрипційного фактора, який активує проліферацію та блокує диференціювання фолікулярних клітин ЩЗ, а також білка-адаптера стріатину з рецепторною тирозинкіназою ALK (*STRN-ALK*), що викликає конститутивну активацію тирозинкіназного сигналіну і сприяє втраті диференціації тиреоцитів та прогресуванню пухлини [48, 49]. Назагал, різні перебудови ALK при НДК є відносно поширеними (2-16%) [50].

Встановлено також злиття *RET* з *CCD6* (функціонує як супресор пухлин) чи з *NCOA4* (коактиватор ядерних рецепторів 4), що є найпоширенішими перебудовами, які спостерігають як у ПК, так і в НДК (6-15%) [17]. Злиття генів призводить до онкогенної активації RET-кінази, що, своєю чергою, посилює передачу сигналу вздовж класичних сигнальних шляхів. Інші виявлені перегруповання в НДК – це злиття *BRAF/NTRK1* і *BRAF/NTRK3* [17, 22].

Хромосомні аномалії, які представляють важливі маркери агресивності раку і є звичайним та широко поширеним явищем у прогресивних карциномах ЩЗ, добре охарактеризовані як прогностичні чинники рецидиву та смерті. У НДК спостерігали значні ампліфікації на хромосомах 1p, 1q, 5p, 7p, 7q, 17q, 20q і 21p та делеції на хромосомах 13q, 16q, 17p і 22q. Ампліфікація 1q є найчастішою CNA з частотою 37% [44]. За іншими даними, за відсутності мутацій драйверів втрати у хромосомах 1p, 13q і 17p є частими подіями в агресивних НДК. Пацієнти з НДК зі збільшенням хромосоми 1q мають гірший прогноз щодо виживаності [1, 17]. Ампліфікацію хромосоми 17q фіксували з частотою 39%, а серед усіх ідентифікованих CNA ампліфікація 5q13.2 була найзначнішою з найнижчим коефіцієнтом ризику [44]. Втрати у хромосомі

Огляди

22q гена-супресора пухлини *NF2* тісно пов'язані в НДК із наявністю мутації *RAS*.

Геномна карта НДК ЩЗ не повністю пояснює патогенез цього типу пухлин, їх біологічні та клінічні властивості, а також шляхи прогресування. Хоча поширеність специфічних генних змін зростає пропорційно втраті диференціювання та підвищенню агресивності, більшість із них зустрічаються як у добре диференційованих карциномах ЩЗ, так і в НДК. У цьому контексті епігенетичні регуляторні механізми, можливо, є основними комплементарними гравцями в прогресії від диференційованої до низько- і далі до недиференційованої карциноми ЩЗ. Так, набуття мутацій у генах, що кодують епігенетичні модифікатори, зокрема субодиниці комплексів ремоделювання хроматину SWI/SNF є важливою рисою прогресування процесів дедиференціації карцином ЩЗ. У НДК виявлені несумісні зміни в генах, що кодують компоненти цього комплексу [17, 34].

Дані щодо інших епігенетичних модифікацій у НДК нечисельні. Так, глушіння пухлинного супресора *RASSF1* шляхом гіперметилування було виявлено в одному випадку НДК, а гіпометилування промотора *SERPINB5*, який кодує інгібітор серинової протеази Maspin (потужний пухлинний супресор, що регулює адгезію, апоптоз, ангиогенез і метастазування) – у 41% НДК. Це призводить до надмірної експресії Maspin із функцією, як вважають автори, сприяння метастазуванню [51]. При запущених пухлинах ЩЗ відбуваються мутації в інших родинах епігенетичних регуляторів [17]. До них належать гістонметилтрансферази та гістонацетилтрансферази, функціями яких є перенесення метилових/ацетилових груп до залишків лізину та аргініну в гістонах. Очікується, що в клітинах НДК ЩЗ із цими дефектами відбудеться переконфігурація гістонових міток певних геномних ділянок і порушення при цьому дискретних транскрипційних програм [39].

Відомо також про додаткові, рідкісні спорадичні інактивуючі мутації в інших епігенетичних регуляторах, таких як *BCOR* (епігенетичний регулятор і корепресор транскрипції, функція якого критично важлива для розвитку імунної системи та контролю проліферації клітин), *BCL6* (транскрипційний репресор із ключовою роллю в розвитку імунної системи, зокрема В-лімфоцитів), *MEN1*, який кодує каркасний бі-

лок Менін, що бере участь у модифікації гістонів і в регуляції епігенетичних генів. Високі показники експресії нових мутацій (*MED12* і *RBM10*, 15% і 12% відповідно) були зареєстровані в НДК у пацієнтів, які померли. Перший ген кодує білок, що є частиною медіаторного комплексу, який важливий для регулювання транскрипції, а другий – РНК-зв'язуючий білок, що регулює альтернативний сплайсинг та інші процеси, пов'язані з РНК [20, 34].

Некодувальні РНК – це клас РНК, які транскрибуються, але не транслуються в білки. Вони становлять більшу частину геному – близько 98% і включають як міРНК, так і довгі РНК (lncRNA), що причетні до генетичної та епігенетичної регуляції геному. Неправильна епігенетична регуляція цими молекулами сприяє прогресуванню різних пухлин ЩЗ, включаючи НДК/АК [52]. Порушення регуляції lncRNA при раку ЩЗ ретельно вивчено для різних гістологічних типів, включаючи АК, тоді як для НДК майже немає конкретних даних. Передбачають, що різні lncRNA можуть брати участь у прогресуванні карцином ЩЗ, як це постулюють для lncRNA MALAT1, рівень якої знижується у НДК [53].

МіРНК відіграють важливу роль у патогенезі раку ЩЗ: вони сприяють трансформації тиреоцитів і поширенню метастазів, підвищують стійкість до хіміотерапії та часто є корисними інструментами для діагностики та прогнозу карцином ЩЗ. Багато сигнальних шляхів і окремих факторів, вирішальних для розвитку та прогресування раку ЩЗ, залежать від активності міРНК [54]. Вони можуть функціонувати чи як онкогени, чи як гени-супресори пухлин, регулюючи експресію цільових генів.

У НДК рівень приблизно 10-15 різних міРНК, включаючи, зокрема miR-23b і miR-150, які беруть участь у регуляції відповідно *FGFR3* і *TP53*, знижується порівняно з нормальною тканиною [55]. Серед активованих міРНК у НДК частіше відмічають miR-129, miR-183, miR-187, miR-339, miR-146b, miR-221 і miR-222. Зазначимо, що miR-146b націлена на *SMAD4* (центральний медіатор сигнального шляху TGF- β), а miR-221 і miR-222 – на *PTEN*, *CDK1A*, *CDK1B*, *TIMP3*, *KIT* і *IQGAP1*. Підвищення активності miR-221 і miR-885-5p було зареєстровано в онкоцитарному варіанті НДК, тоді як підвищення регуляції miR-23b і miR-150 корелювало з рецидивом

пухлини та збільшенням летальності [55]. Важливо, що miR-150, miR-183-3p, miR-221 і miR-222 є найбільш дерегульованими міРНК, що дозволяє відрізнити диференційовані пухлини від НДК. Особливий інтерес становить визнання того, що міРНК можуть модулювати експресію натрій-йод симпортера. Наприклад, посилення активності miR-875-5p індукує в НДК клітинну проліферацію та зменшує апоптоз і поглинання радіоїоду шляхом пригнічення натрій-йод симпортера [56].

НДК демонструють відносно низькі показники TMB (кількість соматичних мутацій у геномі пухлини, що віднесені на 1 мегабазу (Mb) послідовності) та високі показники TIDE (динамічна модель, що оцінює імунне мікрооточення пухлини та взаємодію пухлина-імунна система). TIDE як біоінформативний алгоритм базується на аналізі експресії генів у пухлинних зразках і моделює два ключові механізми, через які пухлина уникає імунної відповіді: (1) дисфункція Т-клітин (коли інфільтруючи пухлину цитотоксичні Т-лімфоцити присутні, але втратили свою ефекторну активність) і (2) ексклюзія Т-клітин (коли пухлина блокує проникнення Т-лімфоцитів і залишається імунологічно «холодною»). Отже, низькі показники TMB на фоні високих значень TIDE в НДК свідчить про вищу ймовірність активації механізмів уникнення пухлиною впливу на неї імунної системи та про нижчу ймовірність отримання користі від лікування інгібіторами імунних контрольних точок [57, 58].

У випадку раку ЩЗ мікрооточення пухлини (TME) складається з безліч різних типів клітин: стромальних, імунних, ендотеліальних, перицитів, що знаходяться в середовищі разом із пухлино-асоційованими фібробластами (CAF), які постійно взаємодіють з пухлинними клітинами, підтримуючи ріст пухлини, її метаболізм, ангіогенез та прогресування. Вони можуть бути відповідальними за або брати участь у розвитку внутрішньопухлинного фіброзу при раку ЩЗ [59]. Дані про роль CAF у раку ЩЗ та про їх потенційну роль як біомаркерів обмежені моделями ПК та АК, але результати дослідження експресії маркерів CAF (ген колагену типу 1 – *COL1A1* і ген альфа-актину гладеньких м'язів 2 – *ACTA2*) у НДК свідчать, що вона подібна до такої в ПК і АК [60, 61].

На основі профілю експресії генів, що

пов'язані зі станом імунної системи при раку ЩЗ, було означено чотири категорії імунних сигнатур: (1) гарячі; (2) зі зміненою імуносупресією; (3) змінені/виключені (4); холодні [62]. Згідно з цим, диференційовані карциноми визначені як «холодні», а більшість АК як «гарячі» (34%; Т-клітинне запалення) та зі зміненою імуносупресією (50%; низький ступінь Т-клітинної інфільтрації, але за наявності розчинних інгібіторних медіаторів, імуносупресивних клітин і Т-клітинних контрольних точок) [48, 63]. НДК виявляє два імунні контексти: «холодні» (65%; без Т-клітинного запалення) та «змінені/виключені» (14%; Т-клітини на інвазійних краях чи без внутрішньопухлинної інфільтрації). Отже, НДК мають імунне мікросередовище, яке значною мірою позбавлене імунних клітин, зокрема Т-клітин, і характеризується імуносупресивними чинниками [64]. Ця відсутність імунної інфільтрації та активності обумовлює стійкість НДК до імунотерапії.

Нещодавні досягнення в розумінні молекулярного патогенезу раку ЩЗ показали, що декілька імуноасоційованих генів, які кодують чи білки контрольних точок, чи їх ліганди, відіграють певну роль у розвитку та прогресуванні захворювання. Серед них *CD274* (кодує PD-L1 – ліганд рецепторів програмованої смерті PD-1), *CD86* (кодує костимуляторний ліганд рецепторів CD28 і CTLA-4) і *HAVCR2* (кодує інгібіторний чекпойнт TIM-3, критичний для виснаження Т-клітин) [65, 66]. НДК ЩЗ мають специфічні імунні профілі з особливим акцентом на активацію макрофагів M2-класу та експресію білка PD-L1, що відіграє важливу роль в опосередкуванні імуносупресії [64, 67]. Експресія PD-L1 відбувається на Т-клітинах, природних клітинах-кілерах, дендритних клітинах та деяких клітинах пухлин [68, 69]. Зв'язок PD-L1 з Т-лімфоцитами пригнічує міграцію та проліферацію Т-клітин, вивільнення цитотоксичних медіаторів, таких як інтерлейкіни, та гальмує знищення пухлинних клітин.

Рівень позитивності PD-L1 у НДК становить від нуля до 47% [70, 71]. При цьому визначили значний зв'язок експресії PD-L1 з онкоцитарним фенотипом пухлин і встановили унікальну PD-L1-позитивність судин НДК, що може бути частиною механізму пригнічення пухлинного імунітету шляхом експресії ліганду рецепторів програмованої смерті PD-1 [67, 72]. Назагал

Огляди

висновки щодо ролі PD-1/PD-L1, CTLA-4 і TIM-3 у формуванні імунного мікрооточення карцином ЩЗ базуються на результатах досліджень об'єднаних груп пухлин, які включали невелику кількість АК, НДК, а також запущені форми диференційованих карцином, тому прогностична роль цих факторів у НДК точно не відома.

Діагностика. НДК при первинному обстеженні проявляється як швидко зростаючий вузол на шії, який часто (до 40%) вже супроводжується компресійними та інфільтративними симптомами щодо структур шії, що є наслідком інвазії пухлини в поворотний гортанний нерв, трахею чи стравохід [26].

Картина УЗД зазвичай представлена вузлами значного розміру (>2-3 см), а критеріями підозри щодо їх злоякісності, згідно з міжнародною класифікацією, є солідна будова, наявність вираженої гіпоехогенності, нечітких країв і мікрокальцифікатів [73]. На сьогодні невідомо жодних особливих УЗД-ознак для НДК, хіба що наявність нерегулярної васкуляризації чи інвазії яремної вени [74]. Через значне перекриття сонографічних ознак доброякісних, прикордонних і злоякісних уражень ЩЗ, висновків УЗД недостатньо для точної стратифікації ризику щодо НДК.

Для доопераційного визначення стадії хвороби, локалізації метастатичного ураження та моніторингу його прогресування застосовують КТ. Однак, ідентифікація ділянок некрозу, який є одним із ключових маркерів у діагностиці НДК при проведенні візуалізаційного обстеження утруднена чи навіть неможлива і, як наслідок, карциному часто діагностують на передопераційній візуалізації неправильно. Однак стверджують, що доповнення КТ радіомікою, яка заснована на переведенні візуальних характеристик контрастної КТ у кількісні параметри, може потенційно відрізнити НДК від диференційованих карцином у пацієнтів із великими злоякісними новоутвореннями ЩЗ [75]. Для виявлення ураження лімфатичних вузлів перед операцією корисним може бути проведення МРТ, яка, зважаючи на різницю в розмірі пухлин, їх меж, співвідношення інтенсивності сигналу твердих компонентів на T2-зважених зображеннях, внутрішньопухлинної кільцеподібної гіпоінтенсивності, а також на різну частоту інвазії в трахею, стравохід, у судини та венозного тромбозу,

характеризує відмінності між ПК, ФК, АК і НДК [76].

Результати цитологічного дослідження аспіратів, отриманих при проведенні ТАПБ у хворих із НДК, часто можуть бути описані як наявність фолікулярного епітелію з переважно блідими фолікулами (як окремо, так і в листо-подібних скупченнях) і розсіяних макрофагів, що відповідає категорії Bethesda II [15]. Як приклад, із 8 випадків НДК при проведенні ТАПБ жоден не отримав категорію Bethesda VI: у 5 випадках визнано підозру на злоякісне утворення, в інших (по одному) – фолікулярну неоплазію, гіперплазію тиреоїдного епітелію, доброякісний вузол ЩЗ [13]. Зважаючи, що хибнонегативні результати при проведенні ТАПБ можуть сягати до 11%, а також на те, що виживаність хворих із НДК суттєво нижча за цей показник у пацієнтів із диференційованими карциномами ЩЗ, ризик впливу хибнонегативних результатів ТАПБ на смертність перших, ймовірно, є більшим. У ретроспективному аналізі даних ТАПБ невідповідність її висновків остаточному діагнозу НДК була пов'язана зі складністю отримання матеріалу, малоклітинністю, наявністю в зразку кістозної рідини, крові, кальцифікацією матеріалу – тих артефактів, які впливають на неправильну діагностику. Оскільки діагностика НДК за допомогою ТАПБ є складною і не завжди відповідає реальним характеристикам пухлин, проведення операційного втручання часто відтерміновується [77, 78].

Визначення деяких імуноцитохімічних маркерів, таких як тиреоглобулін, TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1), PAX8, цитокератин 7, Ki-67, галектин 3, PanCK (пан-цитокератин), які, як відомо, пов'язані з диференціюванням клітин ЩЗ, може бути корисним для передопераційної діагностики НДК [79]. У випадку непереконливих результатів УЗД і ТАПБ рекомендують проведення інтраопераційного дослідження заморожених зрізів пухлини [80].

Встановлення патологічного діагнозу «НДК» є досить складним через відсутність клінічного консенсусу щодо діагностичних критеріїв, проміжних характеристик НДК між диференційованими карциномами та АК, а також через суб'єктивність досвіду патолога [81, 82]. Проте патогістологічні дослідження зрізів пухлини, які пофарбовані гематоксиліном/еозином, відіграють найважливішу роль у діагностиці НДК.

НДК діагностують на основі Туринських критеріїв: (а) солідний/трабекулярний/інсулярний тип злоякісного росту (чітко окреслені, видовжені гнізда, оточені тонкими фіброваскулярними перегородками; (б) відсутність типових ядерних характеристик ПК ЩЗ; (в) наявність принаймні однієї з наступних ознак, а саме: звивисті ядра (нерегулярні, маленькі, круглі, часто «родзинкоподібні», гіперхроматичні, внутрішньоядерні включення відсутні, цитоплазма зазвичай нечисленна, але може бути онкоцитарною); мітотична активність ≥ 3 на 10 полів високого збільшення чи ділянки некрозу пухлини [83, 84]. Особливості інших новоутворень ЩЗ, які мають локуси поряд із ділянками НДК, можуть ускладнювати гістологічну діагностику НДК і потребують чіткої диференціації. Серед них: (1) некроз інфарктного типу; (2) солідний підтип ПК ЩЗ; (3) медулярна карцинома ЩЗ; (4) АК ЩЗ; (5) онкоцитарно-фолікулярні новоутворення ЩЗ [84, 85].

Досі існує дискусія, яка частина низькодиференційованого компонента поряд із добре диференційованими ділянками потрібна для встановлення діагнозу НДК. Вважають, що наявність навіть 10% площі пухлини, яка відповідає Туринським критеріям, виправдовує діагноз НДК, бо прогноз пацієнтів із карциномами ЩЗ, які мають низькодиференційований компонент при пороговому значенні в 10%, подібний до такого при «повноцінній» НДК [85, 86]. Відповідно до 5-го видання Класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ, коли суміш диференційованих і низькодиференційованих ділянок спостерігають в одній пухлині, слід реєструвати найменш диференційований компонент незалежно від його обсягу і будь-який низькодиференційований компонент повинен бути фіксований у звіті патолога. Водночас є думка, що порогове значення низькодиференційованого компонента для діагностики НДК повинно становити 50% [87].

Молекулярне тестування вузлів ЩЗ широко вводиться в рутинну практику діагностування злоякісних новоутворень. Воно може бути корисним для оптимізації прийняття рішень щодо вузлів ЩЗ категорій Bethesda IV-VI [88]. Проте на поширеність генетичних змін у НДК частково впливають історичні особливості класифікаційних критеріїв, а також той факт, що кожна НДК як перехідна форма тиреоїдного

раку може мати свій унікальний набір молекулярних змін [3].

