

PROSPECTS FOR THE USE OF PROBIOTICS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF BIRD DISBACTERIOSIS

Cherevan Y. O., Sidashenko O. I., Tymchyy K. I., Fedota S. V., Volkov R. D.

Abstract. In connection with the active development of the poultry industry in the world, the pressing issue is to obtain environmentally friendly livestock products. Such preparations that can provide such products are the newest probiotics, obtained on the basis of representatives of normal commensal microorganisms – lacto- and bifidobacteria. These types of microorganisms have antibacterial and immunomodulating properties.

The effectiveness of probiotics has long been proven, but these drugs have not been widely used. Therefore, the purpose of this work was to characterize probiotic drugs and their use in poultry on the basis of existing literary sources.

Bacteria that make up probiotics, produce antibodies to protect the body and stimulate the immune response to the pathogen, prevent pathogenic microorganisms from attaching to the intestinal walls, and also inhibit their growth. In addition, probiotics strengthen the intestinal mucous layer, which is a barrier to infection, block the synthesis of toxic compounds by pathogenic flora and contribute to their destruction. Also, the benefit of probiotics is the ability of beneficial bacteria to synthesize vitamins B and K. As a result, the process of splitting substances from food improves, digestion is normalized, toxic elements are neutralized and the growth of pathogenic flora is suppressed.

Today, the normal microflora is a qualitative and quantitative ratio of the associations of microorganisms of individual organs and systems that maintain the biochemical, metabolic and immune balance of the host organism, necessary to maintain its health. It is an important factor in the overall homeostasis of the macroorganism.

A change in the balance of the intestinal microflora is called dysbacteriosis, which can be caused by the use of antibiotics and other stressful factors.

Today, international organizations (FAO/WHO) put forward stringent requirements for the evaluation of probiotic strains and drugs based on them, including: the precise identification of microorganisms using microbiological and genetic methods of investigation, a comprehensive description of biological activity and safety, and obtaining evidence of the clinical efficacy of probiotics.

The biological effectiveness of probiotic drugs is determined not only by the properties of the strains used, but also by the technologies of their production, where the main goal is to achieve the maximum yield of viable cells of bacteria and biologically active substances synthesized by them, useful for the macroorganism.

Microflora of the digestive tract of birds. Birds differ from other agricultural animals by the structure of the digestive system, high metabolic rate, the important role played by enzymes of microflora of the gastrointestinal tract. Chickens are more susceptible to infections, adverse environmental factors than mammals, since they do not receive immunostimulants and nutrients with maternal milk. The death of the young bird is largely due to the disease and disruption of the gastrointestinal tract, caused by pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms.

In the conditions of industrial livestock and poultry farming, the most economically advantageous is the use of drugs based on substances of natural origin, have an effective antagonistic effect on pathogens of infectious diseases and the ability to positively influence the immune response, that is, act as immunostimulants. These drugs are the latest probiotics derived from the representatives of normal commensal microflora – lactobacterium and bifidobacteria, as well as bacilli, which are part of a generation of self-limiting antagonists. Preparations based on the above microorganisms exhibit antibacterial and immunomodulating properties. Thus, probiotics are promising drugs for the treatment of various dysbiotic conditions and infectious diseases.

Key words: probiotic preparations, poultry farming, dysbacteriosis, infectious diseases, ecological poultry farming.

*Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.
Стаття надійшла 13.11.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-84-88

УДК 616.018.72:616.441-006.6-037

Черненко О. В.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ ТА РАКОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ)

lenachernenko189@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи МОЗ України «Дослідження прогностичних чинників пухлин щитоподібної залози» (№ державної реєстрації 0113U006385).

Пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) є досить розповсюдженою патологією та визначаються приблизно у 19-67% пацієнтів, які звертаються до ендокринологічних центрів [1]. Рак ЩЗ виявляється приблизно

у 5-15% таких пацієнтів. Крім того, карциноми ЩЗ займають провідне місце серед неоплазій ендокринної системи. Так у 2012 році рак ЩЗ становив 2,1% всіх випадків онкологічних захворювань у світі [2,3]. Серед можливих причин даного феномену вірогідною є роль поліпшення діагностики пухлинних захворювань за рахунок широкого використання ультразвукового дослідження (УЗД), тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), цитологічного

дослідження та методів молекулярної патології [4,5]. Ряд авторів відстоює істинний ріст розповсюдженості раку щитоподібної залози (РЩЗ), переважно за рахунок підвищення частоти виявлення папілярної карциноми ЩЗ (ПРЩЗ) [3,6]. За результатами аналізу аутопсійного матеріалу, мікроскопічні вогнища ПРЩЗ виявляються у 5-24% померлих, що раніше не мали об'єктивних ознак ураження ЩЗ [2].

Більше 90% вперше виявлених випадків раку ЩЗ припадає на диференційований рак, до якого відносяться папілярна та фолікулярна карцинома ЩЗ [6]. При цьому окремі варіанти ПРЩЗ включають декілька підтипів, які мають свої особливості. За оновленою класифікацією ВООЗ 2017 року, в окрему категорію був виділений ще один підтип ПРЩЗ – неінвазивний інкапсульований фолікулярний варіант ПРЩЗ [7,8]. Його ключовими ознаками є наявність капсули та чіткої демаркації пухлинного вузла при наявності типових ядерних ознак ПРЩЗ: збільшення розмірів, скупчення, «наповзання» ядер одне на інше, елонгація ядер, нечіткі контури, борозни, псевдо включення та просвітлення хроматину [7]. Крім того, існують ще мінорні ознаки цього підтипу ПРЩЗ, такі як наявність темного колоїду, фолікули неправильної форми, фіброз у вогнищах росту пухлини, відділення фолікулів щільними від стромы, багатоядерні гігантські клітини всередині фолікулів [8,9]. Також в оновлену класифікацію пухлин ЩЗ ВООЗ 2017 року була внесена деталізація до класифікації фолікулярних карцином з врахуванням їх інвазивності: мінімально інвазивна – з ознаками інвазії тільки в капсулу пухлини, ангіоінвазивна та широко інвазивна – з ознаками макроскопічної інвазії. До окремої групи були виділені Гюртле-клітинні пухлини (аденома та карцинома), які раніше класифікувались як онкоцитарний варіант фолікулярної аденоми або карциноми [8,10].

На сьогодні добре вивчено роль певних предикторів малігнізації вузлів ЩЗ, що включає щільне фіксоване утворення, яке виявляється при фізіологічному обстеженні, швидкий ріст вузла, великий розмір вузла, захриплість, дисфагію чи лімфаденопатію [4,11]. Опромінення в анамнезі низькими дозами радіації голови та шийного відділу у дитинстві, вік менше за 20 років та більше за 55 років і чоловіча стать також підвищують ризик малігнізації вузлів ЩЗ [12,13]. Нещодавні дослідження УЗД характеристик вузлів ЩЗ показали ряд відмінностей між добро- і злоякісними вузлами ЩЗ. Вузли з високим ступенем ризику малігнізації гіпоехогенні, мають солідну будову, мікрокальцифікати, нечіткі, «вертикальність» та централізований потік крові при доплерографії [12,13]. Вік пацієнтів також відіграє важливу роль в розвитку злоякісного процесу. Доведено, що смертність від раку ЩЗ зростає пропорційно, починаючи з 55 років [12]. Прогноз перебігу захворювання при однаковому ураженні ЩЗ також різний для різних вікових груп – у пацієнтів молодших за 55 років можуть з'являтися віддалені метастази, але захворювання рідко переходить за II стадію, в той час як у пацієнтів старших за 55 років зустрічаються як метастази, так і екстраорганна інвазія пухлини, ураження лімфатичних вузлів та захворювання може знаходитись на I-IV стадії [11,13].

