



Обзор

Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики

Пронин В.С.¹ • Анциферов М.Б.² • Алексеева Т.М.² • Пронин Е.В.²

Таргетное применение аналогов соматостатина (АС) при акромегалии и нейроэндокринных опухолях может иметь некоторые преимущества перед радикальными методами лечения, так как эти препараты снижают избыточную гормональную секрецию и имеют туморсупрессивное действие. В качестве моно- или комбинированной терапии АС характеризуются хорошей переносимостью и отсутствием риска развития инвалидизирующих ятрогенных осложнений. При акромегалии, причиной которой выступает опухоль гипофиза, продуцирующая соматотропин, АС первого поколения относятся к терапии выбора после нерадикальной аденомэктомии, а также при отказе от оперативного лечения. Эффективность лечения зависит от патоморфологических форм соматотрофных опухолей, различающихся по

рецепторному фенотипу, клиническому сценарию и пролиферативной активности. АС первого поколения успешно применяются при фармакотерапии других гипофизарных опухолей – тиреотрофных, кортикотрофных, гонадотрофных, лактотрофных (при наличии резистентности к агонистам дофамина), а также для адъювантного лечения нейроэндокринных и неэндокринных неоплазий и коррекции разнообразных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Доказано положительное антисекреторное и антинеопластическое действие АС при гастроэнтеропанкреатических опухолях (карциноидном синдроме, випомах, гастриномах, инсулиномах, глюкагономах, соматостатиномах). Целевой отбор пациентов на лечение АС первого поколения с учетом рецепторного фенотипа опухолевых клеток будет

способствовать скорейшему достижению биохимической ремиссии, повышению качества и продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: аналоги соматостатина, медикаментозное лечение, акромегалия, нейроэндокринные опухоли

Для цитирования: Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В. Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-019.

Поступила 11.06.2021; доработана 26.04.2022; принята к публикации 22.06.2022; опубликована онлайн 06.07.2022

Клиническая практика свидетельствует, что таргетное применение аналогов соматостатина (АС) при акромегалии и нейроэндокринных опухолях может иметь некоторые преимущества перед радикальными методами лечения. Помимо высокой эффективности в отношении снижения гормональной секреции и туморсупрессивного действия эти препараты в качестве моно- или комбинированной терапии характеризуются хорошей переносимостью и отсутствием риска развития инвалидизирующих ятрогенных осложнений. Данный обзор посвящен анализу механизмов действия и результатов терапевтического использования АС при первичном или адъювантном лечении гипофизарных и некоторых других нейроэндокринных опухолей.

Нативный соматостатин

Открытие в 1973 г. соматостатина и последующее выявление разветвленной сети его тканевых рецепторов позволили во многом прояснить

природу физиологической регуляции гипофиза, поджелудочной железы и пищеварительной системы. Соматостатин представляет собой циклический полипептид, присутствующий в организме в двух биологически активных формах, происходящих из одного предшественника. Первая форма, состоящая из 14 аминокислот, вырабатывается преимущественно в гипоталамусе, тогда как вторая, включающая 28 аминокислот, секретируется δ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и энтероцитами желудочно-кишечного тракта. В центральной нервной системе соматостатин выступает как нейромедиатор, оказывающий ингибирующее действие на секрецию гормона роста, пролактина, тиреотропного гормона и адренокортикотропного гормона клетками аденогипофиза. Помимо этого соматостатин принимает участие в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, снижая портальное давление, подавляя моторику желудка, желчевыделение, секрецию соляной кислоты, пепсиногена, внешнесекреторную активность



поджелудочной железы, перистальтику кишечника и абсорбцию питательных веществ. Под влиянием соматостатина происходит торможение секреции глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида, холецистокинина, гастрина, мотилина, нейротензина, гастрин-ингибирующего пептида, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида [1–3].

Биологический эффект соматостатина реализуется через специфические семидоменные рецепторы, ассоциированные с нуклеотидрегуляторным Gi-белком и широко представленные в различных органах и тканях. Известно 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (ССР), при этом 2-й подтип имеет 2 сплайсинговых варианта (2a и 2b). Соматостатин, состоящий из 14 аминокислот, отличается высоким сродством с 1–4-м подтипами ССР, а его изоформа из 28 аминокислот преимущественно связывается с рецепторами 5-го подтипа. В нормальном гипофизе выявляются все подтипы ССР в убывающей экспрессии: 5 > 2 > 1 > 3 > 4-го, тогда как в соматотрофных опухолях преимущественно экспрессируются 2-й и 5-й подтипы ССР, выявляемые примерно в 95 и 85% аденом соответственно [4, 5].