Клінічні характеристики. НДК діагностують в осіб, які на момент звернення значно старші за хворих із диференційованими карциномами ЩЗ (від 55 до 65 років) [5, 89]. У дитячому, підлітковому та молодому віці НДК є дуже рідкісною пухлиною [80, 90]. Щодо розподілу за статтю, то НДК лише дещо частіше зустрічається в жінок (зі співвідношенням жінки:чоловіки 1,1:1-1,6:1) [83, 91], хоча описані когорти, де жінок превалюють (2,9:1) [26].

На момент встановлення діагнозу, як правило, реєструють вже вищі стадії захворювання (стадія III – 45,5%, стадія IV – 20,2%), великі розміри пухлин (середній розмір близько 5 см), їх мультифокальність, широку інтра- та екстра-тиреоїдну інвазію [73, 92]. Остання поширюється на нерви, м'язи та м'які тканини, що оточують ЩЗ (із залученням ремінних м'язів, внутрішньої яремної вени, трахеї/гортані, глотки/стравоходу, гортанного нерва, судин) [2, 82]. Зазначимо, що розмір пухлини понад 4 см вважають предиктором розвитку рефрактерності до РІТ [92, 93]. Некроз спостерігається у 65,7% НДК, а мітоз у 73,3% [26].

Порівняно з диференційованими карциномами НДК ЩЗ мають більшу схильність до метастазування – частота метастазів може сягати навіть до 85-96% [94, 95]. Легені, мабуть, є найчастішим місцем локалізацій віддалених метастазів (14-54%); на другому місці – кістки та мозок (18-33%), середостіння (25%), печінка (10%); рідкісними є метастази в нирки, селезінку, надниркові залози, яєчники та товсту кишку [19, 96].

Хоча для діагностики НДК ЩЗ обов'язковим є встановлення наявності інвазії пухлини, існують рідкісні повністю інкапсульовані новоутворення, за яких, проте, морфологія пухлини ідентична визнаній для НДК. Зустрічаються також інкапсульовані НДК із фокальною капсульною, але значною васкулярною інвазією [92]. Інкапсульовані пухлини без інвазії в капсулу пухлини мають чудові довгострокові результати з погляду низької частоти метастазування, рецидивів і сприятливого терміну виживаності хворих [91].

Фібросклеротичні зміни в НДК більш поширені (79%) порівняно з ФК і ПК (53%) чи онкоцитарною карциномою (39%). Значний фіброз також частіше спостерігали в НДК (53%), тоді

Огляди

як він обмежений у пухлинах ЩЗ інших гістологічних типів (8-32%) [61]. Наявність і ступінь фібросклеротичних змін пов'язані з віком хворих, розміром пухлини, величиною мітотичного індексу і некрозом та корелювали з розповсюдженням пухлини до капсули пухлини, тоді як судинна інвазія не була пов'язана з ними, за винятком випадків ангіоінвазійних НДК із залученням 4 і більше кровоносних судин [61].

Лікування. Лікування НДК ЩЗ є складним через обмеження терапевтичних можливостей, що пов'язано з рідкістю захворювання, його гетерогенною природою, неузгодженістю діагностичних критеріїв та відсутністю консенсусу щодо чітких стандартизованих алгоритмів [82, 97]. Мультиmodalна терапія, яка включає хірургічне втручання та РІТ, може бути подекуди корисною для подовження виживаності пацієнтів із локорегіональним захворюванням, проте для хворих із поширеною метастатичною хворобою терапевтичних варіантів недостатньо [98]. Назагал лікування проводять відповідно до рекомендацій, які розроблені для терапії рефрактерних до радію диференційованих карцином ЩЗ [1].

Тотальна тиреоїдектомія з лімфодисекцією ший є стандартом лікування НДК як і інших злоякісних карцином ЩЗ. Водночас оскільки ці пухлини гістологічно можуть мати багато спільного з ФК ЩЗ, то хірургічне втручання також може бути виконане двічі [99]. Зважаючи на швидкий ріст пухлини, яка надмірно розростається та інтимно контактує з навколишніми життєво важливими органами, хірургічний метод є ускладненим. Часто виникає необхідність проводити радикальну/розширену тиреоїдектомію, яка передбачає видалення пухлини з трахеї/гортані, виконання підслизової езофагектомії чи видалення пухлинного тромбу з внутрішньої яремної/брахіоцефальної вен. Задовільний локорегіональний контроль хвороби може бути досягнутий у пацієнтів із НДК, якщо вся пухлинна маса усунена під час первинної операції. Проте, на відміну від видалення диференційованих карцином ЩЗ через часту екстратиреоїдну інвазію при НДК важко досягти резекції R0. У зв'язку з цим не рекомендують йти на значний ризик під час хірургічного лікування (резекції сонної артерії чи кількох органів, таких як гортань, гіпофаринкс, стравохід тощо) для досягнення радикальності видалення пухлини [5].

Центральну чи центральну та латеральну дисекцію лімфовузлів ший виконують при наявності збільшених лімфовузлів у цих компартментах (найчастіше уражаються лімфатичні вузли IV, а потім III рівня, рідко V рівня) [100, 101].

Назагал контроль захворювання все ще залишається незадовільним, а детальність від нього в основному пов'язана з місцевими рецидивами та наявністю віддалених метастазів [1, 82]. Оскільки понад 50% пацієнтів із НДК мають на момент встановлення діагнозу місцеве поширене захворювання, а до більшості з них під час спостереження реєструють віддалені метастази, для лікування цих рідкісних пухлин зазвичай потрібні мультиmodalні ад'ювантні методи лікування (РІТ, зовнішня променева терапія, системна хіміо- чи таргетна терапія), хоча ефективність їх залишається низькою [1, 102].

РІТ призначають пацієнтам із НДК, враховуючи певну позитивну авідність метастатичних уражень до радію, сприятливу переносність лікування, а також відсутність більш ефективних альтернатив. У частини хворих РІТ може знижувати летальність при НДК [5, 96]. Проте, часто РІТ не має задовільного результату, бо існування в карциномі менш диференційованих ділянок значно знижує збереження авідності пухлини в цілому [82, 97]. Частота ремісії після видалення карциноми з наступною терапією ^{131}I обмежена приблизно третьою пацієнтів [93]. Недостатньо також досліджень щодо вивчення впливу РІТ на подовження тривалості виживаності хворих із НДК, бо більшість із наявних не змогли довести її переваг [82].

Ад'ювантну зовнішню променеву терапію рекомендовано пацієнтам з агресивними пухлинами при стадії захворювання T3-T4, із віддаленими метастазами, із широким екстратиреоїдним розповсюдженням, за локорегіонарного рецидиву захворювання, неповного хірургічного втручання (R2) чи при неоперабельній пухлині [103, 104]. Рівень відповіді на лікування низький і не покращує місцевий контроль захворювання та рівень виживаності хворих [1, 5]. Проте не заперечують, що зовнішня променева терапія на сьогодні входить в арсенал методів лікування пацієнтів із НДК, зокрема може бути успішно використана у хворих із метастатичними вогнищами в кістках [97, 105]. Підкреслюють також потенціал променевої терапії як можливої стратегії відтермінування початку системної терапії

в пацієнтів із метастатичними НДК, а також із паліативною метою [104, 106].

На сьогодні не існує ефективного хіміотерапевтичного режиму для лікування НДК, а досвід застосування системної хіміотерапії в пацієнтів із НДК недостатній. Цисплатин/доксорубіцин і карбоплатин/паклітаксел є подібними комбінаціями, які використовують для гальмування прогресування захворювання. Ці схеми були застосовані для окремих пацієнтів із НДК і наразі не фіксували їх суттєву клінічну користь; це лікування, як правило, не рекомендують через значні побічні ефекти [1, 82]. Водночас не припиняються пошуки нових комбінацій, наприклад, вивчають ефективність антифолатного хіміотерапевтичного засобу пеметрекседу в комбінації з карбоплатином. Пацієнти з НДК мали стійку відповідь на лікування цими препаратами з медіаною виживаності без прогресування 29 місяців [107].

Ідентифікація нових молекулярних маркерів призвела до розробки специфічних інгібіторів для лікування пацієнтів із прогресивними карциномами ЩЗ, рефрактерними до РІТ, включаючи НДК [108]. Водночас утверджується думка, що на сьогодні системна таргетна терапія повинна бути останнім кроком у лікуванні пацієнтів з агресивним рефрактерним до РІТ раком ЩЗ. Їй обов'язково повинні передувати хірургічне втручання, супресія ТТГ тироксином, лікування радіоїодом та місцева терапія. Таргетну терапію слід пропонувати пацієнтам при клінічно швидкому погіршенні перебігу раку ЩЗ у випадках, коли є загроза життю [109].

Специфічні препарати, що можуть впливати на молекулярні зміни при раку ЩЗ, згруповані у два основні класи. Перший представлений моноклональними антитілами, роль яких у лікуванні раку НДК, однак, досі не визначена. Друга група включає інгібітори тирозинкінази (ІТК), які впродовж останніх 10-15 років були випробувані для лікування прогресивних і стійких до радіоїоду пухлин ЩЗ. Однак у клінічних випробуваннях не вдалося виявити молекулярні зміни, що могли б передбачити позитивну відповідь на ІТК у хворих із НДК [110].

Таргетне лікування метастатичної рефрактерної до радіоїоду НДК ЩЗ переважно включає мультиткіназні ІТК (мІТК), які блокують одну або кілька рецепторних тирозинкіназ, що залучені до пухлиногенезу, зокрема, до ангіогенезу та клітинної проліферації – сорафеніб (інгібітор VEGFR, PDGFR, BRAF) чи ленватиніб (інгібітор VEGFR, FGFR, PDGFR α , RET, KIT).

На початку досліджень при вивченні їх впливу на радіоїод-рефрактерні карциноми ЩЗ у змішані групи включали також окремих пацієнтів із НДК. Пізніше спектр досліджень був розширений і отримані результати підтвердили ефективність цих основних мІТК у лікуванні НДК. Для прикладу, медіана виживаності хворих при лікуванні ленватинібом склала 12 місяців із частотою 57% через 18 місяців спостереження, що значно вище порівняно з відсутністю лікування [95]. В інших дослідженнях виживаність без прогресування хвороби була від 13,3 до 17,3 місяця для сорафенібу, від 10,0 до 35,3 місяця для ленватинібу [111, 112] і 30 місяців у разі, коли препарати застосовували разом [97, 113].

Вивчають можливість використання також неоад'ювантної терапії в пацієнтів із НДК [114, 115]. Доопераційний курс ленватинібом чи сорафенібом тривалістю 6 міс. призвів до зменшення діаметра первинної пухлини, а статус резекції R0/R1 був досягнутий у 60% пацієнтів [116]. Проте, попри позитивні результати, терапія мІТК не позбавлена проблем. Зважаючи на підвищений ризик коронарних синдромів, артеріальних тромбоемболічних подій, включаючи цереброваскулярні, транзиторні ішемічні атаки та інфаркт міокарда при лікуванні мІТК, наголошують, що покращення виживаності без прогресування захворювання має бути ретельно збалансоване з кардіотоксичністю, яка пов'язана з таргетною терапією [117, 118]. Побічні ефекти мІТК залишаються основною проблемою в клінічній практиці, яка може поставити під загрозу комплаєнс, середні добові дози та ефективність лікування, але, назагал, препарати, як вважають, є досить ефективними в лікуванні прогресивного рефрактерного до радіоїоду НДК [102]. Ризик побічних явищ, особливо пов'язаних із пригніченням шляху VEGF, вимагає ретельного відбору пацієнтів, а також продовження досліджень для вдосконалення цих підходів у складній групі пацієнтів із НДК [114, 116].

Стандартним препаратом другої лінії лікування радіоїод-рефрактерних карцином ЩЗ з ознаками прогресування при терапії мІТК першої лінії (ленватиніб чи сорафеніб) є кабозантиніб [119]. Препарат має широкий спектр протипухлинної дії з багатьма молекулярними

Огляди

мішенями, включаючи VEGFR, AXL, MET, KIT, FLT3 і RET. У детальному дослідженні ефективності кабозантинібу в лікуванні хворих із НДК ЩЗ, які мали переважно 4 стадію хвороби, різний відсоток низькодиференційованого компонента в пухлині, мутації *TP53* і *TERT* (але не *BRAF*, *NTRK-3* чи *RET*), перенесли тиреоїдектомію, РЙТ чи зовнішню променеву терапію і які мали позитивний ефект лікування сорафенібом чи ленватинібом (до прогресування захворювання або до непереносних побічних ефектів), було показано, що медіана виживання без прогресування хвороби становила 12,9 місяця, а медіана загальної виживаності – 14,2 місяця [120].

Обґрунтуванням розробки кіназоспецифічних ІТК (сІТК) стала необхідність підвищення ефективності та зменшення побічних ефектів лікування порівняно з такими при мІТК. Деякі з них показали також здатність до індукції редиференціації пухлин, посилюючи мембранну експресію натрій-йод симпортера та покращуючи авідність клітин до радіоїоду та відповідь на лікування. Зважаючи, що *BRAF* є найбільш часто мутованим геном у карциномах ЩЗ, його інгібітори опинилися під інтенсивною увагою в дослідженнях лікування *BRAF*-мутованого радіоїод-рефрактерного раку. Терапія інгібітором *BRAF* дабрафенібом у комбінації з інгібітором *MEK* траметинібом у хворого зі змішаною *BRAF*-мутованою НДК (після лікування сорафенібом/ленватинібом, яке було припинено через непереносність препаратів), супроводжувалася значним зменшенням розміру пухлини упродовж 24 місяців [97]. Подібна комбінація дабрафенібу/траметинібу, як свідчить інформація з інших досліджень, показала гальмування розвитку механізмів резистентності до препаратів [22], призвела до ремісії захворювання [121] і, навіть, викликала в одного з пацієнтів із НДК значну повторну диференціацію пухлини [122]. Ці дані свідчать про потенційні переваги та кращий профіль переносності комбінації дабрафенібу/траметинібу у пацієнтів із НДК, що спонукає до подальших досліджень із вивчення інших потенційних сІТК. Так, дослідження іншого інгібітору *MEK* селуметинібу, як і іншого інгібітору *BRAF* вемурафенібу щодо можливості відновлювати здатність пухлинних клітин до поглинання радіоїоду показали багатонадійливі результати [123, 124].

Існують поодинокі випадки застосування інгібіторів *RET* у лікуванні НДК. Так, реєстрували стабільне зменшення маси пухлини середостіння, яку ідентифікували як НДК, при терапії упродовж понад 15 місяців селперкатинібом і пралсетинібом, попри кілька перерв у лікуванні, що було обумовлено виникненням побічних ускладнень [125].

При застосуванні у хворих із НДК ларотректинібу – інгібітору тропоміозин-рецепторної кінази А (*NTRK*) – мінімальна і середня виживаність без прогресування захворювання становила 17,5 і 30,1 місяця. Препарат також продемонстрував потенціал щодо повторної диференціації пухлини [126]. З іншого боку, у деяких пацієнтів із НДК, які отримували лікування ларотректинібом, були виявлені мутації фронту розчинника, що викликало стійкість до препарату та прогресування захворювання [127].

Ентректиніб – інший інгібітор *NTRK* (а також кінази анапластичної лімфоми *ALK*, протоонкогена *ROS1*, нерцепторної тирозинкінази *TNK2* і гена *JAK2*, що контролює кровотворення) [124]. Повідомляли, що один пацієнт із карциномою зі злиттям генів *NTRK-ATC* мав разючу відповідь на ентректиніб при застосуванні препарату при неоад'ювантній терапії [128]. Лікування пацієнта з НДК репотректинібом, інгібітором *NTRK1/2/3* нового покоління, було успішним у подоланні резистентності до інгібіторів *NTRK* попереднього покоління. Відповідь на препарат спостерігали щонайменше 9 місяців [34]. Проте це лише поодинокі дослідження, а результати рандомізованих клінічних випробувань досі недоступні, тому вважають, що інгібітори *NTRK* слід використовувати з обережністю у хворих із НДК [127].

Варто відзначити, що інгібітори *RET* і *NTRK* показали дуже низький рівень побічних ефектів, що підсилює переваги такої цільової терапії. Продовжують дослідження і розробку специфічних інгібіторів кіназ, спрямованих на інші молекулярні мішені, такі як *TERT* чи *ALK*. Також припускають, що комбінація інгібіторів різних шляхів (наприклад, інгібітор шляху MAPK у поєднанні з інгібітором шляху PI3K/AKT) може мати синергічний ефект і зменшити резистентність до лікування [124].

Окремо слід зупинитися на існуванні рідкісних, але дуже тяжких наслідків як поширення карциноми, так лікування її таргетними препа-

ратами – виникнення фістул між порожнистими органами. Механізм їх формування в стінках органів пов'язаний із низкою чинників, а саме: (1) інвазія пухлини в трахею, стравохід чи великі судини викликає ризик перфорацій; (2) при швидкому зменшенні пухлинної маси на фоні таргетної терапії в ослаблених тканинах, до яких прилягала пухлина, можуть відкриватися патологічні ходи; (3) швидкий некроз пухлини при дії ІТК чи інших таргетних препаратів призводить до руйнування стінки органу, в який спостерігали інвазію карциноми; (4) виникнення ушкоджень тканин під дією опромінення, яке їх послаблює і робить менш стійкими до ішемії; (5) інгібітори VEGF знижують ангиогенез, порушують загоєння тканин і мікросудинну регенерацію [129].

Найчастіше при карциномах ЩЗ, зокрема при НДК, через кілька тижнів чи місяців після початку лікування виникають трахео-езофагеальні фістули; вони найбільш небезпечні та супроводжуються аспірацією. Рідше діагностують трахео-кутанні, які виникають після руйнування передньої стінки трахеї. Ще рідше – езофаго-кутанні фістули. Ключові предиктори їх утворення при лікуванні ленватинібом – інфільтрація пухлиною трахеї/бронха/стравоходу/плеври та гістологія пухлини (ПК/НДК). Попереднє опромінення ший, стартова доза та тривалість лікування не були асоційовані з ризиком, але зовнішня променева терапія і дивертикулез стінки товстої кишки додатково сприяли ускладненню [130]. Випадки трахео-кутанних чи езофаго-кутанних фістул були зафіксовані й при проведенні неоад'ювантної терапії дабрафенібом/траметинібом [131]. Виявлення пацієнтів із високим ризиком цих потенційно тяжких ускладнень та особлива увага при призначенні антиангіогенних препаратів, насамперед кабозантинібу, сунітинібу та ленватинібу, мають вирішальне значення для запобігання пов'язаної з цими захворюваннями летальності, яка у випадку розвитку фістул висока [132, 133].

Серед низки стратегій терапії радіойод-рефрактерних карцином ЩЗ, у т.ч. НДК, окремо виділяють імунотерапію, яка включає застосування інгібіторів імунних контрольних точок, імуномодуляторів та вакцин проти пухлин, терапію клітинами CAR-T (власні генетично модифіковані Т-лімфоцити пацієнта), хоча такі проблеми, як стійкість до лікування, побічні ефекти,

а також недостатня кількість досліджень через рідкісність патології залишаються актуальними [134].