Отже на сьогоднішній день основним пріоритетом є рання діагностика і точне визначення типу пух-

лини ЩЗ, оскільки це має вирішальне значення при виборі тактики лікування та оцінці прогнозу [2,6,11]. Виявлення пухлин ЩЗ, що характеризуються доброякісним перебігом та сприятливим прогнозом, дозволяє суттєво знизити кількість оперативних втручань і запобігти замісній гормональній терапії на протязі всього життя [12]. Однак, зустрічаються випадки, коли потенціал злоякісності пухлини ЩЗ визначити складно. З цієї причини вперше в класифікацію ВООЗ 2017 року були включені пограничні пухлини, які займають проміжне положення між доброякісними та злоякісними пухлинами ЩЗ та мають невизначений потенціал злоякісності [8,9,10]. До них відносяться:

- фолікулярні пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності;
- високодиференційовані пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності;
- неінвазивна фолікулярна неоплазія з ядерними ознаками папілярної карциноми.

Треба відмітити, що серед перерахованих варіантів пограничних пухлин ЩЗ найбільш сприятливий прогноз у неінвазивної фолікулярної неоплазії з ядерними ознаками папілярної карциноми (NIFTP). Спираючись на багатьох доказах сприятливого перебігу захворювання та відсутності метастазів і рецидивів, даний варіант прийнято вважати доброякісною пухлиною, а не раком ЩЗ [10]. NIFTP формують приблизно 25% діагностованої папілярної карциноми чи, іншими словами, 20% від раку ЩЗ в цілому [9]. Проте залишається невизначеним питання подальшого ведення та лікування пацієнтів з іншими варіантами пухлин з невизначеним потенціалом злоякісності. Однозначно потрібні додаткові методи дослідження, що допоможуть лікарю у виборі тактики лікування у таких випадках. Такими методами дослідження можуть бути виявлення BRAF та RAS мутацій, транслокацій PAX8/PPAR γ та RET/PTC [13,14]. Однак досвід впровадження даних досліджень в клінічну практику показав, що аналіз окремих соматичних мутацій та перебудов, окрім високої вартості, має також обмежені чутливість та специфічність за умов ізольованого тестування. При цьому різні генетичні дефекти специфічні для різних гістологічних типів раку ЩЗ. Наприклад, BRAF-мутації є типовими для ПРЩЗ, переважно для його агресивних форм, тому визначення BRAF-мутацій разом з проведенням тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) може сприяти ранній діагностиці та вибору тактики лікування [8]. Транслокація PAX8/PPAR γ виявляється при фолікулярних карциномах і відсутня при ПРЩЗ, що передбачає можливість використання цього маркера в діагностичних цілях [14]. Однак вона виявляється лише в 13% випадків серед всіх пацієнтів з фолікулярними аденомами, що знижує діагностичне значення цього маркера [13,14]. Крім того, в цілому частота виявлення окремих мутацій і хромосомних перебудов коливається від 5 до 70% випадків при різних видах раку ЩЗ, що може вказувати на високий ризик псевдонегативного результату [15].

З цієї причини багато уваги приділяється іншим можливим лабораторним дослідженням. До цієї когорти можна віднести визначення тиреотропного гормону в сироватці крові. Тиреотропний гормон (ТТГ) є одним з найбільш корисних тестів для швидкого оцінювання стану та функціонування ЩЗ у пере-