Надмірна експресія PD-L1 у клітинах НДК спонукала до проведення досліджень щодо вивчення інгібіторів декількох білків у каскаді контрольних точок, особливо в синергічній комбінації з ІТК у лікуванні пухлин ЩЗ [135, 136]. Як вказано вище, взаємодія PD-1 зі своїми лігандами (PD-L1/PD-L2), експресія яких відбувається на пухлинних клітинах, пригнічує Т-клітини, дозволяючи пухлині уникати імунного знищення. Інгібітори контрольних точок блокують таку взаємодію, відновлюють активність Т-клітин та їх протипухлинну атаку. Серед таких молекул пембролізумаб, моноклональне антитіло проти PD-1, в поєднанні з ленватинібом продемонстрував позитивні результати щодо лікування декількох пацієнтів із НДК. Комбінація мІТК і класичної імунотерапії дозволила досягти у двох пацієнтів із НДК медіани виживання в 17,7 місяця [28]. Слід зазначити також інші перспективні препарати (ніволумаб, спарталізумаб, цеміплімаб, іпілілумаб), вивчення яких вже показало позитивні результати в пацієнтів з АК [124, 137]. Так, повідомляли про ефективність темсіролімусу (інгібітор mTOR) в поєднанні з подвійною імунотерапією ніволумабом/іпілілумабом для лікування пацієнта з НДК ЩЗ із мутацією *PTEN* [138].

Водночас терапія інгібіторами імунних контрольних точок через її імуномодулювальну дію пов'язана з імуноорієнтованими побічними ефектами з боку ендокринної системи, включаючи дисфункцію ЩЗ. Більшість пацієнтів мають ризик розвитку гіпотиреозу (переважно), гіпертиреозу чи транзиторного тиреоїдиту. Реакція ЩЗ на інгібітори імунних контрольних точок може бути причиною пошкодження серцевої діяльності, що вимагає особливої уваги, особливо у випадках гіпотиреозу. Зважаючи на це, наголошують на необхідності постійного контролю як гормонального фону, так і рівня маркерів серцево-судинної системи (насамперед тропоніну) [139].

Пошуки нових препаратів для системної терапії НДК не припиняються. Так, з'ясовано, що селенометіонін (SeMet) пригнічує проліферацію, міграцію та інвазію, а також сприяє активації апоптозу пухлинних клітин. Ці висновки зроблені за результатами зменшення під впливом SeMet експресії Ki-67, білка-маркера

Огляди

проліферації PCNA, активності матриксних металопротеїназ 2-го і 9-го типу та антиапоптозного білка BCL2, а також підвищення експресії проапоптозного білка BAX та каспази 3 [140]. Своєю дією SeMet проявляє через регуляцію lncRNA NONMMUT014201, яка є компонентом критично важливого сигнального шляху в контролі агресивності НДК – lncRNA/miR-6963-5p/Srprb. Зв'язування lncRNA з міРНК регулює рівень експресії таргетного білка Srprb, рівень якого пов'язаний чи з проліферацією, чи з апоптозом. Вважають, що SeMet може бути потенційним препаратом для лікування НДК ШЗ [140].

Серед новітнього напрямку в біомедичних дослідженнях, зокрема у сфері доставляння ліків, візуалізації клітин і терапії нових перспективних препаратів та методів лікування НДК слід зазначити застосування в низьких дозах наногібридів – вуглецевих наноточок (частинки вуглецю, розміром менше ніж 10 нм, які мають унікальні оптичні, електронні, біохімічні та люмінесцентні властивості) та кавової кислоти: у досліджах *in vitro* показано їх значний інгібіторний ефект (79%) на пухлинні клітини. Протипухлинний механізм вуглецевих наноточок кавової кислоти обумовлений одночасним зниженням експресії чотирьох ключових білків класичного сигнального шляху MAPK – KRAS, BRAF, MEK1 і ERK1/2. Експерименти *in vivo* додатково підтвердили, що вуглецеві наноточки кавової кислоти можуть значно пригнічувати пухлинність ксенотрансплантатів НДК [141].

Прогноз. Недостатня інформація щодо встановлення значущості різних потенційних прогностичних чинників та неоднакові результати аналізу щодо них обмежені через рідкість НДК і різноманітність її гістологічної будови, відсутності упродовж ранніх років вивчення хвороби єдиних класифікаційних рекомендацій щодо діагностики (критерії 3-го, 4-го та 5-го перегляду класифікації ВООЗ), а також різними підходами до лікування [142]. Діагноз НДК сам по собі є негативним предиктором гіршої виживаності хворих порівняно з диференційованими карциномами ШЗ [61]. Попри свою рідкість, НДК є причиною великої кількості смертельних випадків від не-анapластичних фолікулярних пухлин ШЗ, утримуючи проміжне положення між диференційованими карциномами і АК [1].

Дані щодо виживаності хворих із НДК ШЗ дуже різняться. Так, 5-тирічна виживаність ко-

ливалась від 18% до 85% (виживаність без прогресування хвороби близько 50%), а відсоток хворих, які через 10 років залишаються живими, від 5 до 68; через 15 років таких вже не реєстрували [143, 144]. Слід зазначити, що часто в групах досліджень хворі з НДК були об'єднані з іншими, наприклад із хворими з агресивними запущеними диференційованими пухлинами, що, поряд із нечисленністю когорт, може бути однією з причин таких різноманітних висновків [20].

Такі ж розбіжності існують і щодо терміну життя після операції: середній час, який пройшов від операції до смерті пацієнтів із НДК, становить 33 міс. (від 1 до 170 міс.), а середній час життя без рецидиву – 14 міс. (від 1 до 90 міс.) [1]. Дані щодо летальності, яка пов'язана із захворюванням, різняться удвічі – від 38,0% до 76,5% [82, 145].

Спроби визначити прогностичні чинники для НДК ШЗ засвідчили їх різноманітність часто без чіткої кореляції з клінічними результатами, молекулярними змінами та гістологічними особливостями карцином. Так, (коротко) за різними даними чинниками, що корелюють із гіршою виживаністю хворих із НДК, є: (1) обсяг низькодиференційованого компонента: прогноз для хворих суттєво погіршується, якщо він становить понад 60% пухлини [7]; (2) гістологічний підтип НДК: навіть вогнищеві онкоцитарні ознаки асоціюються зі зниженням рівня виживаності та підвищенням резистентності пухлин до радію [12, 61]; (3) гістологічні особливості карцином: пацієнти в разі НДК із підвищеним рівнем мітозів, некрозу, ядерного поліморфізму та високим рівнем експресії Ki-67 мають гірший прогноз, ніж той, що визначений на основі структури пухлини [7, 146]; (4) фібро-склеротичні зміни вважають одними з найсильніших значущих чинників, що впливають на прогноз у моделях як загальної виживаності, так і виживаності, пов'язаної із захворюванням [61]; (5) розмір пухлин понад 4 см [2, 147]; (6) наявність капсули карциноми: найкраща 5-річна виживаність без захворювання показана для хворих з інкапсульованими пухлинами чи за наявності фокальної інвазії до капсули пухлини (100%) та дуже погана (17%) для пацієнтів із карциномами, що мають ознаки інтенсивної інвазії до капсули пухлини. Відсутність капсули збільшує ризик смерті [91, 146]; (7) судинна інвазія: 5-річна виживаність становила 100% за наявності окремої

фокальної васкулярної інвазії, 73% за пухлин із васкулярною інвазією та 11% за широко інвазійних пухлин [92]; (8) екстратиреоїдна інвазія – один з основних негативних прогностичних чинників для загальної виживаності, тривалості життя хворих без ознак захворювання, ризику виникнення рецидивів і смерті [91, 142]; (9) регіонарні та віддалені метастази [145, 146]; (10) вища стадія хвороби [8]; (11) характер лікування. Хірургічне втручання є центральним елементом для досягнення кращого результату, а от роль післяопераційного зовнішнього опромінення та хіміотерапії в лікуванні НДК залишається суперечливою [26, 79]; (12) похилий вік хворих на момент постановки діагнозу – таким є вік понад 45 чи 55 років [1, 7]. Значення геномного ландшафту піддається сумніву, бо дослідження ролі молекулярних змін у НДК у прогнозі захворювання дуже обмежені, а результати таких досліджень – суперечливі [20, 142].

Отже, наведені в огляді дані свідчать, що НДК ЩЗ залишається суттєвою проблемою для клініцистів через труднощі, які пов'язані з діагностичним процесом, гострою потребою подекуди складної тиреоїдектомії, високою частотою рецидивів, вузьким арсеналом поопераційних лікувальних стратегій, проблем із таргетною терапією і значною летальністю від не-анapластичного раку ЩЗ.

Список використаної літератури

1. Ibrahimipasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects. *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):311-21. doi: 10.1089/thy.2018.0509.
2. Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, Khimraj A, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology*. 2022 Jan; 80(2):322-37. doi: 10.1111/his.14550.
3. Schipor S, Publik MA, Manda D, Ceausu M. Aggressive thyroid carcinomas clinical and molecular features: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 10;26(12):5535. doi: 10.3390/ijms26125535.
4. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board (ed.). WHO Classification of Tumours, 5th edition – WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours, volume 10. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2025. Available from: <https://publications.iarc.who.int/645>.
5. Wan Z, Wang B, Yao J, Li Q, Miao X, Jian Y, et al. Predictive factors and clinicopathological characteristics of outcome in poorly differentiated thyroid carcinoma: a single-institution study. *Front Oncol*. 2023 Jul 7;13:1102936. doi: 10.3389/fonc.2023.1102936.
6. Alwelaie Y, Howaidi A, Tashkandi M, Almotairi A, Saied H, Muzaffar M, Alghamdi D. Revisiting the cytomorphological features of poorly differentiated thyroid carcinoma: a comparative analysis with indeterminate thyroid fine-needle aspiration samples. *J Am Soc Cytopathol*. 2023 Sep-Oct;12(5):331-40. doi: 10.1016/j.jasc.2023.05.002.
7. Huang J, Sun W, Zhang Q, Wang Z, Dong W, Zhang D, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of poorly differentiated thyroid carcinoma diagnosed according to the Turin criteria. *Endocr Pract*. 2021 May;27(5):401-7. doi: 10.1016/j.eprac.2020.11.008.
8. Kunte S, Sharett J, Wei W, Nasr C, Prendes B, Lamarre E, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: single institution series of outcomes. *Anticancer Res*. 2022 May;42(5):2531-9. doi: 10.21873/anticancer.15731.
9. Nikiforov YE. Poorly differentiated carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LD (eds.). *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 247-62.
10. Landa I, Cabanillas ME. Genomic alterations in thyroid cancer: biological and clinical insights. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Feb;20(2):93-110. doi: 10.1038/s41574-023-00920-6.
11. Gu H, Wang J, Ran W, Li G, Hu S, Zhao H, et al. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinomas: genetic evidence of high-grade transformation from differentiated thyroid carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2024 Mar;10(2):e356. doi: 10.1002/cjp.2.356.
12. Xu B, Lubin DJ, Dogan S, Ghossein RA, Viswanathan K. Significance of oncocytic features in poorly differentiated thyroid carcinoma – a bi-institutional experience. *Virchows Arch*. 2023 Mar;482(3):479-91. doi: 10.1007/s00428-022-03422-4.
13. Win TT, Othman NH, Mohamad I. Poorly differentiated thyroid carcinoma: A hospital-based clinicopathological study and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017 Apr-Jun;60(2):167-71. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_457_16.
14. Apelian S, Ismail S, Roumieh D, Saad B, Alshehbi Z. Poorly differentiated thyroid carcinoma arising from substernal goiter: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Mar 18;86(5):3020-4. doi: 10.1097/MS9.0000000000001868.
15. Yuang K, Al-Bahadili H, Chang A. An unexpected finding of poorly differentiated thyroid carcinoma in a toxic thyroid nodule. *JCEM Case Rep*. 2023 May 23;1(3):luad052. doi: 10.1210/jcemcr/luad052.
16. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? *Endocr Pathol*. 2021 Mar;32(1):63-76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2.
17. Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052-66. doi: 10.1172/JCI85271.
18. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
19. Lee Y, Moon S, Seok JY, Lee JH, Nam S, Chung YS. Characterization of the genomic alterations in poorly differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. 2023 Nov 6;13(1):19154. doi: 10.1038/s41598-023-46466-5.
20. Toda S, Hiroshima Y, Iwasaki H, Masudo K. Genomic landscape and clinical features of advanced thyroid carcinoma: a national database study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Oct 15;109(11):2784-92. doi: 10.1210/clinem/dgae271.
21. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res*. 2018 Jul 1;24(13):3059-68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
22. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021 Mar;31(3):337-86. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid*. 2021 Oct;31(10):1606-7. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correx.
23. Cleere EF, Prunty S, O'Neill JP. Anaplastic thyroid cancer: Improved understanding of what remains a deadly disease. *Surgeon*. 2024 Feb;22(1):e48-e53. doi: 10.1016/j.surge.2023.10.002.
24. Ragazzi M, Torricelli F, Donati B, Ciarrocchi A, de Biase D, Tallini G, et al. Coexisting well-differentiated and anaplastic thyroid carcinoma in the same primary resection specimen: immunophe-

Огляди

- notypic and genetic comparison of the two components in a consecutive series of 13 cases and a review of the literature. *Virchows Arch.* 2021 Feb;478(2):265-81. doi: 10.1007/s00428-020-02891-9.
25. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1054-67. doi: 10.1056/NEJMr1501993.
 26. Agarwal S, Jung CK, Gaddam P, Hirokawa M, Higashiyama T, Hang JF, et al. PD-L1 Expression and its modulating factors in anaplastic thyroid carcinoma: a multi-institutional study. *Am J Surg Pathol.* 2024 Oct 1;48(10):1233-44. doi: 10.1097/PAS.0000000000002284.
 27. Du Y, Zhang S, Zhang G, Hu J, Zhao L, Xiong Y, et al. Mutational profiling of Chinese patients with thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 3;14:1156999. doi: 10.3389/fendo.2023.1156999.
 28. Dierks C, Seufert J, Aumann K, Ruf J, Klein C, Kiefer S, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2021 Jul;31(7):1076-85. doi: 10.1089/thy.2020.0322.
 29. Máximo V, Melo M, Sobrinho-Simões M, Soares P, Da Cruz Paula A. Genomic profiling of lymph node and distant metastases from papillary and poorly differentiated thyroid carcinomas. *Endocrine.* 2024 Nov;86(2):505-9. doi: 10.1007/s12020-024-03968-0.
 30. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Apr;22(2):121-6. doi: 10.1097/MOO.0000000000000037.
 31. Limberg J, Egan CE, Gray KD, Singh M, Loewenstein Z, Yang Y, et al. Activation of the JAK/STAT pathway leads to BRAF inhibitor resistance in BRAFV600E positive thyroid carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2023 May 1;21(5):397-410. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0832.
 32. Xu B, Ghossein R. Genomic landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2016 Sep;27(3):205-12. doi: 10.1007/s12022-016-9445-4.
 33. Ramírez-Moya J, Wert-Lamas L, Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene.* 2018 Jun;37(25):3369-83. doi: 10.1038/s41388-017-0088-9.
 34. Gerber TS, Schad A, Hartmann N, Springer E, Zechner U, Musholt TJ. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2018 Jan;7(1):47-55. doi: 10.1530/EC-17-0290.
 35. Duan H, Li Y, Hu P, Gao J, Ying J, Xu W, et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. *Histopathology.* 2019 Dec;75(6):890-9. doi: 10.1111/his.13942.
 36. Yoo SK, Song YS, Lee EK, Hwang J, Kim HH, Jung G, et al. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. *Nat Commun.* 2019 Jun 24;10(1):2764. doi: 10.1038/s41467-019-10680-5.
 37. Pita JM, Raspé E, Coulonval K, Decaussin-Petrucci M, Tarabichi M, Dom G, et al. CDK4 phosphorylation status and rational use for combining CDK4/6 and BRAF/MEK inhibition in advanced thyroid carcinomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 26;14:1247542. doi: 10.3389/fendo.2023.1247542.
 38. Bandargal S, Rajab M, Forest VI, Pusztaszeri MP, Hier MP, da Silva SD, Payne RJ. Characteristics of PTEN Mutation in Thyroid Tumours: A Retrospective Chart Review. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 3;15(5):1575. doi: 10.3390/cancers15051575.
 39. Leandro-García LJ, Landa I. Mechanistic Insights of Thyroid Cancer Progression. *Endocrinology.* 2023 Aug 1;164(9):bqad118. doi: 10.1210/endo/bqad118.
 40. Song YS, Yoo SK, Kim HH, Jung G, Oh AR, Cha JY, et al. Interaction of BRAF-induced ETS factors with mutant TERT promoter in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2019 Jun;26(6):629-41. doi: 10.1530/ERC-17-0562.
 41. Thornton CEM, Hao J, Tamarapu PP, Landa I. Multiple ETS factors participate in the transcriptional control of TERT mutant promoter in thyroid cancers. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 12;14(2):357. doi: 10.3390/cancers14020357.
 42. Yang J, Gong Y, Yan S, Chen H, Qin S, Gong R. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2020 Jan;67(1):44-57. doi: 10.1007/s12020-019-02117-2.
 43. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 2018 May;18(5):309-24. doi: 10.1038/nri.2017.142.
 44. Pan Z, Chen J, Xu T, Cai A, Han B, Li Y, et al. VSIG4+ tumor-associated macrophages mediate neutrophil infiltration and impair antigen-specific immunity in aggressive cancers through epigenetic regulation of SPP1. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025 Feb 7;44(1):45. doi: 10.1186/s13046-025-03303-z.
 45. Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):202-08. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3288.
 46. Condello V, Juhlin CC. MicroRNA regulator gene mutations in thyroid follicular nodular disease and thyroid cancer: does it all come down to timing? *Eur Thyroid J.* 2024 Dec 19;13(6):e240298. doi: 10.1530/ETJ-24-0298.
 47. Abdulghani J, Gokare P, Gallant JN, Dicker D, Whitcomb T, Cooper T, et al. Sorafenib and Quinacrine Target Anti-Apoptotic Protein MCL1: A Poor Prognostic Marker in Anaplastic Thyroid Cancer (ATC). *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 15;22(24):6192-203. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2792.
 48. Yoo SK, Song YS, Park YJ, Seo JS. Recent improvements in genomic and transcriptomic understanding of anaplastic and poorly differentiated thyroid cancers. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Mar;35(1):44-54. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.44.
 49. Nikitski AV, Rominski SL, Condello V, Kaya C, Wankhede M, Panebianco F, et al. Mouse model of thyroid cancer progression and dedifferentiation driven by STRN-ALK expression and loss of p53: evidence for the existence of two types of poorly differentiated carcinoma. *Thyroid.* 2019 Oct;29(10):1425-37. doi: 10.1089/thy.2019.0284.
 50. Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, Kaya C, Yip L, Condello V, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocr Relat Cancer.* 2019 Nov;26(11):803-14. doi: 10.1530/ERC-19-0325.
 51. Ogasawara S, Maesawa C, Yamamoto M, Akiyama Y, Wada K, Fujisawa K, et al. Disruption of cell-type-specific methylation at the Masp1 gene promoter is frequently involved in undifferentiated thyroid cancers. *Oncogene.* 2004 Feb 5;23(5):1117-24. doi: 10.1038/sj.onc.1207211.
 52. Boufraqueh M, Klubo-Gwiezdzinska J, Kebebew E. MicroRNAs in the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct;30(5):603-19. doi: 10.1016/j.beem.2016.10.001.
 53. Zhang R, Hardin H, Huang W, Chen J, Asiola S, Righi A, et al. MALAT1 long non-coding rna expression in thyroid tissues: analysis by *in situ* hybridization and real-time PCR. *Endocr Pathol.* 2017 Mar;28(1):7-12. doi: 10.1007/s12022-016-9453-4.
 54. Ghafouri-Fard S, Shirvani-Farsani Z, Taheri M. The role of microRNAs in the pathogenesis of thyroid cancer. *Noncoding RNA Res.* 2020 Jun 20;5(3):88-98. doi: 10.1016/j.ncrna.2020.06.001.
 55. Dettmer MS, Perren A, Moch H, Komminoth P, Nikiforov YE, Nikiforova MN. MicroRNA profile of poorly differentiated thyroid carcinomas: new diagnostic and prognostic insights. *J Mol Endocrinol.* 2014 Mar 6;52(2):181-9. doi: 10.1530/JME-13-0266.
 56. Tang Y, Meng X, Yu X, Shang H, Chen S, Liao L, Dong J. Inhibition of microRNA-875-5p promotes radioiodine uptake in poorly differentiated thyroid carcinoma cells by upregulating sodium-iodide symporter. *J Endocrinol Invest.* 2020 Apr;43(4):439-50. doi: 10.1007/s40618-019-01125-3.
 57. Klempner SJ, Fabrizio D, Bane S, Reinhart M, Peoples T, Ali SM, et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors: a review of current evidence. *Oncologist.* 2020 Jan;25(1):e147-59. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0244.
 58. Jiang P, Gu S, Pan D, Fu J, Sahu A, Hu X, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1550-8. doi: 10.1038/s41591-018-0136-1.

59. Shin E, Koo JS. Cell Component and function of tumor microenvironment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 20;23(20):12578. doi: 10.3390/ijms232012578.
60. Minna E, Brich S, Todroerti K, Pilotti S, Collini P, Bonaldi E, et al. Cancer associated fibroblasts and senescent thyroid cells in the invasive front of thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Jan 1;12(1):112. doi: 10.3390/cancers12010112.
61. Orlando G, Capella G, Vocino Trucco G, Vissio E, Metovic J, Maletta F, et al. Prognostic impact of fibrosclerotic changes in non-papillary, non-anaplastic, follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Virchows Arch.* 2025 Jan 23. doi: 10.1007/s00428-025-04028-2.
62. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Mar;18(3):197-218. doi: 10.1038/s41573-018-0007-y.
63. Benson P, Abdel-Rahman O. Exploring the role of immunotherapy in the management of follicular cell-derived thyroid cancer. *Immunotherapy.* 2025 Jan;17(1):47-55. doi: 10.1080/1750743X.2025.2455922.
64. Giannini R, Moretti S, Ugolini C, Macerola E, Menicali E, Nucci N, et al. Immune profiling of thyroid carcinomas suggests the existence of two major phenotypes: an ATC-like and a PDC-like. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug 1;104(8):3557-75. doi: 10.1210/jc.2018-01167.
65. Huang Y, Ling J, Chang A, Ye H, Zhao H, Zhuo X. Identification of an immune-related key gene, PPARGC1A, in the development of anaplastic thyroid carcinoma: in-silico study and in-vitro evaluation. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022 Jun;47(2):150-9. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03182-X.
66. Dong X, Yang Y, Hou J, Chen W, Yuan Q, Xu G, et al. Weighted gene co-expression network reveals driver genes contributing to phenotypes of anaplastic thyroid carcinoma and immune checkpoint identification for therapeutic targets. *Front Oncol.* 2022 Dec 1;12:1018479. doi: 10.3389/fonc.2022.1018479.
67. Metovic J, Vignale C, Annaratone L, Osella-Abate S, Maletta F, Rapa I, et al. The oncogenic variant of poorly differentiated thyroid carcinoma shows a specific immune-related gene expression profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):dgaa655. doi: 10.1210/clinem/dgaa655.
68. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, Sahebkar A. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019 Aug;234(10):16824-37. doi: 10.1002/jcp.28358.
69. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020 Mar 1;10(3):727-42. PMID: 32266087.
70. Luo Y, Yang YC, Shen CK, Ma B, Xu WB, Wang QF, et al. Immune checkpoint protein expression defines the prognosis of advanced thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 27;13:859013. doi: 10.3389/fendo.2022.859013.
71. Cameselle-García S, Abdulkader-Sande S, Sánchez-Ares M, Rodríguez-Carnero G, García-Gómez J, Gude-Sampedro F, et al. PD-L1 expression and immune cells in anaplastic carcinoma and poorly differentiated carcinoma of the human thyroid gland: A retrospective study. *Oncol Lett.* 2021 Jul;22(1):553. doi: 10.3892/ol.2021.12814.
72. Boruah M, Gaddam P, Agarwal S, Mir RA, Gupta R, Sharma MC, et al. PD-L1 expression in rare and aggressive thyroid cancers: A preliminary investigation for a role of immunotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2023 Jan-Mar;19(2):312-20. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1471_22.
73. Cracolici V. No Longer Well-Differentiated: Diagnostic criteria and clinical importance of poorly differentiated/high-grade thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2023 Mar;16(1):45-56. doi: 10.1016/j.path.2022.09.006.
74. Beute JE, Silberzweig AM, Gold BS, Shaari AL, Kapustin DA, Matloob A, et al. Thyroid cancer necrosis not evident on imaging: A cautionary case series on poorly differentiated thyroid carcinoma diagnosed only on final pathology. *Am J Otolaryngol.* 2024 Jan-Feb;45(1):104054. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104054.
75. Moon J, Lee JH, Roh J, Lee DH, Ha EJ. Contrast-enhanced CT-based radiomics for the differentiation of anaplastic or poorly differentiated thyroid carcinoma from differentiated thyroid carcinoma: a pilot study. *Sci Rep.* 2023 Mar 20;13(1):4562. doi: 10.1038/s41598-023-31212-8.
76. Maeda T, Kato H, Ando T, Kawaguchi M, Shibata H, Ogawa T, et al. MRI features of histological subtypes of thyroid cancer in comparison with CT findings: differentiation between anaplastic, poorly differentiated, and papillary thyroid carcinoma. *Jpn J Radiol.* 2025 Feb;43(2):210-18. doi: 10.1007/s11604-024-01660-x.
77. Kim NR, Seok JY, Chung YS, Lee JH, Chung DH. Contribution of cytologic examination to diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2020 Mar;54(2):171-8. doi: 10.4132/jptm.2019.12.03.
78. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in thyroid cytopathology. *Surg Pathol Clin.* 2019 Dec;12(4):865-81. doi: 10.1016/j.path.2019.08.001.
79. Bellini MI, Biffoni M, Patrone R, Borcea MC, Costanzo ML, Garritano T, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: single centre experience and review of the literature. *J Clin Med.* 2021 Nov 12;10(22):5258. doi: 10.3390/jcm10225258.
80. Mohsen M, Hamdy O, Ramadan A, Awany S, Zalata K, Ezat M. Poorly differentiated papillary thyroid carcinoma in a 5-year-old girl: a case report. *Egypt Pediatric Association Gaz.* 2024;72:10. doi: 10.1186/s43054-024-00251-9.
81. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Aug;20(8):925-51. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
82. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J.* 2022 Mar 24;11(2):e220021. doi: 10.1530/ETJ-22-0021.
83. Thompson LDR. High grade differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma versus poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinicopathologic analysis of 41 cases. *Endocr Pathol.* 2023 Jun;34(2):234-46. doi: 10.1007/s12022-023-09770-4.
84. Xu B, Ghossein R. Poorly differentiated thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2020 Sep;37(5):243-7. doi: 10.1053/j.semdp.2020.03.003.
85. Wong KS, Barletta JA. Thyroid tumors you don't want to miss. *Surg Pathol Clin.* 2019 Dec;12(4):901-19. doi: 10.1016/j.path.2019.08.008.
86. Cirello V, Gambale C, Nikitski AV, Masaki C, Roque J, Colombo C. Poorly differentiated thyroid carcinoma: molecular, clinico-pathological hallmarks and therapeutic perspectives. *Panminerva Med.* 2024 Jun;66(2):155-73. doi: 10.23736/S0031-0808.23.05040-1.
87. Oba T, Maeno K, Kiyosawa N, Morikawa H, Amitani M, Chino T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with the proportion of poorly differentiated components in papillary thyroid carcinoma. *J Surg Res.* 2023 Jul;287:47-54. doi: 10.1016/j.jss.2023.01.010.
88. Chen T, Gilfix BM, Rivera J, Sadeghi N, Richardson K, Hier MP, et al. The role of the thyroseq v3 molecular test in the surgical management of thyroid nodules in the Canadian public health care setting. *Thyroid.* 2020 Sep;30(9):1280-7. doi: 10.1089/thy.2019.0539.
89. Ambre S, Sultania M, Biswal S, Mitra S, Sahoo B, Muduly DK, Kar M. Poorly differentiated «insular» thyroid carcinoma with solitary vascular mandibular metastasis – a rare histology and management. *Oral Oncol.* 2022 Jan;124:105416. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105416.
90. Chavhan A, Vagga AA, Gedekar P, Bhoyar A, Agarwal GS. Poorly differentiated thyroid carcinoma in a 19-year-old young female patient: a case report. *Cureus.* 2024 Jul 22;16(7):e65149. doi: 10.7759/cureus.65149.
91. Gubbiotti MA, Andrianus S, Sakhi R, Zhang, Montone K, Jalaly JB, Baloch Z. Does the presence of capsule influence prognosis in poorly differentiated thyroid carcinoma? *Hum Pathol.* 2023 Jun;136:96-104. doi: 10.1016/j.humpath.2023.04.005.
92. Wong KS, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, Cho NL, Nehs MA, et al. Prognostic significance of extent of invasion in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2019 Sep;29(9):1255-61. doi: 10.1089/thy.2019.0263.
93. delaFouchardière C, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, Descotes F, Lopez J, Lifante JC, et al. Predictive factors of outcome in poorly

Огляди

- differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer*. 2018 Mar;92:40-7. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.027.
94. Kersting D, Seifert R, Kessler L, Herrmann K, Theurer S, Brandenburg T, et al. Predictive factors for RAI-refractory disease and short overall survival in PDTC. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 6;13(7):1728. doi: 10.3390/cancers13071728.
 95. Roque J, Nunes Silva T, Regala C, Rodrigues R, Leite V. Outcomes of lenvatinib therapy in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2023 Mar 28;12(2):e230003. doi: 10.1530/ETJ-23-0003.
 96. Thiagarajan S, Yousuf A, Shetty R, Dhar H, Mathur Y, Nair D, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) characteristics and the efficacy of radioactive iodine (RAI) therapy as an adjuvant treatment in a tertiary cancer care center. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;277(6):1807-14. doi: 10.1007/s00405-020-05898-9.
 97. Violetis O, Konstantakou P, Spyroglou A, Xydakis A, Kekis PB, Tseleni S, et al. The long journey towards personalized targeted therapy in poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC): A Case Report and Systematic Review. *J Pers Med*. 2024 Jun 18;14(6):654. doi: 10.3390/jpm14060654.
 98. Grawe F, Cahya A, Fabritius MP, Beyer L, Wenter V, Ruebenthaler J, et al. Course of disease and clinical management of patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 22;13(21):5309. doi: 10.3390/cancers13215309.
 99. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
 100. Aljohani AO, Merdad RH, Alserif AI, Alhemayed LS, Farsi NZ, Alsufyani TA, et al. The impact of thyroid tumor features on lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma patients in head and neck department at KAMC: A retrospective cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Mar 22;64:102217. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102217.
 101. Selvaraj K, Shankar A, Johnson T, M P. An unusual mixed thyroid carcinoma: a surgical and pathological rarity. *Cureus*. 2024 Apr 15;16(4):e58291. doi: 10.7759/cureus.58291.
 102. Vitale G, Pellegrino G, Desiderio E, Barrea L. Radioiodine-refractory thyroid cancer: a complex challenge. *Minerva Med*. 2021 Dec;112(6):686-8. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07845-9.
 103. Sohrabi C, Mathew G, Maria N, Kerwan A, Franchi T, Agha RA. The SCARE 2023 guideline: updating consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int J Surg*. 2023 May 1;109(5):1136-40. doi: 10.1097/JS9.0000000000000373.
 104. Goodsell K, Ermer J, Amjad W, Swisher-McClure S, Wachtel H. External beam radiotherapy for thyroid cancer: Patients, complications, and survival. *Am J Surg*. 2023 Jun;225(6):994-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2023.01.009.
 105. Esmati E, Aleyasin A, Ghalehtaki R, Jafari F, Farhan F, Aghili M, et al. The role of external beam radiation therapy in the management of thyroid carcinomas: A retrospective study in Iran Cancer Institute. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Jan;6(1):e1652. doi: 10.1002/cnr2.1652.
 106. Dudzinski SO, Cabanillas ME, Hamidi S, Marczyk VR, Busaidy NL, Dadu R, et al. Definitive radiotherapy for oligometastatic and oligoprogressive thyroid cancer: a potential strategy for systemic therapy deferral. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Dec 11;23(1):e247072. doi: 10.6004/jnccn.2024.7072.
 107. Lee KK, Morris JC 3rd, Kumar A, Chintakuntlawar AV, Peskey C, Hilger CR, et al. Pemetrexed-carboplatin salvage therapy in advanced thyroid cancers. *Head Neck*. 2025 Mar;47(3):813-21. doi: 10.1002/hed.27940.
 108. Colombo C, Giancola N, Fugazzola L. Personalized treatment for differentiated thyroid cancer: current data and new perspectives. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021 Mar;46(1):62-89. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03342-8.
 109. Buffet C, Wassermann J, Hecht F, Leenhardt L, Dupuy C, Groussin L, Lussey-Lepoutre C. Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2020 May;27(5):R113-32. doi: 10.1530/ERC-19-0491.
 110. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:213-21. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.013.
 111. Hamidi S, Boucher A, Lemieux B, Rondeau G, Lebœuf R, Ste-Marie LG, et al. Lenvatinib therapy for advanced thyroid cancer: real-life data on safety, efficacy, and some rare side effects. *J Endocr Soc*. 2022 Mar 23;6(6):bvac048. doi: 10.1210/endo/bvac048.
 112. Lin CY, Chang JS, Huang SM, Hung CJ, Hung CL, Chang CT, et al. Experience of sorafenib treatment in differentiated thyroid cancer from Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2021 Jan;120(1 Pt 1):189-95. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.021.
 113. Kim M, Jin M, Jeon MJ, Kim EY, Shin DY, Lim DJ, et al. Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid*. 2023 Jan;33(1):91-9. doi: 10.1089/thy.2022.0054.
 114. Califano I, Randolph G, Pitoia F. Transforming thyroid cancer management: the impact of neoadjuvant therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2025 Mar 8;32(4):e240185. doi: 10.1530/ERC-24-0185.
 115. Zund S, Califano I, Carrizo F, Quilidrian S. Neoadjuvant lenvatinib in a patient with invasive poorly differentiated thyroid cancer. *Ecancermedicalscience*. 2025 Apr 25;19:1902. doi: 10.3332/ecancer.2025.1902.
 116. Pitoia F, Abelleira E, Román-González A, Danilovic DLS, Schefel RS, Maia AL, et al. Neoadjuvant treatment of locally advanced thyroid cancer: a preliminary Latin American experience. *Thyroid*. 2024 Jul;34(7):949-52. doi: 10.1089/thy.2024.0090.
 117. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1;40(6):1573-604. doi: 10.1210/er.2019-00007.
 118. Sukrithan V, Kim L, Sipos JA, Goyal A, Zhou Y, Addison D, et al. Coronary artery and peripheral vascular disease in a patient with poorly differentiated thyroid cancer treated with the tyrosine kinase inhibitor lenvatinib. *Case Rep Endocrinol*. 2023 Oct 31;2023:8841696. doi: 10.1155/2023/8841696.
 119. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1126-38. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6.
 120. Elghawry O, Barsouk A, Xu J, Chen S, Cohen RB, Sun L. Real world outcomes of cabozantinib therapy in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2024 Nov 20;13(6):e240225. doi: 10.1530/ETJ-24-0225.
 121. Peng X, Lei J, Li Z, Zhang K. Case report: Visibly curative effect of dabrafenib and trametinib on advanced thyroid carcinoma in 2 patients. *Front Oncol*. 2023 Jan 5;12:1099268. doi: 10.3389/fonc.2022.1099268.
 122. Lebouilleux S, Dupuy C, Lacroix L, Attard M, Grimaldi S, Corre R, et al. Redifferentiation of a BRAFV600E-mutated poorly differentiated thyroid cancer patient with dabrafenib and trametinib treatment. *Thyroid*. 2019 May;29(5):735-42. doi: 10.1089/thy.2018.0457.
 123. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyan V, Grewal RK, Larson SM, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1417-28. doi: 10.1210/je.2018-01478.
 124. Capdevila J, Awada A, Führer-Sakel D, Lebouilleux S, Pauwels P. Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. *Cancer Treat Rev*. 2022 May;106:102380. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102380.
 125. Barsouk A, Elghawry O, Stone S, Singh A. Patient with mediastinal carcinoma of unknown primary with RET fusion achieves durable response with RET inhibition. *Anticancer Drugs*. 2024 Aug 1;35(7):653-657. doi: 10.1097/CAD.0000000000001618.
 126. Groussin L, Theodon H, Bessière L, Bricaire L, Bonnet-Serrano F, Cochand-Priollet B, et al. Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer. *Thyroid*. 2022 May;32(5):594-8. doi: 10.1089/thy.2021.0524.
 127. Marczyk VR, Fazeli S, Dadu R, Busaidy NL, Iyer P, Hu MI, et al. NTRK fusion-positive thyroid carcinoma: from diagnosis to