важної більшості пацієнтів [16-18]. Він успішно використовується для діагностики гіпо- та гіпертиреозів, а також для контролю за лікуванням пацієнтів, що приймають тироксин [19]. Завдяки постійному удосконаленню тест-систем для визначення ТТГ в сироватці крові, збільшенню їх чутливості, а також малоінвазивності процедури визначення та низької вартості, ТТГ є універсальним тестом як для лікаря, так і для пацієнта [20]. ТТГ секретується клітинами передньої долі гіпофізу, його секреція регулюється тиреотропін-релізінг гормоном, що виробляється гіпоталамусом. Синтез цих гормонів пригнічується при підвищенні в крові рівня гормонів ЩЗ (Т4 та Т3) та навпаки. ТТГ являється глікопротеїновим гормоном з молекулярною масою 28-30 кДа, складається з двох субодниць (α та β). α -субодниця ТТГ є неспецифічною, не визначає його біологічно активної ролі та має подібність до аналогічних доменів у складі ще трьох гормонів (фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормону та хоріонічного гонадотропіну людини). Вона складається з 92 амінокислот та має два олігосахаридних ланцюга. β -субодниця має один олігосахаридний ланцюг та складається з 112 амінокислот. Ця субодниця є визначальною для прояву ТТГ його біологічної активності. ТТГ є основним регулятором функції тироцитів, впливає на більшість етапів синтезу, зберігання та секреції тиреоїдних гормонів, стимулює проліферацію тироцитів, впливає на розмір фолікулів та самої ЩЗ [21]. Всі ці ефекти є результатом складних біохімічних та фізико-хімічних реакцій, що беруть початок від зв'язування ТТГ зі специфічним рецептором на базальній мембрані тироцита та активації аденілатциклази, зв'язаної з G-білком, і фосфатиділінозитольної системи через фосфоліпазу C. Оскільки взаємодія ТТГ з рецептором є ключовою для регуляції функції ЩЗ, то будь-яке порушення чи структури рецептору, чи його афінності до ТТГ може призвести до патології ЩЗ [22].

Наразі є багато досліджень, що свідчать про можливу участь ТТГ у малігнізації вузлів ЩЗ, а також у визначенні прогнозу після операції. Доведено, що ТТГ сприяє проліферації тироцитів, а його пригнічення введенням екзогенного тироксину викликає зменшення темпів росту та утворення нових вузлів ЩЗ [18,21]. Крім того, супресивна терапія L-тироксина має позитивний вплив на лікування диференційованого раку ЩЗ [6]. Ретроспективні дослідження показали, що рівень супресії ТТГ є незалежним прогностичним чинником рецидиву раку ЩЗ, а згідно нещодавніх проспективних досліджень є асоціація між агресивною супресією ТТГ та зменшенням смертності і випадків рецидиву у пацієнтів з раком ЩЗ [13,22]. Грунтуючись на результатах цих досліджень, видається ймовірним, що підвищений ризик злоякісності зі збільшенням рівня ТТГ відображає можливу його роль у канцерогенезі ЩЗ. Це видається цілком логічним, адже дефіцит йоду призводить до зниження рівня циркулюючих гормонів ЩЗ і, як наслідок, до підвищення рівня ТТГ, а хронічний йод-дефіцит є встановленим чинником розвитку зобу та раку ЩЗ. Проте, на сьогодні роль ТТГ в канцерогенезі ЩЗ переконливо не доведено, також залишається невизначеною причина підвищення рівня ТТГ внаслідок наявності злоякісного процесу в ЩЗ.

У 2006 році британські вчені Voelaert та співавт. опублікували результати дослідження, виконаного на 1500 пацієнтах, на основі яких було зроблено два висновки: сироватковий ТТГ – є незалежним предиктором малігнізації вузлів ЩЗ, ризик малігнізації росте паралельно з рівнем ТТГ в межах нормального діапазону [20]. Також було запропоновано використовувати ТТГ як допоміжний метод при постановці діагнозу пацієнтам з сумнівними результатами біопсії. Аналогічного висновку дійшли і американські вчені у 2008 році: Naumart та співавт. при дослідженні 843 пацієнтів виявили, що ризик розвитку раку ЩЗ зростає з концентрацією ТТГ в сироватці крові, а також високий рівень ТТГ асоційований з більш запущеними раковими пухлинами [21]. Крім того, автори дійшли висновку, що розвиток раку ЩЗ, а також екстраорганна інвазія злоякісних пухлин, корелює з рівнем ТТГ незалежно від віку [20]. Аналогічний результат був отриманий Ducini K та співавт., які показали взаємозалежність між підвищенням концентрації ТТГ та розвитком раку ЩЗ [22].