- targeted therapy. *JCO Precis Oncol.* 2025 Jan;9:e2400321. doi: 10.1200/PO.24.00321.
128. Damásio I, Simões-Pereira J, Donato S, Horta M, Cavaco BM, Rito M, et al. Entrectinib in the neoadjuvant setting of anaplastic thyroid cancer: a case report. *Eur Thyroid J.* 2022 Dec 22;12(1):e220179. doi: 10.1530/ETJ-22-0179.
 129. Song E, Song KM, Kim WG, Choi CM. Development of tracheo-esophageal fistula after the use of sorafenib in locally advanced papillary thyroid carcinoma: a case report. *Int J Thyroidol* 2016 Nov; 9(2):210-4 <https://doi.org/10.11106/ijt.2016.9.2.210>.
 130. Valerio L, Giani C, Agate L, Molinaro E, Viola D, Bottici V, et al. Prevalence and risk factors of developing fistula or organ perforation in patients treated with lenvatinib for radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2021 Jul;10(5):399-407. doi: 10.1159/000514182.
 131. Wächter S, Bartsch DK, Knorrenschild JR, Pehl A, Eilsberger F, Pfestroff A, et al. Mutation-based, neoadjuvant treatment for advanced anaplastic thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Aug 25;16:1619875. doi: 10.3389/fendo.2025.1619875.
 132. Kanbayashi Y, Kaneko Y, Kobayashi M, Wakabayashi H, Shimizu T, Uchida M. Evaluation of lung adverse events associated with lenvatinib: a post-marketing surveillance study. *In Vivo.* 2025 Jan-Feb;39(1):346-52. doi: 10.21873/in vivo.13834.
 133. Katoh H, Okamoto R, Ozawa Y, Tokito T, Kikuchi M, Sangai T. Lenvatinib as an urgent initial therapy in thyroid cancer with remarkable laryngotracheal invasion. *Eur Thyroid J.* 2025 Sep 18:ETJ-25-0212. doi: 10.1530/ETJ-25-0212.
 134. Song P, Pan G, Zhang Y, Ni Y, Wang Q, Shi J, et al. Prospects and challenges of immunotherapy for thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2025 Mar;31(3):373-9. doi: 10.1016/j.eprac.2024.11.012.
 135. Ragusa F, Ferrari SM, Elia G, Paparo SR, Balestri E, Botrini C, et al. Combination strategies involving immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase or braf inhibitors in aggressive thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 May 20;23(10):5731. doi: 10.3390/ijms23105731.
 136. Rosenbaum MW, Gigliotti BJ, Pai SI, Parangi S, Wachtel H, Mino-Kenudson M, et al. PD-L1 and IDO1 are expressed in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2018 Mar;29(1):59-67. doi: 10.1007/s12022-018-9514-y.
 137. Hatashima A, Archambeau B, Armbruster H, Xu M, Shah M, Konda B, et al. An evaluation of clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors for patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2022 Aug;32(8):926-36. doi: 10.1089/thy.2022.0073.
 138. Oh Y, Park JH, Djunadi TA, Shah Z, Chung LI, Chae YK. Deep response to a combination of mTOR inhibitor temsirolimus and dual immunotherapy of nivolumab/ipilimumab in poorly differentiated thyroid carcinoma with PTEN mutation: a case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 31;15:1304188. doi: 10.3389/fendo.2024.1304188.
 139. Shibutani Y, Kawanobe A, Suzuki S, Imaoka T, Tajiri K. Effects of immune checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction on cardiac troponin levels. *J Immunother.* 2025 Jun 1;48(5):183-8. doi: 10.1097/CJI.0000000000000555.
 140. Pan R, Zhao J, Yao J, Gao Y, Liao L. Selenomethionine suppress the progression of poorly differentiated thyroid cancer via LncRNA NONMMUT014201/miR-6963-5p/Srprb pathway. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2024;27(16):2419-32. doi: 10.2174/0113862073286006231228070738.
 141. Xin J, Song M, Liu X, Zou H, Wang J, Xiao L, et al. A new strategy of using low-dose caffeic acid carbon nanodots for high resistance to poorly differentiated human papillary thyroid cancer. *J Nanobiotech.* 2024 Sep;22:571. doi: 10.1186/s12951-024-02792-y.
 142. Kim JY, Myung JK, Kim S, Tae K, Choi YY, Lee SJ. Prognosis of poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024 Aug;39(4):590-602. doi: 10.3803/EnM.2024.1927.
 143. Zhang K, Wang X, Wei T, Li Z, Zhu J, Chen YW. Comparative study between poorly differentiated thyroid cancer and anaplastic thyroid cancer: real-world pathological distribution, death attribution, and prognostic factor estimation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 13;15:1347362. doi: 10.3389/fendo.2024.1347362.
 144. Yang X, Wen Y, Liu S, Duan L, Liu T, Tong Z, et al. LCDR regulates the integrity of lysosomal membrane by hnRNP K-stabilized LAPTM5 transcript and promotes cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Feb 1;119(5):e2110428119. doi: 10.1073/pnas.2110428119.
 145. Huang D, Zhang J, Zheng X, Gao M. Predictive value of hematologic parameters and clinicopathological features of poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2024 Aug 6;409(1):241. doi: 10.1007/s00423-024-03431-8.
 146. Radi S, Filimon S, Tamilia M. MON-502 clinical-pathological and molecular prognostic markers in aggressive and poorly differentiated thyroid cancers; a tertiary-center experience. *J Endocr Soc.* 2020 May 8;4(Suppl 1):MON-502. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.889.
 147. Bichoo RA, Mishra A, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Agarwal G, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma and poorly differentiated area in differentiated thyroid carcinoma: is there any difference? *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Feb;404(1):45-53. doi: 10.1007/s00423-019-01753-6.

Список скорочень

- АК** – анапластична карцинома
ІТК – інгібітори тирозинкіназ
НДК – низькодиференційована карцинома
ПК – папілярна карцинома
РІТ – радіойодтерапія
ФК – фолікулярна карцинома
ЩЗ – щитоподібна залоза

Poorly differentiated thyroid cancer: molecular signatures, classification, diagnosis, clinical characteristics, treatment, prognosis

**B.B. Guda, A.V. Tymkiv, M.V. Ostafiichuk,
 I.I. Komisarenko, I.V. Hamezardashvili,
 O.O. Yukhymchuk**

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

Abstract. Poorly differentiated thyroid cancer is an invasive and aggressive malignant tumor that histologically has a solid, trabecular, or islet-like (or a combination thereof) growth pattern. More often, they arise as a result of cell dedifferentiation of well-differentiated thyroid carcinomas, which lose their typical features and acquire intermediate characteristics between well-differentiated and anaplastic carcinoma. Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) was first described in 1907, but it still remains a significant problem for clinicians due to the difficulties associated with the diagnostic process, the need for complex thyroidectomy, high recurrence rate (despite appropriate treatment), and significant mortality. This is why it was important to recognize PDTC as a separate type of malignant tumor, both from an oncological and clinical point of view, but this only happened in 2004. In 2006, the so-called «the Turin criteria» were published, establishing modern histological features by which PDTC is diagnosed. The literature on PDTC contains conflicting data regarding variable mutational signatures, clinical outcomes, and prognostic factors. Despite extensive research efforts,

Огляди

PDC of the thyroid gland still remains clinically and pathologically complex. Consequently, there is a lack of consensus among clinicians on the criteria for defining PDTC and its treatment, given its low incidence and the difficulty in standardizing diagnostic criteria. These limitations also hinder the comparison of therapeutic modalities, results of recent and previous studies, which are insufficient in number, and in some cases often include different histological types of thyroid tumors, which affects the determination of treatment strategy. There are no clinical signs that allow for an accurate diagnosis of PDTC; only morphological examination methods, and in recent years, immunohistochemical and, to a certain extent, molecular genetic technologies have become increasingly common. Recent advances in the diagnosis of thyroid tumors have also enriched therapeutic options and improved the prognosis, including for patients with PDTC. The review provides information on the classification, prevalence, pathogenesis, genomic landscape, diagnosis, and clinical characteristics of PDTC, as well as therapeutic strategies (including targeted therapy) and disease prognosis.

Keywords: poorly differentiated thyroid carcinoma, classification, genomic landscape, diagnostics, treatment, targeted therapy, prognosis.

Для цитування: Гуда ББ, Тимків АВ, Остафійчук МВ, Комісаренко ІІ, Гамезардашвілі ІВ, Юхимчук ОО. Низькодиференційований ракщитоподібної залози: молекулярні сигнатури, класифікація, діагностика, клінічні характеристики, лікування, прогноз. Ендокринологія. 2025;30(4):362-382. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.362.

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

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфаних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Тимків Андрій Васильович, науковий співробітник відділу ендокринних орфаних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0001-9209-6596; Остафійчук Мар'ян Васильович, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ендокринних орфаних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Комісаренко Ігор Ігорьович, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ендокринних орфаних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002 1808-667X; Гамезардашвілі Ірина Валеріївна, молодша наукова співробітниця відділу ендокринних орфаних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Юхимчук Олександра Олегівна, молодша наукова співробітниця відділу ендокринних орфаних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0001-5018-3368.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Тимків А.В., Оста-

фійчук М.В., Комісаренко І.І., Гамезардашвілі І.В., Юхимчук О.О. – збір даних літератури, підготовка й оформлення статті.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 10.11.2025 р.; перероблена 24.11.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

For citation: Guda BB, Tymkiv AV, Ostafiichuk MV, Komisarenko II, Hamezardashvili IV, Yukhymchuk OO. Poorly differentiated thyroid cancer: molecular signatures, classification, diagnosis, clinical characteristics, treatment, prognosis. Endokrynologia. 2025;30(4):362-382. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.362.

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

Information about the authors: Guda Bogdan Bogdanovich, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Tymkiv Andrii Vasylovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-9209-6596; Ostafiichuk Mar'ian Vasylovych, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Komisarenko Ihor Ihorjovych, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: ORCID: 0000-0002-1808-667X; Hamezardashvili Iryna Valeriivna, Junior Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Yukhymchuk Oleksandra Olehivna, Junior Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-5018-3368.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Tymkiv A.V., Ostafiichuk M.V., Komisarenko I.I., Hamezardashvili I.V., Yukhymchuk O.O. – collection of literature data, preparation and design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, pre- and postoperative management of combined thyroid pathology in Ukrainian residents during wartime.» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0123U100762).

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

Article: received November 10, 2025; revised November 24, 2025; accepted November 25, 2025; published Desember 30, 2025.

Підсумки, досягнення, перспективи (до 60-річчя ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»)

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
В.Л. Орленко

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

У 2025 році виповнилось 60 років з часу заснування державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (з 1965 року – Київський науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин Міністерства охорони здоров'я УРСР, з 1992 року – Український НДІ ендокринології та обміну речовин МОЗ України, з 1993 року – Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, з 2011 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»).

Інститут створено завдяки невичерпній енергії та організаторському таланту видатного вченого – патофізіолога-ендокринолога, академіка НАН УРСР Василя Павловича Комісаренка, якому вдалося об'єднати в одному науковому закладі експериментально-теоретичні та клінічні наукові підрозділи з метою впровадження в

практичну медичну діяльність найвагоміших наукових результатів.

Центральним завданням лабораторії патофізіології ендокринної системи під керівництвом В.П. Комісаренка на багато років стало вивчення біосинтезу, секреції, транспортування і метаболізму кортикостероїдів за умов норми та патології, пошуки специфічних інгібіторів функції кори надниркових залоз для лікування хвороби Іценка-Кушинга, раку кори надниркових залоз із метастазами, а також для моделювання гіпоадrenокортицизму нехірургічними методами. З десятків синтезованих і досліджених в Інституті в експериментальних умовах речовин був відібраний о,р'-дихлордифенилдіхлоретан (о,р'-ДДД), на основі якого було створено лікувальний засіб – хлодитан. У цій роботі брали участь співробітники лабораторій органічного синтезу і хімреактивів, патоморфології, експериментальної фармакотерапії, гормональної

Актуальна інформація

регуляції кровотворення, імунохімії гормонів. У лабораторії патофізіології ендокринної системи було з'ясовано, що о,п'-ДДД гальмує активність низки ферментів біосинтезу кортикостероїдів та їх секрецію, порушує фундаментальні біохімічні реакції та функцію мітохондріальних мембран у корі наднирників, що й зумовлює його адренотропну дію. Клінічні випробування, проведені в Києві, Харкові, довели його високу ефективність. Цей препарат і досі залишається найбільш ефективним засобом медикаментозної терапії раку кори надниркових залоз. Чимало досліджень в колишньому СРСР було виконано на експериментальній моделі гіпоадренотропізму, викликаного хлоридом. За цю комплексну роботу В.П. Комісаренко з групою співробітників Інституту в 1976 році були відзначені Державною премією УРСР.

Вивчення синтезу, обміну й механізму дії гормонів дозволяє докорінно змінити теперішні уявлення про регуляцію функції залоз внутрішньої секреції та участь гормонів в інтеграції обміну речовин.

Одним із надзвичайно важливих і перспективних проблем фундаментальної ендокринології, зокрема біохімії гормонів, є проблема перенесення й реалізації сигналів регуляторів та модуляторів кори надниркових залоз людини й тварин, які відіграють визначальну роль у регуляції функції ендокринних залоз. Молекулярно-біологічний підхід визначає наукову новизну та актуальність цього наукового напрямку, який спрямовано на встановлення основних етапів внутрішньоклітинного перенесення сигналів низки регуляторів адренотропної функції.

Важливим показником практичного значення цього напрямку є дизайн фармакологічних засобів, здатних активно пригнічувати в змінених клітинах сигнальні мережі через блокування передачі сигналу в окремих її ланках. Терапевтичний вплив таких агентів дозволяє регулювати фізіологію клітини в обхід генетичних змін, які призвели до розвитку тих чи інших патологічних станів.

Тривалий час регуляція активності кори надниркових залоз зводилась до її стимуляції кортикотропіном та ангіотензином II. Пріоритетні результати, отримані при дослідженні внутрішньоклітинних шляхів реалізації дії гормонів показали, що іони калію, пролактин та естрогени також мають велике значення за умов норми

та патології. Основну роль у реалізації дії цих агоністів мають протеїнкінази різних типів, які здійснюють фосфорилування білків (протеїнкіназа А, С, мітоген-активовані протеїнкінази). Важливе значення в трансдукції регуляторних сигналів відіграє розгалужена система ядерних транскрипційних чинників. Аналіз ролі рецепції агоністів і месенджерування їхніх сигналів у клітині виявляє надзвичайно велике значення цих процесів у регуляції діяльності кори надниркових залоз за умов норми та патології.

Заслужують на увагу результати досліджень щодо біологічної активності N-ацилетаноламінів (NAE) – мінорних ліпідів, які з'являються в пошкоджених тканинах. Вперше показано можливість участі NAE в регуляції функції кори надниркових залоз, зокрема, стимуляцію утилізації холестеролу в процесі біосинтезу альдостерону та кортикостерону, участь ацильованих етаноламінів у процесах апоптозу. Таким чином, NAE можуть бути однією з ланок регуляції захисних сил організму, сприяючи захисту організму від стресу.

Крім серин/треонінових протеїнкіназ, до яких відносяться протеїнкінази А і С, широко представлені в клітинах рецепторні та цитоплазматичні фосфотирозинові протеїнкінази. Наразі активно обговорюються факти щодо фенотипічного зв'язку експресії рецепторної RET тирозинкінази (РТК) в клітині зі злоякісною трансформацією і метастатичним потенціалом тканини. Отримані молекулярно-біологічні дані свідчать про вірогідні зміни в експресії мРНК РТК між умовно нормальною та пухлинною тканинами в карциномах кори надниркових залоз. Експресія РТК у злоякісних пухлинах є найбільш вираженою і відрізняється від експресії РТК у доброякісних пухлинах надниркових залоз. Визначення експресії РТК за допомогою зворотної транскрипції – полімеразної ланцюгової реакції може вважатись методом диференційної діагностики злоякісності пухлин надниркових залоз. Використання цього методу може бути перспективним для діагностики карцином адренотропної тканини. Крім того, інгібітори тирозинкіназ нині розглядаються як дуже перспективні канцеростатичні препарати.

Пріоритетним завданням сучасної вітчизняної ендокринології залишається дослідження ролі запрограмованої загибелі клітин – апоптозу – у патогенезі злоякісних новоутворень ендокринної системи.

кринних залоз. Порушення молекулярної регуляції апоптозу є інтегральним компонентом багатостадійного процесу канцерогенезу. Після аварії на ЧАЕС виникло питання щодо з'ясування молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку ЩЗ, захворюваність на який різко зросла в Україні. За участі фахівців Інституту виявлена експресія різних онкогенів (*RET*, *MET*, *p53*, *NM23*) як у самих пухлинах, так і в метастатично уражених лімфовузлах, що вказує на причетність цих онкогенів до розвитку високоінвазивних дитячих тиреоїдних папілярних карцином. Так за наявності *RET/PTC* транслокацій і *BRAF* мутацій було з'ясовано, що вони пов'язані з віком пацієнтів і структурними особливостями папілярної карциноми. На першому етапі збільшення захворюваності на тиреоїдний рак (1990-1995 рр.), тобто за умов короткого латентного періоду, серед дітей і підлітків значно переважали папілярні карциноми солідної та солідно-фолікулярної будови з ознаками агресивної біологічної поведінки, в яких були характерніші *RET/PTC3* транслокації та відсутні *BRAF* мутації. Зі збільшенням латентного періоду та віку оперованих пацієнтів відбулися суттєві зміни в будові папілярних карцином із перевагою пухлин типового папілярного і змішаного варіантів за наявності папілярного компонента, що відзеркалювало відповідні зміни молекулярно-генетичних механізмів: знизився відсоток випадків із *RET/PTC3* транслокаціями, підвищився відсоток випадків із *RET/PTC1* транслокаціями. Якщо враховувати, що діти та підлітки на час Чорнобильської катастрофи на сьогодні за віком мають 27-46 років, то надалі варто очікувати на суттєве збільшення випадків папілярної карциноми з наявністю *BRAF* мутацій.

Одним із найважливіших завдань, що стоять перед клінічною ендокринологією є пошук і впровадження в практику нових, високоефективних сполук для лікування пухлин ендокринних залоз. Тривають інтенсивні наукові розробки, що мають на меті підвищити ефективність препаратів для лікування різних видів раку, зменшити клінічно значну концентрацію, знизити токсичність, поліпшити спосіб доставлення в організм та віднайти найефективніші комбінації з іншими канцеростатичними засобами. Щодо розробки нових підходів до лікування анапластичного раку ЩЗ, перспективними є дослідження із застосуванням таксанів, інгібіторів

клітинного циклу, ядерних факторів транскрипції, зокрема фактора NFκB. Показано, що клітини фолікулярного, а особливо анапластичного раку ЩЗ є чутливими до таксанів, крім того, таксани впливають тільки на пухлинні клітини, не ушкоджуючи нормальні.