Вивчаючи дані всіх цих наукових досліджень можна було б з впевненістю сказати, що ТТГ – прекрасний маркер малігнізації і його можна використовувати при постановці діагнозу. Але існує і протилежна думка. Yazici P та співавт. у 2016 році, спираючись на дані, отримані від 134 пацієнтів, не виявили ані статистично значущого підвищення рівня ТТГ, ані його зниження у пацієнтів з раком ЩЗ [23]. Автори не рекомендують використовувати ТТГ як передопераційний маркер для визначення пацієнтів з раком ЩЗ. Натомість Huang H та співавт. у 2011 році, досліджуючи дані 741 пацієнта, виявили збільшення ризику розвитку раку ЩЗ зі збільшенням рівня ТТГ лише у чоловіків. У жінок рак ЩЗ розвивався з більшою частотою при рівнях ТТГ за нижчою межею нормальних значень. При цьому авторами було доведено наявність зворотного зв'язку між раком ЩЗ та рівнем ТТГ як у чоловіків, так і у жінок [24]. Виявилось, що ці дані не є абсолютно новими. Аналогічні результати були опубліковані й раніше, але вони не отримали підтримки широкого загалу науковців. Так, у 2014 році Sabina Rinaldi та співавт., на основі аналізу даних 357 пацієнтів з ПРЩЗ, виявили зворотню асоціацію між раком ЩЗ та рівнем ТТГ [25]. Пояснюючи цей факт, автори висувують гіпотезу, що багато пацієнтів з карциномою мають також інші вузли в щитоподібній залозі, які можуть продукувати надлишковий рівень тиреоїдних гормонів і, як наслідок, зменшувати рівень ТТГ. ТТГ, на думку авторів, не має достатньої точності і в якості скринінгового тесту не рекомендується [25]. На користь зворотної асоціації між рівнем ТТГ та розвитком раку ЩЗ свідчать і генетичні дослідження. Gudmundsson J та співавт. [26] виявили дві мутації, пов'язані з розвитком раку ЩЗ – 9q22.23 та 14q13.3, які також асоційовані з низьким рівнем ТТГ. Автори запропонували гіпотезу про те, що низький рівень ТТГ призводить до зменшення диференціації фолікулярного епітелію і, як наслідок, збільшення ймовірності злоякісної трансформації клітин [26].

Проти ролі ТТГ в розвитку раку ЩЗ виступили у далекому 1999 році Derwahl та співавт., які на дослідженнях *in vitro* показали, що інші фактори росту, такі як інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) можуть сильніше стимулювати канцерогенез ЩЗ без-

посередньо, а ТТГ потребує асоціації з IGF-1 щоб викликати проліферативні процеси [27]. Також доведено, що мутації рецепторів до ТТГ у зонах з посиленою сигнальною трансдукцією не завжди пов'язані з раком ЩЗ [28]. Також не слід виключати пацієнтів, які мають діагностований рак ЩЗ та підвищений рівень ТТГ на фоні аутоімунного тиреоїдиту. ХІЗО

Епідеміологічні та гістопатологічні дослідження виявили, що у пацієнтів з раком ЩЗ часто спостерігається інфільтрація ЩЗ клітинами запалення, а також рак ЩЗ часто виникає у пацієнтів з супутнім аутоімунним тиреоїдитом Хашимото (АІТХ). Вперше наявність взаємозв'язку папілярного раку ЩЗ та АІТХ була виявлена 1955 року у дослідженні Dailey ME та співавторів [29]. З цього часу ця гіпотеза широко обговорюється,

дістала відображення у багатьох дослідженнях, але і надалі залишається суперечливою.

Узагальнюючи вищеперераховані дані, можна сказати про те, що стимуляція рецепторів ТТГ шляхом збільшення концентрації ТТГ в сироватці крові може впливати на ріст як доброякісних, так і злоякісних пухлин ЩЗ, однак не є ймовірним, що все залежить тільки від ТТГ.

Висновки. Дані щодо ролі ТТГ у розвитку та прогресуванні ПРЩЗ не є однозначними. Коректна оцінка прогностичної та предиктивної ролі ТТГ потребує урахування молекулярного профілю ПРЩЗ та наявності іншої патології ЩЗ, як то аутоімунний тиреоїдит та багатовузловий зоб.

Література

1. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24(1):102-32. DOI: 10.1210/er.2002-0016
2. Liu FC, Lin HT, Lin SF, Kuo CF, Chung TT, Yu HP. Nationwide cohort study on the epidemiology and survival outcomes of thyroid cancer. *Oncotarget.* 2017;8(45):78429-51. DOI: 10.18632/oncotarget.19488
3. Shi LL, DeSantis C, Jemal A, Chen AY. Changes in thyroid cancer incidence, post-2009 American Thyroid Association guidelines. *Laryngoscope.* 2017;127(10):2437-41. DOI: 10.1002/lary.26473
4. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
5. Hyeong SA, Hyun JK, Kyoung HK, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid.* 2016;26(11):1535-40. DOI: 10.1089/thy.2016.0075
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61:69-90. DOI: 10.3322/caac.20107
7. Amendoeira I, Maia T, Sobrinho-Simões M. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(4):R247-R58. DOI: 10.1530/ERC-17-0513
8. Sulaieva O, Belemets N, Seleznirov O, Chuba VYa, Shapochka DA, Chernenko EV. Histological and molecular diagnostics of thyroid tumors in line with international guidelines and recommendations. *Clin Endocrinol. Endocr. Surg.* 2018;1(61):7-14. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126898](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126898)
9. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mod Pathol.* 2016;29(7):698-707. DOI: 10.1038/modpathol.2016.65
10. Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med. J.* 2011;34(1):23-34.
11. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017;24(2):R13-R26. DOI: 10.1530/ERC-16-0432
12. 8th Edition AJCC Cancer Staging Manual. Available from: <https://cancerstaging.org/CSE/general/Pages/articles.aspx>
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
14. Ying W, Xinrong Zh, Siyue L. Novel and Practical Scoring Systems for the Diagnosis of Thyroid Nodules. *PLoS One.* 2016;11(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0163039
15. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390-7. DOI: 10.1210/jc.2011-1469
16. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 2013;381(9871):1058-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9
17. Golbert L, Cristo AP, Faccin CS. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: a prospective study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188123. DOI: 10.1371/journal.pone.0188123
18. Spencer CA. Thyroid function tests: assay of thyroid hormones and related substances. *Thyroid Disease Manager.* 2017. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/assay-of-thyroid-hormones-and-related-substances3/>
19. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed – a review for primary care. *Clin Med Res.* 2016;14:83-92. DOI: 10.3389/fendo.2016.00142
20. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28. DOI: 10.1159/000356507
21. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(11):4295-301. DOI: 10.1210/jc.2006-0527
22. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE. Higher serum TSH level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;93:809-14. DOI: 10.1210/jc.2007-2215
23. Duccini K, Souza M, Delfim R. High Serum Thyrotropin Concentrations Within the Reference Range: A Predictor of Malignancy in Nodular Thyroid Disease. *Med Princ Pract.* 2018;27(3):272-7. DOI: 10.1159/000488196
24. Yazici P, Mihmanli M, Bozkurt E, Ozturk FY, Uludag M. Which is the best predictor of thyroid cancer: thyrotropin, thyroglobulin or their ratio? *Hormones (Athens).* 2016;15(2):256-63. DOI: 10.14310/horm.2002.1677
25. Rinaldi S. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroglobulin, and Thyroid Hormones and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma: The EPIC Study. *JNCI: J Nat Cancer Institute.* 2014;106(6):2014.
26. Sulem GP, Gudbjartsson D, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Masson G, He H, et al. Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. *Nat Genet.* 2012;44(3):319-22. DOI: 10.1038/ng.1046
27. Derwahl M, Broecker M. Clinical review 101: thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:829-34. DOI: 10.1210/jc.2007-2215

28. Mazzaferri EL. 2000 Thyroid cancer and Graves' disease: the controversy ten years later. *Endocrine Practice*. 2000;6:221-5. DOI: 10.1210/jc.2007-2215
29. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *A.M.A. Archives of Surgery*. 1955;70:291-7. DOI: 10.1001/archsurg.1955.01270080137023

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ ТА РАКОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Черненко О. В.