Відділом ендокринології репродукції та адаптації створюється лікарський засіб на основі оригінального нанокомпозитного препарату рекомбінантного цитокіну ЕМАР-II для лікування гормонзалежного раку простати та, ймовірно, інших злоякісних пухлин. Досліджується роль гормонів і цитокінів у прогресуванні андрогензалежного раку передміхурової залози. Доведено вплив, отриманого в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України, рекомбінантного цитокіну ЕМАР-II – поліпептиду, що активує ендотелій та моноцити, на ріст і властивості раку простати людини, трансплантованого тваринам. Виявлено його деструктивний вплив на ракові клітини, проапоптична та прозапальна дія в ксенографтах. Ймовірно, що продовженням цієї роботи стане створення нового засобу лікування раку простати. У 2014 р. авторів цих досліджень відзначено премією ім. академіка В.П. Комісаренка НАН України.

Проблема відновлення функцій залоз внутрішньої секреції є однією з найактуальніших, оскільки застосування природних або синтетичних гормональних препаратів не завжди адекватно забезпечує гомеостаз у хворих із різними формами ендокринної патології. Одним із важливих напрямів патофізіологічних досліджень є експериментальна терапія ендокринопатій методом трансплантації ендокринних органів, тканин і клітин. Останнім часом в Інституті опрацьовано технологію приготування трансплантатів клітин прищитоподібних залоз в альгінатних мікросферах, які створюють імунологічний бар'єр між трансплантатом та організмом реципієнта за можливості необмеженої дифузії гормонів, поживних речовин, кисню, месенджерів і метаболітів. На тваринах з експериментальною паратиреоїдною недостатністю доведено можливість їхнього застосування для компенсації гіпокальціємії та гормонального гомеостазу, морфологічні ознаки інкапсульованої тканини зберігаються протягом тривалого часу після трансплантації. Додаткові експериментальні передклінічні дослідження з вивчення ефективності та безпечності трансплантації

Актуальна інформація

мікроінкапсульованих (у стерильний альгінат для клінічного застосування) прищитоподібної залози людини експериментальним тваринам та оформлення дозвільних документів дозволять розпочати першу фазу клінічних досліджень.

В останні роки встановлено, що механізм дії гормонів різної хімічної будови має низку спільних універсальних рис, багато процесів реалізації їх внутрішньоклітинних ефектів збігаються. Схема регуляції функції для більшості залоз значно доповнена, дослідження свідчать про участь чинників найрізноманітнішої природи (модуляторів білкової та небілкової природи, нейротрансмітерів, факторів росту, цитокінів та ін.) у регуляції синтезу й секреції гормонів, клітинній сигналізації. У цьому плані дослідження на ендокринних клітинах здаються найперспективнішими, оскільки висока спеціалізація функції залоз дозволяє коректніше, ніж для не збуджуваних клітин, простежити якісні та кількісні аспекти поєднання регуляторних впливів і відповіді.

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу (ЦД1) є хронічним захворюванням, за якого вибірково та незворотно зруйновані β -клітини острівців Лангерганса підшлункової залози, які виробляють інсулін. Сучасні дослідження з терапії ЦД спрямовані на пошук засобів, дія яких максимально наближена до фізіологічних умов динаміки секреції інсуліну, серед яких і генна терапія. На сьогодні деякі надії щодо лікування ЦД пов'язують із вдосконаленням методів трансплантації бета-клітин підшлункової залози, отриманих шляхом скерованого диференціювання стовбурових клітин, та генною терапією ЦД. За останнім напрямом розпочате та активно продовжується співпраця фахівців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з Інститутом молекулярної біології та генетики НАН України. За допомогою технології генної терапії можна здійснити радикальне лікування ЦД завдяки введенню хворому гена інсуліну людини в складі такої молекулярної конструкції, яка забезпечить його реалізацію в неспецифічних здорових клітинах, що не виробляють ендогенний інсулін. Терапевтичний ефект генетичних конструкцій, що вводяться, досягається додатковим синтезом білків у клітинах внаслідок експресії введеного гена. Застосовувана векторна молекулярна конструкція складається з двох незалежних модулів:

послідовності бактеріальної плазмід, що дозволяє їй реплікуватися в клітинах *Escherichia coli*, і експресійної касети з цільовим повнорозмірним геном препроінсуліну, фланкованої інвертованими термінальними повторами аденоасоційованого вірусу людини. За попередніми експериментальними результатами, отримано регресію захворювання після одноразової генної терапії на моделі стрептозотоцинового діабету в мишей. Отримані дані є підґрунтям для створення технології генотерапевтичної корекції дефіциту інсуліну введенням в організм молекулярної конструкції з функціонально активним геном інсуліну людини.

В експерименті показано, що ефективність трансфекції становить близько 66%. За умов введення діабетичним мишам гена препроінсуліну в піддослідних тварин встановлено суттєве зниження рівня глюкози в крові у 85% тварин, особливо за умови використання 10 мкг плазмідної ДНК. За умов введення діабетичним щурам гена препроінсуліну в піддослідних тварин встановлено зниження рівня глюкози в крові (22,4-13,3 ммоль/л) через 1 тиждень після ін'єкції, яке триває до 5 тижнів.

Отже, отримано результати регресії діабету після одноразової генної терапії на моделі експериментального ЦД1 у мишей та щурів.

Одним з актуальних фундаментальних напрямів є ендокринологія репродуктивної системи. Набули визнання експериментальні дослідження з питань етіології та патогенезу вроджених аномалій статевої поведінки та розладів нейроендокринної регуляції репродуктивної системи. Результати багаторічних досліджень статевої диференціації мозку, синдрому пренатального стресу та ін. дозволили опрацювати основні положення превентивної нейроендокринології і розглядати її як окрему галузь превентивної медицини.

Отримано пріоритетний експериментальний матеріал щодо участі статевих стероїдних гормонів, нейротрансмітерів і деяких нейропептидів, мікроструктурних змін гіпоталамічних ядер у патогенезі порушень статевої диференціації мозку, які зумовлені гормональним дисбалансом, стресуванням материнського організму, негативним впливом деяких лікарських засобів під час вагітності.

В аспекті наукового напрямку «функціональна тератологія» розкрито механізми «про-

грамування» синдрому пренатального стресу та виявлено його нові, раніше невідомі прояви, зокрема, порушення реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренореналічної системи (ГПАС) на гострий стрес, роль кальцієвих іонних каналів. Доведена можливість запобігання цим зрушенням за допомогою блокаторів опіїдних рецепторів, кальцієвих каналів тощо. Виявлено негативні наслідки застосування під час вагітності піддослідних тварин німодипіну та деяких інших лікарських засобів відносно статевої поведінки та ГПАС дорослих нащадків.

Вперше в Інституті створена база із 700 практично здорових дітей з обтяженою спадковістю, родичі першої лінії яких хворіли на ЦД1, і виконанні дослідження імунітету в дітей групи ризику щодо ЦД. Імунологічне обстеження проводили одночасно з визначенням аутоантитіл до антигенів β -клітин: інсуліну, тирозин фосфатази-2, декарбоксилази глютамінової кислоти. Залучення сучасних методів визначення імунологічного фенотипу і цитологічних досліджень імунокомпетентних клітин у дітей групи ризику, родичі першої лінії яких хворіли на ЦД, дозволило встановити особливості порушень клітинного імунітету, виявити діабетасоційовані антитіла до антигенів бета-клітин острівців Лангерганса та відкрити особливу роль моноцитів у запуску аутоімунного процесу. Встановлено, що в дітей, які ще не мають клінічних ознак ЦД, але в крові яких визначаються високі титри двох або трьох діабетасоційованих аутоантитіл, спостерігаються істотні порушення в системі імунітету, зростальні в період, що передуює клінічній маніфестації ЦД. Підвищення кількості та секреторної активності моноцитів у дітей із позитивною реакцією на острівцеві антигени узгоджується з даними про секрецію моноцитами головних цитотоксичних цитокінів – інтерлейкіну-1 й фактора некрозу пухлин-альфа, котрі руйнують бета-клітини через утворення вільних радикалів і оксиду азоту. Отримані результати важко переоцінити в плані розшифровки патогенезу ЦД1.

Так, у дітей, які надалі захворіли ЦД (протягом року після обстеження) відмічено двократне зниження рівня тимуліну в крові й підвищення на 30-40% цитотоксичної активності природних клітин-кілерів. Ці клітини можуть проявляти цитотоксичний ефект проти бета-клітин острівців підшлункової залози як безпосередньо, так і опосередковано через продукцію прозапальних

медіаторів: вільних радикалів, оксиду азоту та цитокінів, що мають прямий токсичний вплив на β -клітини. Отримані дані мають пріоритетний характер і можуть використовуватися як додаткові маркери майбутнього розвитку ЦД.

Також вивчалися питання ожиріння та підвищеної ваги на тлі порушень вуглеводного обміну. Однією з основних молекул, що впливають на довгостроковий енергетичний баланс є лептин, який виділяється білою ЖТ (тобто є адипокіном), він циркулює в концентраціях, пропорційних масі жиру в організмі та діє шляхом стимуляції проопіомеланокортину (proopiomelanocortin, POMC) та інгібування нейропептиду Y, пов'язаного з агуті пептидом нейронів у гіпоталамусі. Секреція лептину стимулюється інсуліном, але на нього не впливає безпосередньо саме споживання їжі.

З метою поглиблення розуміння патогенезу ожиріння, порушення вуглеводного обміну та їх ускладнень було проведено дослідження рівня лептину та вивчені його взаємозв'язки з основними метаболічними показниками в пацієнтів із надлишковою масою тіла на тлі ЦД 2-го типу (ЦД2). Було встановлено вірогідне зниження рівня лептину порівняно з іншими групами. При тривалості ЦД2 менше ніж 10 років на тлі надлишкової маси тіла в умовах компенсації ЦД відмічається гіперлептинемія. Вміст лептину позитивно корелює з ІМТ. Багатьма дослідниками гіперлептинемія пояснюється втратою чутливості гіпоталамічних центрів до лептину з розвитком лептинорезистентності, що супроводжується гіперфагією і підвищенням маси тіла. Водночас зниження рівня лептину може пояснюватись поступовим виснаженням механізмів секреції цього адипокіну, бути одним із факторів порушення харчової поведінки, і як наслідок – декомпенсації ЦД у пацієнтів із надлишковою масою тіла. У пацієнтів з I ступенем ожиріння встановлено позитивну кореляцію лептину з холестерином ліпопротеїдів низької щільності), що дозволяє припустити вплив підвищеного рівня лептину на розвиток дисліпідемії. Максимальний вміст лептину зафіксовано при абдомінальному типі ожиріння.

У міру збільшення ступеня ожиріння відзначається також поступальне зростання інсулінорезистентності. Максимальне значення індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) виявлено за II ступеня ожиріння. Аналогічно змінюється і

Актуальна інформація

вміст інсуліну в сироватці крові. Виявлено прямі позитивні кореляції імунореактивного інсуліну (immunoreactive insulin, IRI) із загальним холестерином, тригліцеридами, холестерином ліпопротеїдів низької щільності, негативні – з холестерином ліпопротеїдів високої щільності. Це свідчить про суттєву роль гіперінсулінемії в розвитку атерогенної дисліпидемії. У групі пацієнтів із ЦД2 з I ступенем ожиріння виявлено негативну кореляцію між рівнями глікемії та холестерином ліпопротеїдів високої щільності. Найвищі показники інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії встановлені при абдомінальному типі ожиріння в жінок із ЦД2, тоді як при глютеофеморальному типі підвищення НОМА-IR та імунореактивного інсуліну не досягло статистичної значущості. Пацієнтам проводили доплерографію брахіоцефальних судин з оцінкою товщини комплексу інтима медіа. У всіх пацієнтів із надлишковою масою тіла та ЦД2 було виявлено вірогідне збільшення товщини комплексу порівняно з групою метаболічно здорових осіб. Показники жирового обміну та комплексу інтима медіа статистично не відрізнялись між собою залежно від ступеня ожиріння. Також у пацієнтів на тлі гіперлептинемії та інсулінорезистентності виявлено зниження 25-ОН-D3. Його мінімальний вміст встановлений при абдомінальному типі ожиріння. Вірогідної різниці в рівні 25-ОН-D3 залежно від типу ожиріння не було. Також не було виявлено суттєвих змін рівня вітаміну D3 залежно від ступеня ожиріння, тривалості та компенсації ЦД. У всіх пацієнтів була виявлена негативна кореляція 25-ОН-D3 та комплексу інтима медіа. Очевидно, можна припустити, що вітамін 25-ОН-D3 грає певну роль у розвитку атеросклеротичного ураження судин.

Важливу роль у забезпеченні енергетичного балансу відіграють інкретини – гормони шлунково-кишкового тракту, які вивільняються у відповідь на приймання їжі та відіграють ключову роль у регуляції постпрандіальної секреції інсуліну та глюкагону підшлунковою залозою. Активна кишково-інсулярна вісь є важливою для підтримки нормальної толерантності до глюкози.

Інкретинові гормони – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид і GLP-1 відіграють свою основну фізіологічну роль у збільшенні секреції інсуліну після їх індукції поживними речовинами з кишківника (ефект інкретину) і

мають адитивний вплив на секрецію інсуліну. У хворих на ЦД2 ефект інкретину знижується попри більш-менш адекватну секрецію глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду і GLP-1.

Кілька інших гормонів, включаючи лептин і грелін і кишкових пептидів, у тому числі РYY, взаємодіють із GLP-1, модулюючи апетит. Було встановлено, що в пацієнтів з ожирінням рівень РYY вірогідно менший, ніж у пацієнтів із нормальною або надлишковою вагою. Також не спостерігалось суттєвої різниці між ступенем ожиріння та рівнем РYY. Показано, що наявність ЦД та тривалість його перебігу суттєво не впливають на цей показник. Також спостерігається обернена пропорційна залежність між показниками інсулінорезистентності та рівнем РYY. Це підтверджують літературні дані, які свідчать, що зниження рівня РYY грає одну з головних ролей в прогресуванні ожиріння в людини. Отже, можна припустити, що РYY бере безпосередню участь в патогенезі ожиріння, однак не має прямого впливу на важкість перебігу хвороби. Водночас у пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння спостерігається значне зниження рівня GLP-1. При цьому на тлі тривалого перебігу ЦД років на тлі зниження GLP-1 визначався дефіцит 25(ОН)D та значне зростання рівня вісцерального жиру, обводу талії (ОТ), підвищення показників резистентності за рівнем індексу НОМА та порушення ліпідного спектра крові у вигляді підвищення рівня загального холестерину та рівня тригліцеридів, та зниження ліпопротеїдів високої щільності.

Клінічні випробування підтвердили вплив на зниження ваги агоністів рецептора GLP-1 у дорослих з ожирінням та ЦД. Блювота, нудота, диспепсія, діарея, запор і біль у животі були поширеними побічними ефектами, пов'язаними з прийманням препаратів GLP-1. Враховуючи досить часті диспептичні явища на тлі приймання препаратів GLP-1, метою нашого дослідження було з'ясувати можливий вплив на зменшення цих проявів додаткового призначення антибактеріального засобу рифаксиміну та пробіотика ентєрожерміна форте – препаратів, які впливають на якісний та кількісний склад мікробіоти кишківника. За результатами дослідження пацієнти основної групи на тлі приймання рифаксиміну та ентєрожерміна форте, мали менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту ніж пацієнти контрольної групи, які вжи-

вали тільки GLP-1. Отже, згідно з отриманими даними можна зробити висновки, що додавання таких лікарських засобів як рифаксимін та ентерожерміна форте на початку лікування GLP-1 у хворих з ожирінням може знизити кількість побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту та покращити якість життя пацієнтів при тривалому лікуванні.

Кишкова мікробіота, згідно з сучасними уявленнями, є фактором, асоційованим із метаболічним синдромом та ожирінням. Спірним залишається питання про первинність порушень їжа, яку вживають особи з ожирінням (надлишок жирів і легкозасвоюваних вуглеводів), призводить до порушень мікрофлори, або порушення мікробіоти супроводжуються метаболічними порушеннями, які збільшують ризики прогресії метаболічного синдрому.

Мікробіота може проявляти вплив на метаболізм господаря через численні механізми, включаючи ліпополісахариди, жирні та жовчні кислоти. Ліпополісахариди зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, зв'язуючись із рецепторами TLR4 кишківника, через прозапальні сигнальні шляхи активують низькодиференційоване запалення, у результаті чого знижується чутливість до інсуліну. Бактерії товстого кишківника піддають ферментації харчові волокна на короткі ланцюги жирних кислот (в основному бутирату, ацетату та пропіонату). Ацетат і пропіонат використовуються як основа для глюконеогенезу і ліпогенезу в печінці, тоді як бутират є важливим енергетичним субстратом для клітин слизової оболонки товстого кишківника. Крім того, коротколанцюгові жирні кислоти, зв'язуючись з рецепторами G-білка імунних клітин, призводять до зниження запалення в ентероендокринних L-клітинах, збільшення секреції GLP1 і PYY, що підвищує чутливість до інсуліну.

Результати дослідження мікробіоти кишківника показали, що в пацієнтів із ожирінням відмічалася менша різноманітність мікробіоти та зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes порівняно з контрольною групою осіб із нормальною масою тіла. Через порушення різноманітності та співвідношення кишкових мікробів стратегія, за допомогою якої вони викликають ожиріння, потребує подальших досліджень.

На сьогодні відомо, що на тлі ожиріння спостерігається підвищена чутливість до певних

інфекцій, яка може бути обумовлена як підвищеною частотою супутніх захворювань, зокрема ЦД2, патології кістково-суглобової системи, серцево-судинних захворювань, порушення функції легень, так і з хронічним низькоградієнтним запальним статусом, який лежить в основі захворювання. Вони, зазвичай, мають помітно важчий перебіг у пацієнтів з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною вагою, про що чітко свідчить поточна пандемія коронавірусної хвороби (COroNaVirus Disease, COVID-19). Клінічні спостереження визначили ожиріння як незалежний фактор ризику госпіталізації, лікування у відділенні інтенсивної терапії та смертності.

Базуючись на даних обстеження та анкетування хворих із постковідним синдромом із метою виявлення факторів ризику виникнення наслідків після COVID-19 проводилась оцінка впливу ожиріння та ЦД за допомогою валідованого Європейського опитувальника оцінки якості життя (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D) із подальшим аналізом. Виявлено зниження показників якості життя в пацієнтів із ЦД2. Пацієнти із ЦД2, який існував до перенесеного COVID-19 мали більше порушень за шкалою «біль/дискомфорт», ніж група контролю. Не доведений зв'язок виникнення тривоги/депресії після перенесеного COVID-19 та наявності порушення вуглеводного обміну. Враховуючи широкий спектр гострих клінічних проявів COVID-19, механізми пост-COVID-19, імовірно, багатофакторні. Досліджено вплив адипокіну RBP-4, що має проатерогенні властивості, на підвищення кардіоваскулярних ризиків та посилення інсулінорезистентності в пацієнтів, які перехворіли COVID-19, із підвищеною масою тіла на тлі порушень вуглеводного обміну. Визначались кореляційні взаємозв'язки між ступенями ожиріння, показниками ліпідного обміну, компенсацією вуглеводного обміну, рівнями вітаміну D3. Не отримано підтверджувальних даних, що перенесений COVID-19 впливав на рівні RBP-4 у пацієнтів із ЦД2 та ожирінням незалежно від його ступеня.

Проаналізовані результати обстеження та лікування в стаціонарі пацієнтів із середнім та тяжким ступенем перебігу COVID-19 залежно від ступеня порушення вуглеводного обміну та наявності ожиріння. Ускладнення перебігу COVID-19 під час стаціонарного лікування зафіксовані у 30,4% пацієнтів. Встановлено, що

Актуальна інформація

частка хворих з ускладненнями протягом лікування в стаціонарі мала пряму кореляційну залежність від рівня HbA1c та ІМТ.

Так, порівняно з групою пацієнтів, що мають значення HbA1c 6,4% і менше, шанси мати ускладнення в пацієнтів зі значенням HbA1c 6,5-7,0% вищі ніж у 2,5 раза, у пацієнтів зі значенням HbA1c 7,1-8,0% вищі ніж у 6,3 раза, а в пацієнтів зі значенням HbA1c 8,1 і більше ніж у 14,6 раза. При значенні ІМТ 25,0-29,9 кг/м² шанси на ускладнення у стаціонарі вищі ніж у 3,4 раза, а при значенні ІМТ 30,0 і більше кг/м² шанси вищі ніж у 11,5 раза, ніж при значенні ІМТ 24,9 і менше. Встановлено, що для чоловіків шанси важкого перебігу COVID-19 вищі ніж у 6,3 раза. Шанси мати ускладнення під час лікування в стаціонарі в пацієнтів без супутньої патології, але з порушенням вуглеводного обміну вищі в 3,9 раза. При наявності супутньої патології та порушення вуглеводного обміну шанси на ускладнення в пацієнтів вищі в 57,6 раза порівняно з групою без супутньої патології та порушення вуглеводного обміну.

Отже, ґрунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що метаболічні порушення є значущим фактором, що негативно впливає на перебіг інфекції COVID-19 і її можливі ускладнення. Особливо небезпечними є наслідки для осіб із вперше виявленим і нелікованим ЦД, надмірною вагою та ожирінням. Контроль рівня HbA1c є важливим фактором для планування рекомендацій щодо лікування кожного конкретного пацієнта під час лікування хворих на COVID-19, оцінки тяжкості та прогнозу перебігу інфекційного процесу. Наявність ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому в пацієнтів, які одужали від COVID-19.

На сьогодні, особлива увага прикута до пацієнтів на ЦД та ожиріння з різними видами коморбідної патології. Наявність у пацієнтів остеоартриту (ОА) та ЦД – одних із найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб – на теперішній час доведена багатьма проспективними дослідженнями. Метаболічні зміни, які супроводжують ЦД, призводять до патології багатьох органів та систем, не виключенням є і структури суглоба. На тлі ЦД страждають усі структури суглоба – хрящ, синовіальна оболонка, периартикулярна сполучна тканина, субхондральна кістка. Але особливо багато супереч-

ливих питань залишається стосовно клінічних проявів цього ускладнення у хворих на ЦД1 і ЦД2, адже розвиток діабетичних артропатій або ДО, який є більш сучасним терміном, є складним і багатограним процесом.

Вважають, що тривала гіперглікемія сприяє глікуванню протеїнів, оксидативному стресу й токсичному впливу та призводить до ураження суглобів. Насьогодні встановлено значення ЦД як незалежного фактора (без ожиріння) у розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів. ОА на тлі ЦД1 частіше асоціюється з розвитком тендовагінітів, ентезопатій і лігаментозу, а ЦД2 – гонартрозу та коксартрозу, остеокістозу та субхондрального склерозу, причому вираженість синовіїту взаємопов'язана з ретинопатією та нефропатією, а утворення остеофітів – із периферійною полінейропатією та макроангіопатією.

Таким чином, ЦД у хворих на ОА є додатковим патогенетичним чинником, який обтяжує клінічні прояви ОА, сприяє його прогресуванню, поглиблює рентгенологічні зміни суглобово-кісткових структур та погіршує результати лікування. ЦД вносить у клінічну картину ОА більшу вираженість клінічних проявів та наявність периартикулярного запального процесу, зниження скоротної здатності м'язів, що пов'язано з розвитком пізніх діабетичних ускладнень (мікро- та макроангіопатії, сенсомоторної нейропатії). Але слід зазначити, що на теперішній час не проведена достатня кількість досліджень, яка могла б виявити основні клінічні особливості перебігу артропатій та виділити основні фактори ризику ураження суглобів залежно від типу ЦД.

Пріоритетним завданням вітчизняної ендокринології залишається вивчення злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ), кількість яких значно зросла після аварії на ЧАЕС. В Інституті створений реєстр раку ЩЗ, який містить статистичні дані ендокринологів та онкологів всіх областей України та аналіз історій хвороб всіх хворих, пролікованих в Інституті. Кількість випадків раку ЩЗ продовжує збільшуватись, здебільшого за рахунок осіб, яким на момент аварії було 0-18 років. У всіх вікових групах основним гістологічним типом раку є папілярна карцинома. Найпоширенішими в межах цього типу є пухлини солідно-фолікулярного варіанту, які були характерними для дітей, прооперованих у віці до 14 років на момент операції.

В Інституті створений клінічний протокол діагностики та лікування вузлової патології ЩЗ. Ми переглянули раніше прийняту практику органозбережних операцій і повністю перейшли на тотальну тиреоїдектомію при радіоіндукованих карциномах ЩЗ. Це робить можливим виконання абляції радіоактивним йодом і адекватний моніторинг надалі. Така тактика знижує ризик рецидивів порівняно з органозберігаючими операціями в 3,2 раза.

Проте визначити єдиний тип структури післячорнобильських раків, за нашими даними, неможливо. Зі збільшенням часу після аварії знижується кількість регіонарних метастазів у лімфовузлах та віддалених метастазів у легені.

Ще одним важливим напрямом є дослідження імунної системи при захворюваннях ЩЗ. Впродовж багатьох років проводиться імунологічний моніторинг пацієнтів різних вікових груп (зокрема дітей і підлітків) з доброякісними та злоякісними новоутвореннями ЩЗ. За цей час було обстежено близько 1000 хворих, багато з них – у динаміці в процесі комплексного лікування. Досліджували показники різних ланок імунної системи, що характеризують як загальну імунологічну реактивність організму, так і його протипухлинний потенціал. Логічним продовженням і розвитком цього напрямку стало дослідження впливу радіоїодотерапії на імунну систему. Найбільш виражені порушення в системі імунітету спостерігають через місяць після введення як діагностичних, так і терапевтичних доз радіоїоду, а зміни деяких імунологічних показників зберігаються протягом усього періоду спостереження – 6 місяців. Порушення імуногенезу залежать від введеної активності радіоїоду, що проявляється в ступені змін імунологічних показників і/або в їхній тривалості. Практичним результатом досліджень є визначення доцільності та розробка показань до застосування методів імунотерапії при комплексному лікуванні хворих на рак ЩЗ.

В інституті створений клінічний протокол діагностики та лікування раку ЩЗ на усіх етапах ведення хворих: передопераційної діагностики, хірургічного лікування, проведення радіоїодотерапії та подальшого моніторингу. У 2009 році для лікування таких хворих в Інституті відкрито новий корпус – променевої терапії.

Патологія росту та статевих розвинуток займає одне з провідних місць у структурі дитячої

ендокринної патології. Кожний четвертий пацієнт, що звертається до дитячого ендокринолога, скаржиться на патологію росту та/або статевих розвинуток. Вперше в Україні створено і продовжує поповнюватися Реєстр хворих на гіпофізарний нанізм. Це є важливий організаційний крок, оскільки в попередні роки такі хворі зовсім не реєструвалися, і лікарі не мали уявлення скільки таких хворих в Україні. Згідно з даними Реєстру дітей, хворих на гіпофізарний нанізм, поширеність цієї патології становить 0,45 на 10 тис. дитячого населення. На сьогодні на фармацевтичному ринку існує низка високоякісних препаратів людського гормону росту, і держава здійснює закупівлі цих медикаментів, призначених для хворих на гіпофізарний нанізм віком до 18 років. Це є також дуже важливим кроком щодо забезпечення ендокринних хворих, тому що ці ліки мають вкрай велику вартість, і хворі були абсолютно неспроможні придбати своїм коштом. Співробітниками Інституту досліджено особливості етіопатогенезу синдрому біологічно неактивного гормону росту, примордіального нанізму, розроблені нові методи діагностики та диференційної діагностики порушень росту та статевих розвинуток дітей і підлітків зі змінами рівнів соматотропного гормону та гонадотропнів гіпофіза. Розроблено комплексну технологію прогнозування ефективності терапії дітей препубертатного віку зі соматотропною недостатністю.

Інститут був розробником і виконавцем Державної програми «Цукровий діабет», яка в 1999 році була затверджена Указом Президента України та Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки, затвердженою постановою Кабінету Міністрів України № 877 від 19 серпня 2009 року. Для аналізу поширеності та захворюваності на ЦД, планування фінансових витрат на забезпечення медикаментами, аналізу якості надання діагностичних і лікувальних послуг України вперше був створений Державний реєстр хворих на ЦД.

Територіальні бази даних – реєстри хворих на ЦД визнані Європейським товариством дослідників ЦД (EASD) як новий важливий інструмент для вивчення епідеміології захворювання. Загальнонаціональні реєстри ЦД створені у Швеції, Росії, великі регіональні реєстри існують в інших країнах Європи. У цьому відношенні ми співпрацюємо з фахівцями Західної

Актуальна інформація

Європи. Створений нами за допомогою ендокринологів всієї країни реєстр включає майже всіх дорослих хворих, які отримують інсулін в Україні, та значну кількість пацієнтів, що отримують пероральні препарати. Загальна кількість хворих на ЦД, внесених до реєстру, складає понад 509 тис. пацієнтів. Індивідуальна інформація структурована і значною мірою сходиться з переліком, розробленим ВООЗ для контролю якості первинної допомоги хворим на ЦД. Потрібно підкреслити, що реєстр потребує постійного вдосконалення і фінансової підтримки.

Одним з основних досягнень програми «Цукровий діабет» стало розв'язання питання базового забезпечення інсуліном хворих на ЦД вітчизняними виробниками. В Україні налагоджений випуск вітчизняних інсулінів. Київські заводи «Індар» та «Фармак» виробляють інсуліни, якість яких відповідає як європейській, так і американській фармакопеї.

За підтримки ВООЗ та дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ, Інститутом проведені масові дослідження йододефіциту на всій території України.

Ці дослідження засвідчили актуальність проблеми для всієї території України. Було показано, що більше ніж 1,5 млн людей в Україні мають захворювання ЩЗ, пов'язані з йодною недостатністю, із них – майже 500 тисяч дітей. У результаті страждає фізичний та інтелектуальний розвиток населення, особливо дітей, виникає патологія вагітності з затримкою внутрішньоутробного розвитку дітей, анеміями у вагітних і новонароджених, токсикозами, передчасними пологами, вадами внутрішньоутробного розвитку та смертністю новонароджених. Згідно з теперішніми розрахунками, щорічно 33 068 дітей в Україні народжуються з відставанням в інтелектуальному розвитку. Щороку загальний інтелект нації втрачає 446 418 пунктів IQ. Якщо ситуація не зміниться, то за 10 років жінки з йодним дефіцитом народять 18 000 дітей з важкими ураженнями психіки, 320 000 дітей зі зниженим інтелектом, які гірше навчатимуться в школі, а надалі матимуть низьку продуктивність праці. Протягом 10 років відбувається вивчення йододефіциту в регіонах, постраждалих після Чорнобильської аварії. Попри деякі зміни проблема залишається невирішеною.

Одним зі способів розв'язання проблеми йодного дефіциту є розробка відповідної законодавчої та нормативної бази, створення ефек-

тивних механізмів її впровадження. Академією медичних наук України подано обґрунтування для прийняття в Україні закону «Про попередження станів і захворювань, спричинених йодною недостатністю». Основними статтями закону передбачається постійний моніторинг йодної забезпеченості та захворюваності населення і впровадження масової йодної профілактики через вживання йодованої солі. Проект закону знаходиться на розгляді у Верховній Раді.

Вивчено особливості регіонарного та віддаленого метастазування злоякісних пухлин надниркових залоз, розроблено алгоритм їхньої діагностики та лікування. Відбувається дослідження маркерів метастазування при карциномах ЩЗ. Продемонстрована перспективність використання таких маркерів як MMP-2, ZEB1, survivin, ZO-1, TGF- β 1, HIF-1 α , Twist1, Snail, Slug та інших. Важливо відзначити, що визначення деяких маркерів можливо в плазмі крові, у передопераційний період, що робить їх особливо перспективними для прогнозу розвитку пухлини та оцінки об'єму хірургічного втручання.

Важливим напрямом наукових досліджень Інституту є фармакотерапія ендокринних захворювань. Здійснено клінічне випробовування та впроваджено в практику охорони здоров'я вітчизняних інсулінів. Створено вітчизняні генеричні препарати вілозен, ізодибут, хлодитан, L-тироксин. За участю Інституту створено новий препарат Флутафарм для лікування хворих на рак передміхурової залози та налагоджено його випуск на заводі «Фармак». Створена також нова розчинна ін'єкційна форма хлодитану для лікування хвороби Іценка-Кушинга та злоякісних пухлин надниркових залоз. Розроблено новий процес отримання хлорсульфонілізоціанату – вихідної речовини для одержання ацесульфаму калію і створено пакет нормативно-технологічної документації на промисловий випуск вітчизняного цукрозамінника.

З початком пандемії COVID-19 співробітники Інституту активно включилися в дослідження механізмів та наслідків захворювання для пацієнтів із ЦД. Встановлено, що рівень АроА1 у крові хворих на ЦД і, особливо, з COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівень АроА1 може бути одним із перспективних маркерів важкого COVID-19. На рівень АроА1 впливають супутні захворювання. Хронічний автоімунний тиреоїдит, хронічна ниркова недо-

статність та гіпертензія призводять до зниження рівня ліпопротеїду в крові. Рівень АроВ, oxLDL та ІЛ-6 у пацієнтів, що перехворіли важким COVID-19, був вищим, ніж у крові здорових людей та в групі з ЦД. У хворих із гострою формою COVID-19 рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 зростав майже втричі порівняно з контролем. Індекс АроВ/АроА1 у пацієнтів із важким перебігом коронавірусного захворювання був критично високим, що свідчило про можливі подальші ускладнення з боку серцево-судинної системи та нирок і може бути свідченням формування кардіоренального синдрому 2 типу. Рівень IRS-1 у плазмі крові пацієнтів із важким перебігом COVID-19 був значно вищим, ніж у крові здорових людей, групи ЦД та груп COVID-19 з та без супутніх захворювань. Рівні IRS-1 та AMPKa можуть бути перспективними маркерами важкого перебігу захворювання на COVID-19. Ймовірно, причинами тяжкого перебігу COVID-19 був високий ІМТ і, особливо, надвисокий рівень глюкози в крові. Показано, що зростання рівня брадикініну, який бере участь в ініціації так званого брадикінінового шторму, у крові хворих на ЦД із COVID-19 визначається насамперед захворюванням на ЦД. Також досліджували рівні важливих про- та протизапальних цитокінів і інших факторів (IL-4, IL-10, IL-17A, IL-6, LP(a), TGF- β , oxLDL, NF- κ B) у доковідному, ковідному і постковідному періодах. Показано низький рівень експресії та активації цих чинників у хворих на ЦД, які гарантовано не могли хворіти на COVID-19 і високі рівні їхньої концентрації та активності при COVID-19 і в постковідному періоді (2024/2025 роки).

Інститут здійснює широке міжнародне співробітництво з питань, пов'язаних із вивченням впливу Чорнобильської катастрофи на структуру та функцію ЩЗ серед населення України. Проєкти виконуються в рамках ВООЗ, Комісії Європейського Товариства, дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), з установами США (Національний інститут раку, Колумбійський та Каліфорнійський університети), Великобританії (Уельський університет м. Суонсі, Кембридзький університет), Німеччини (Науково-дослідний центр екології та здоров'я м. Нойєрберг, Університет м. Вюрцбург, Університет ім. Гумбольдта, м. Берлін), Японії (Медичний університет м. Нагасакі, Фонд «Сасакава»), Італії (Навчальний університет м. Неаполь, Університет м. Мі-

лан, Університет м. Піза), Франції (Університет м. Реймс), Канади (Університет м. Торонто), Бельгії (Вільний Брюссельський університет).

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» 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). Обидві когорти продовжують спостерігати 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. Узагальнено рекомендації кількох груп експертів: Agenda for Research on Chornobyl 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 і пріоритетів для перспективних післячорнобильських досліджень. На основі багаторічних спостережень основної та In Utero УкрАм когорт (понад 25 та понад 20 років) отримані фундаментальні результати щодо ризику раку 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.

Другий потужний міжнародний проєкт, що виконується в Інституті – «Чорнобильський банк тканин – координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку». (співвиконавці – Європейський Союз, Національний інститут раку (США), Фонд «Сасакава» (Японія). Його метою є створення міжнародного банку тканин та екстрактів ДНК і РНК з післячорнобильських пухлин ЩЗ у дітей та підлітків (на час катастрофи на ЧАЕС). До реєстру Інституту увійшли близько 2000 випад-

Актуальна інформація

ків карцином та аденом ЩЗ і було здійснено додаткову верифікацію діагнозів міжнародною групою експертів-патологів. Всі гістологічні препарати, парафінові блоки, заморожені зразки та аліквоти з екстрактами РНК і ДНК зберігаються в лабораторії морфології ендокринної системи Інституту та використовуються при проведенні молекулярно-генетичних досліджень, спрямованих на пошук маркерів малігнізації тиреоцитів.

З початку повномасштабного вторгнення РФ в Україну Інститутом проводиться стаціонарне лікування (близько 200 хірургічних втручань) та надається амбулаторно-консультативна допомога військовослужбовцям ЗСУ. Натеper на базі стаціонарних відділень Інституту надається комплекс лікувальних і реабілітаційних заходів пораненим, які отримали спеціалізовану медичну допомогу в госпіталі Національної гвардії України, планується створення спеціалізованого реабілітаційного відділення для військовослужбовців. Провідними спеціалістами здійснюються виїзди на деокуповані території Київської області у складі мультидисциплінарних бригад спеціалістів із закладів НАМНУ (співробітниками Інституту проконсультовано понад 1000 пацієнтів із м. Ірпінь, Гостомель, Бородянка, Буча).