Резюме. Огляд присвячено аналізу ролі оцінки рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в діагностиці, прогнозуванні та предикції розвитку диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема папілярної карциноми. Значна кількість досліджень свідчать про те, що зростання рівню ТТГ асоційоване з розвитком папілярного раку ЩЗ та його несприятливим прогнозом, пов'язаним з підвищенням інвазивності та метастазування. В той же час є роботи, в яких не було визначено зв'язку між ТТГ та перебігом раку ЩЗ. Більш того, зростає кількість досліджень, які демонструють зворотний зв'язок між рівнем ТТГ та розвитком й прогресуванням папілярної карциноми ЩЗ. Такі протиріччя можуть бути пов'язані з різним розміром і характеристиками досліджуваних груп пацієнтів, дизайном дослідження та дією інших факторів, що можуть впливати на рівень ТТГ, а саме вік, наявність непухлинних автономних вузлів ЩЗ, аутоімунного тиреоїдиту тощо.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, тиреотропний гормон.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА И РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Черненко Е. В.

Резюме. Обзор посвящен анализу роли оценки уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в диагностике, прогнозировании и предикции развития дифференцированного рака щитовидной железы (ЩЖ), особенно папиллярной карциномы. Большая часть исследований свидетельствует о том, что повышение уровня ТТГ ассоциировано с развитием папиллярного рака ЩЗ и его неблагоприятным прогнозом, связанным с повышением инвазивности и метастазирования. В то же время есть работы, в которых не было выявлено связи между ТТГ и течением рака ЩЖ. Более того, увеличивается количество исследований, которые демонстрируют обратную связь между уровнем ТТГ и развитием и прогрессированием папиллярной карциномы ЩЖ. Такие противоречия могут быть связаны с разным размером и характеристиками исследуемых групп пациентов, дизайном исследований и действием других факторов, что могут влиять на уровень ТТГ, а именно возраста, наличия неопухолевых автономных узлов ЩЖ, аутоиммунного тиреоидита в том числе.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиреотропный гормон.

RELATIONSHIP BETWEEN THYROID STIMULATING HORMONE AND THYROID CANCER

Chernenko O. V.

Abstract. To date, there is growing number of well-known predictors of malignancy of the thyroid nodules including a solid fixed formation that is detected by physiological examination, rapid growth and large size of the site, tracheostomy, dysphagia or lymphadenopathy, irradiation in the history of low doses of radiation of the head and neck in infancy, age less for 20 years and more than 70 years and male gender. Detection of thyroid tumors, characterized by benign course and favorable prognosis, can significantly reduce the number of surgical interventions. However, there are cases where the potential of malignancy of the tumor can not be determined. In this case, alternative diagnostic methods are required. These may include the detection of BRAF and RAS spot mutations, PAX8 / PPAR γ and RET / PTC translocation, but given the high cost of research data and relatively low sensitivity, these methods are not always suitable for routine diagnostics. The determination of the level of serum hormones may be cheaper and faster. This review is devoted to the assessment of the current concept on thyroid stimulating hormone role in development and progression differentiated thyroid cancer, namely papillary thyroid carcinoma. Numerous studies demonstrated the significance of high (TSH) in thyroid nodes malignisation and progression associated with rapid growth, aggressiveness and metastasis development. Many authors find this test useful for distinguishing benign and malignant thyroid tumors and suggest that it may be used as an auxiliary in the diagnostics. However there some authors who did not find any relationship between TSH and thyroid cancer. Finally, there is a growing body of investigations demonstrating the opposite relations between TSH levels and thyroid malignancies. Genetic studies also are in favor of the reciprocal association between the level of TSH and the development of thyroid cancer. Such controversy could be related with different sampling and design of study as well as with confounding factors including patients age, benign thyroid nodules with autonomy and autoimmune thyroiditis.

Key words: thyroid cancer, thyroid stimulating hormone.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 23.09.2018 року