Наразі у складі вчених Інституту працюють: академіки НАМН і члени-кореспонденти НАН України М.Д. Тронько та О.Г. Резніков, член-кореспондент НАМН України О.І. Ковзун, 8 професорів, 7 заслужених діячів науки і техніки, 3 лауреати Державної премії України в галузі

науки і техніки, 5 заслужених лікарів України, 14 лауреатів премії Кабінету Міністрів України тощо.

Провідні вчені Інституту беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій та комітетів і є членами Європейської асоціації з вивчення діабету, Європейської тиреоїдної асоціації, Європейської асоціації гематологів, Міжнародної федерації нейроендокринологів, Болгарської асоціації андрологів, Американської діабетичної асоціації, Європейського товариства технології тваринних клітин, Інтернаціональної академії патологів, Міжнародної організації боротьби з раком та Європейської асоціації хірургів-ендокринологів.

Наукові співробітники Інституту друкують статті у провідних закордонних виданнях (Nature, Science, Lancet, Cancer, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Thyroid, Radiology Protection тощо).

Співробітники Інституту академік Тронько М.Д. і академік Резніков О.Г. включені до наукометричної бази даних Scopus, причому Тронько М.Д. посідає перше місце у рейтингу науковців України серед медичної галузі за індексом Хірша ($h=41$, станом на 10.11.2025 року), який є кількісним показником впливовості науковця та його наукової значущості.

Ми з оптимізмом дивимося у майбутнє, але якщо думати про перспективи розвитку, то держава повинна кардинально змінити ставлення до потреб сучасної науки, зокрема це стосується стану матеріально-технічного і фінансового забезпечення.

Зміст журналу «Ендокринологія» 2025;30(1-4):1-398

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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. 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

Большова О.В., Спринчук Н.А., Маліновська Т.М.,
Лукашук І.В., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О.,
Пахомова В.Г., Вишневіська О.А., Самсон О.Я. 1:16

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

ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С., Ткач С.М.,
Черв'якова С.А., Соколова Л.К. 3:200

Клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу в постковідному періоді

Зінич О.В., Ковальчук А.В., Кушнарєва Н.М.,
Шупрович А.А., Прибила О.В.,
Шишкань-Шишова К.О., Ховака В.В.,
Степанов Ю.М., Кленіна І.А., Комісаренко К.П. 2:95

Мультифакторний підхід до персоналізованої терапії цукрового діабету 2-го типу в постковідний період: роль генетичних, нейромедіаторних і метаболічних детермінант

Кравченко В.І., Захарченко Т.Ф., Гур'янов В.Г.,
Макаренко В.А., Щупачинський В.Б.,
Шейченко Н.В., Халангот М.Д. 2:108

COVID-19 та цукровий діабет (міні огляд даних літератури та власних досліджень)

Лучицький В.Є., Лучицький Є.В.,
Зубкова Г.А., Шелковой Є.А.,
Рибальченко В.М., Складанна І.І. 3:19

Стан репродуктивної та статеві функції в чоловіків після COVID-19

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Большова О.В., Маліновська Т.М., Ризничук М.О.,
Кваченюк Д.А. 2:165

Вміст вітаміну D та оцінка ризику інсулінорезистентності в підлітків із дисфункцією гіпоталамуса

Замотаєва Г.А., Лапікура О.В., Пастер І.П. 4:325

Селективне вибуття та репрезентативність у тиреоїдному когортному дослідженні: аналіз проходження тонкогальної аспіраційної пункційної біопсії та хірургічного лікування пацієнтами з вузловими утвореннями щитоподібної залози

Зінич О.В., Степанов Ю.М., Шишкань-Шишова К.О.,
Кленіна І.А., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В.,
Прибила О.В. 2:142

Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти та стану антиоксидантної системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і пошук шляхів впливу на зниження кардіометаболічних ризиків

Кравченко В.І., Ковзун О.І., Раков О.В.,
Іваськів К.Ю., Кульчинська Я.Б. 1:25

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

Кучменко Т.М., Зелінська Г.В., Остафійчук М.В., Гуда Б.Б. 2:173

Ретроспективне дослідження ознак вогнищевих утворень щитоподібної залози за даними ультразвукової діагностики, цитологічного та патогістологічного досліджень

Маліновська Т.М., Большова О.В., Кваченюк Д.А.,
Спринчук Н.А., Лукашук І.В., Пахомова В.Г. 4:316

Вітамін D, лептин та індекс маси тіла в дітей та підлітків при дисфункції гіпоталамуса

Сачинська О.В., Перчик І.Г., Лимарєва А.А., Резніков О.Г. 3:237

Гормональна і генеративна функції сім'яників дорослих щурів, стресованих у пубертатному віці на тлі застосування агоніста гамма-аміномасляної кислоти та вітаміну E

Скібіцький В.С., Захарова Г.Є., Василюшин У.Р. 3:229

Клініко-лабораторне обґрунтування планування часткових знімних конструкцій протезів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Тронько М.Д., Замотаєва Г.А., Шпак В.М.,
Терехова Г.М., Лапікура О.В., Пастер І.П. 2:153

Вузлова патологія у членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: дескриптивний аналіз випадків, вперше виявлених на 2-4 циклах скринінгових обстежень

Тулянцева Є.О. 4:306

Ефекти впливу навчання з основ самоконтролю в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння та когнітивних порушень

Зміст журналу «Ендокринологія» 2025;30(1-4):1-398

<i>Урбанович А.М., Юськів М.В.</i>	3:223	<i>Sikoryn O.Ya., Skrypnyk N.V., Ersteniuk H.M., Hryb V.A., Pryshliak O.Ya., Cherniavska I.V., Romaniv T.V.</i>	2:124
Особливості показників обміну заліза в пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози		Evaluation of the effectiveness of hepatoprotective therapy in patients with hypothyroidism and metabolically associated steatotic liver disease	
<i>Шатило В.Б., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Заєць І.В.</i>	2:180	<i>Zynych P.P., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Shelkovoy E.A., Bolgov M.Yu.</i>	4:291
Вплив кверцетину на прояви метаболічних і психоемоційних порушень у цивільних жінок за умов тривалого воєнного стресу		Expression of tight junction zonula occludens-1 protein in thyroid carcinomas	
<i>Bobryk M.I., Komisarenko Yu.I.</i>	1:33		
Combined endocrine pathology under conditions of chronic stress of war		ОГЛЯДИ	
<i>Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verhoshanova O.H., Novokhatska S.V.</i>	1:45	<i>Большова О.В., Маліновська Т.М., Кваченюк Д.А., Лукашук І.В.</i>	3:252
Plasma cortisol and insulin levels as biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine		Зонулін як можливий ранній індикатор метаболічних розладів у дітей та підлітків	
<i>Ivanishchak M.M., Kostitska I.O., Basiuha I.O., Babenko O.I.</i>	2:131	<i>Гуда Б.Б., Тимків А.В., Остафійчук М.В., Комісаренко І.І., Гамезардашвілі І.В., Юхимчук О.О.</i>	4:362
Current trends in the treatment of prediabetes in reproductive-age women		Низькодиференційований рак щитоподібної залози: молекулярні сигнатури, класифікація, діагностика, клінічні характеристики, лікування, прогноз	
<i>Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I., Komisarenko I.I., Guda B.B., Tronko M.D.</i>	2:119	<i>Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Шелковой Є.А., Гуда Б.Б., Комісаренко І.І., Ковзун О.І., Тронько М.Д.</i>	4:350
Matrix metalloproteinase-2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases		Роль трансформуючого фактора росту β у канцерогенезі та процесах метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних	
<i>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.</i>	1:51	<i>Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Янчій І.Р., Комісаренко І.І., Ковзун О.І., Тронько М.Д.</i>	3:243
Determination of mutations in the RET gene for the diagnosis of medullar thyroid carcinoma syndromes		Процеси метастазування при карциномах щитоподібної залози. Участь матриксних металопротеїназ (огляд літератури та власних даних)	
<i>Protas N.M., Kostitska I.O., Protas Yu.V., Lehun M.O.</i>	4:296	<i>Михальчук Л.М., Шамшур М.В., Горбань Д.А.</i>	3:261
Fetuin-A as a biomarker of the hepatoprotective effect of gliflozin in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic steatohepatitis		Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами – інноваційний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу	
<i>Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Levchuk N.I., Pushkarev V.V., Sokolova A.M., Markovych I.G., Tronko M.D.</i>	3:216	<i>Чумак К.В.</i>	1:60
Level of oxidized low-density lipoproteins in the blood of diabetic patients after COVID-19		Сучасний стан проблеми передопераційної диференціальної діагностики неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі	
<i>Shatylo V.B., Naskalova S.S., Asanov E.O., Pysaruk A.V., Bondarenko O.V.</i>	1:39		
The impact of post-traumatic stress disorder on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic age of civilian women during war			

Зміст журналу «Ендокринологія» 2025;30(1-4):1-398

Orlenko V.L., Prokhorova H.O., Kravchuk M.H.	4:342	АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ
Myokine imbalance and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus		Тронько М.Д., Замотаєва Г.А., Шпак В.М., Терехова Г.М., Ланікура О.В., Діденко Ю.А. 1:78
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК		
Радченко О.М., Бек Н.С., Урбанович А.М., Кондратюк М.О., Стрільчук Л.М.	3:272	Хронологія виконання та перспективи Українсько-Американського тиреоїдного Проєкту
Застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози для лікування хронічної серцевої недостатності (огляд літератури та клінічний випадок)		Тронько М.Д., Ковзун О.І., Орленко В.Л. 4:383
Юхимчук О.О., Рябова Ю.В., Колеснік Т.О., Фєдаш-Кірсанов О.О., Макаренко В.А., Халангот М.Д.	1:70	Підсумки, досягнення, перспективи (до 60-річчя ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») 3:279
Два випадки гіпарпаратиреозу, не пов'язаного з хірургічним втручанням, які було діагностовано із затримкою		Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Гончар І.В., Пастер І.П. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2024 рік

До уваги читачів

У журналі «Ендокринологія», 2025, 30(2), С. 108-118 у статті Кравченка В.І., Захарченко Т.Ф., Гур'янова В.Г., Макаренко В.А., Щупачинського В.Б., Шейченко НВ і Халангота М.Д. «COVID-19 та цукровий діабет (міні огляд даних літератури та власних досліджень)» на сторінках 108 і 116 із технічних причин допущено помилку. Слід читати: **«Результати:** Смертність серед хворих на ЦД в ІЛК була вищою, ніж без ЦД: ...» і **«Results:** Mortality among patients with DM in the IDHK was higher than those without DM: ...».

Авторський показник журналу «Ендокринологія» 2025;30(1-4):1-398

Бек Н.С.	3:272	Kovzun O.I.	2:119	Pushkarev V.M.	1:51	Шишкань-Шишова К.О.	2:95
Бельчіна Ю.Б.	3:200	Колеснік Т.О.	1:70		2:119		2:142
Богданова Т.І.	1:5	Комісаренко І.І.	3:243		3:216	Шпак В.М.	1:5
Болгов М.Ю.	1:5		4:350		4:291		1:78
Bolgov M.Yu.	4:291		4:362	Радченко О.М.	3:272		2:153
Большова О.В.	1:16	Komisarenko I.I.	1:51	Раков О.В.	1:25	Шупрович А.А.	2:95
	2:165		2:119	Резніков О.Г.	3:237	Щупачинський В.Б.	2:108
	3:252	Комісаренко К.П.	2:95	Рибальченко В.М.	3:191	Юськів М.В.	3:223
	4:316	Кондратюк М.О.	3:272	Ризничук М.О.	1:16	Юхимчук О.О.	1:70
Бондаренко О.В.	2:180	Кравченко В.І.	1:25		2:165		4:362
Бурко С.В.	1:5		2:108	Рябова Ю.В.	1:70	Янчій І.Р.	3:243
Василишин У.Р.	3:229	Кульчинська Я.Б.	1:25	Самсон О.Я.	1:16	Asanov E.O.	1:39
Вишневська О.А.	1:16	Кучменко Т.М.	2:173	Сачинська О.В.	3:237	Babenko O.I.	2:131
Гамезардашвілі І.В.	4:362	Кушнарьова Н.М.	2:95	Скібіцький В.С.	3:229	Basuha I.O.	2:131
Гончар І.В.	3:279		2:142	Складанна І.І.	3:191	Bobryk M.I.	1:33
Горбань Д.А.	3:261	Лопікура О.В.	1:78	Соколова Л.К.	3:200	Bondarenko O.V.	1:39
Гуда Б.Б.	2:173		2:153	Sokolova L.K.	3:216	Cherniavska I.V.	2:124
	4:350		4:325	Сологуб Н.В.	3:279	Dynnik O.O.	1:45
	4:362	Левчук Н.І.	3:243	Спринчук Н.А.	1:16	Dynnik V.O.	1:45
Guda B.B.	1:51		4:350		4:316	Ersteniuk H.M.	2:124
	2:119	Levchuk N.I.	1:51	Степанов Ю.М.	2:95	Gerashchenko G.V.	1:51
Гулак Л.О.	1:5		2:119		2:142	Gulkovskyi R.V.	1:51
Гулеватий С.В.	1:5		3:216	Стрільчук Л.М.	3:272	Hryb V.A.	2:124
Гур'янов В.Г.	2:108		4:291	Терехова Г.М.	1:78	Ivanishchak M.M.	2:131
Дегтярьова Т.Л.	1:5	Лимарєва А.А.	3:237		2:153	Komisarenko Yu.I.	1:33
Діденко Ю.А.	1:78	Лукашук І.В.	1:16	Тимків А.В.	4:362	Kostitska I.O.	2:131
Засць І.В.	2:180		3:252	Ткач С.М.	3:200		4:296
Замотаєва Г.А.	1:78		4:316	Тронько М.Д.	1:5	Kravchuk M.H.	4:342
	2:153	Лучицький В.Є.	3:191		1:78	Kroups'ka I.V.	1:51
	4:325	Лучицький Є.В.	3:191		2:153	Lehun M.O.	4:296
Захарова Г.Є.	3:229	Мазурик Н.Я.	1:5		3:243	Markovych I.G.	3:216
Захарченко Т.Ф.	2:108	Макаренко В.А.	1:70		3:279	Mazov A.V.	1:51
Зелінська Г.В.	2:173		2:108		4:350	Novokhatska S.V.	1:45
Зінич О.В.	2:95	Маліновська Т.М.	1:16		4:383	Prohorova H.O.	4:342
	2:142		2:165	Tronko M.D.	2:119	Protas N.M.	4:296
Зубкова Г.А.	3:191		3:252		3:216	Protas Yu.V.	4:296
Зурнаджи Л.Ю.	1:5		4:316	Тулянцева Є.О.	4:306	Pryshliak O.Ya.	2:124
Іваськів К.Ю.	1:25	Михальчук Л.М.	3:261	Урбанович А.М.	3:223	Pushkarev V.V.	3:216
Кваченюк Д.А.	1:16	Наскалова С.С.	2:180		3:272	Pysaruk A.V.	1:39
	2:165	Naskalova S.S.	1:39	Фєдаш-Кірсанов О.О.	1:70	Romaniv T.V.	2:124
	3:252	Орленко В.Л.	4:383	Халангот М.Д.	1:70	Sikoryn O.Ya.	2:124
	4:316	Orlenko V.L.	4:342		2:108	Skrypnyk N.V.	2:124
Кленіна І.А.	2:95	Остафійчук М.В.	2:173	Ховака В.В.	2:95	Sokolova A.M.	3:216
	2:142		4:362	Цимбал Т.С.	3:200	Verhoshanova O.H.	1:45
Кобринська Н.Я.	3:243	Пастер І.П.	2:153	Черв'якова С.А.	3:200	Zynych P.P.	4:291
	4:350		3:279	Чернишов С.В.	1:5		
Kobrynska N.Ya.	1:51		4:325	Чумак К.В.	1:60		
	2:119	Пахомова В.Г.	1:16	Шамшур М.В.	3:261		
Ковальчук А.В.	2:95		4:316	Шатило В.Б.	2:180		
	2:142	Перчик І.Г.	3:237	Shatylo V.B.	1:39		
Ковзун О.І.	1:25	Прибила О.В.	2:95	Шейченко Н.В.	2:108		
	3:243		2:142	Шелковой Є.А.	3:191		
	3:279	Пушкарьов В.М.	3:243		4:350		
	4:350		4:350	Shelkovoy E.A.	4:291		
	4:383						



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-2026:

– 17-21 лютого	м. Київ
– 14-18 квітня	м. Ужгород
– 16-20 червня	м. Івано-Франківськ
– 8-12 вересня	м. Львів
– 27-31 жовтня	локація уточнюється

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net



*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації в країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Вітапромпт® В₁₂

Лікування різних форм дефіциту вітаміну В₁₂

МАКСИМУМ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ



**ДВІ ФОРМИ:
ТАБЛЕТКИ І АМПУЛИ**



50 ТАБЛЕТОК / 5 АМПУЛ



**МОЖНА ДІЛИТИ УПАКОВКУ
(5 БЛІСТЕРІВ)**



**ЗРОБЛЕНО
В
НІМЕЧЧИНІ**

mib
Company of the Dermapharm Group

Вітапромпт®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 1000 мкг ціанкобаламіну (вітамін В₁₂). Показання: лікування дефіциту вітаміну В₁₂ внаслідок неповноцінного харчування; довготривалого лікування синдрому дефіциту вітаміну В₁₂, наприклад, внаслідок мальабсорбції перорального лікування перніціозної анемії та дефіциту вітаміну В₁₂ з неврологічними симптомами після швидкої нормалізації рівня вітаміну В₁₂ в крові за допомогою ін'єкцій вітаміну В₁₂. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: нечасто ($\geq 1/1000$, до $< 1/100$); тяжкі реакції підвищеної чутливості, які можуть проявлятися у вигляді кропив'янки, висипу або свербіжів на великих ділянках тіла. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: без рецепта. Реєстраційне посвідчення № УА/20713/01/01 наказ МОЗ України від 18.12.2024 № 2110.

Вітапромпт®, будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 мл розчину містить 1000 мкг ціанкобаламіну (вітамін В₁₂). Показання: дефіцит вітаміну В₁₂, який не можна компенсувати відповідною дієтою. Дефіцит вітаміну В₁₂, який може проявлятися такими захворюваннями: гіперхромна макроцитарна мегалобластна анемія (перніціозна анемія, хвороба Аддісона-Бірмера), функціональний мієлоз. Лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну В₁₂, який може виникнути з наступних причин: виключення з раціону продуктів тваринного походження (наприклад, через сувору вегетаріанську дієту); порушення всмоктування поживних речовин у тонкій кишці; синдром мальабсорбції через недостатнє вироблення внутрішнього фактора, захворювання кінцевого відділу клубової кишки, наприклад, зараження рибиною солітером; синдром спайкової кишкової петлі; вроджені порушення транспортування вітаміну В₁₂. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № УА/20713/02/01 наказ МОЗ України від 03.06.2025 № 918.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції. Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ Україна»: 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел. /факс: (044) 254-39-36.