Соединение соматостатина с внеклеточным доменом специфического рецептора приводит к диссоциации рецепторного комплекса на α -, β - и γ -субъединицы и ингибированию каталитической субъединицы. Подавление активности аденилатциклазы сопровождается открытием калиевых каналов, поляризацией клеточной мембраны и блокированием внутриклеточного доступа ионов кальция. Результатом взаимодействия становится уменьшение внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата и концентрации Ca^{2+} , что препятствует экзоцитозу и секреции гормонов. Наряду с антисекреторным действием нативный соматостатин ингибирует пролиферацию клеток путем приостановки клеточного цикла, индукции апоптоза, снижения продукции ростовых факторов и блокирования ангиогенеза [4, 6].

Аналоги соматостатина 1-й генерации

Выраженные антисекреторные и антипролиферативные свойства соматостатина открыли перспективу его клинического использования. Однако короткий период полужизни (менее 3 минут), множественное и синхронное воздействие на разные органы ограничивали возможность его практического применения. В связи с этим были синтезированы новые пептиды АС-SMS 201-995 (октреотид) и ВІМ-23014 (ланреотид), которые

Пронин Вячеслав

Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии терапевтического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>
✉ 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 540 69 11.
E-mail: vspronin@yandex.ru

Анциферов Михаил

Борисович – д-р мед. наук, профессор, главный врач²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferov@rambler.ru

Алексеева Татьяна

Марковна – врач-эндокринолог высшей категории²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>. E-mail: mamamarka@yandex.ru

Пронин Евгений

Вячеславович – врач-эндокринолог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>. E-mail: r-wp@mail.ru

отличались повышенной метаболической стабильностью, небольшим объемом распределения и низким клиренсом, что в итоге способствовало увеличению продолжительности терапевтического воздействия [7]. Аналоги соматостатина 1-й генерации (АС1) обеспечивали селективное высокоаффинное связывание со 2-м, умеренное сродство с 3-м и 5-м подтипами ССР.

Первым стабильным АС, синтезированным в 1982 г., был октреотид, который по сравнению с эндогенным соматостатином обладал более выраженным ингибирующим влиянием на секрецию гормона роста. Сродство октреотида ко 2-му подтипу ССР было в 45 раз выше, чем у эндогенного соматостатина. Пролонгированная форма препарата – ЛАР (от англ. long-acting release – LAR) – появилась в 1995 г. Для увеличения длительности фармакологического действия октреотид предварительно смешивается с органическим разбавителем с образованием микросфер из био-разлагаемого полимера. Октреотид ЛАР вводится глубоко внутримышечно в дозе 10, 20 или 30 мг с интервалом в 4 недели, при этом стабильная терапевтическая концентрация препарата в плазме достигается после 3 инъекций [2, 7].

Другой метаболически стабильный АС – ланреотид – был синтезирован в 2001 г. и характеризовался сходной с октреотидом связывающей способностью преимущественно со 2-м подтипом ССР. Ланреотид представляет собой циклический октапептид, способный образовывать нековалентно связанные димеры, стабилизированные водородными связями [8]. Сегодня в клинике широко используется продленная лекарственная форма ланреотида (Аугожель), полученная с помощью нанотехнологии. Основой для ее создания послужила способность пептидных молекул при определенных условиях рН, концентрации и водно-солевой среды самоорганизовываться в нитевидные структуры, создавая полые нанотрубки или плотно упакованные волокна. Полученная физико-химическая стабильность препарата обеспечивает возможность длительного хранения предварительно заполненных, готовых к инъекции шприцев. Благодаря медленному и контролируемому высвобождению лекарственного средства, которое инициируется сразу после переноса в разбавленный раствор, осуществляется оперативная и длительная доставка ланреотида [9].

Нежелательные явления при приеме АС1 встречаются относительно редко и, как правило, имеют преходящий характер. К ним относятся желудочно-кишечные расстройства, метеоризм,

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Эндокринологический диспансер ДЗМ»; 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, 37, Российская Федерация



холестаза, нарушение стула, а также локальные проявления – боль и раздражение в месте введения препарата [10].

Аналог соматостатина 2-й генерации

Пасиреотид – представитель 2-й генерации мультирецепторных аналогов соматостатина (АС2). По сравнению с октреотидом и ланреотидом его отличает большая аффинность к 5-му и низкое сродство ко 2-му подтипам ССР [3]. Существуют две лекарственные формы пасиреотида: для подкожного введения и внутримышечного (продолжительная – пасиреотид ЛАР). Подобно октреотиду ЛАР, в случае пасиреотида ЛАР концентрация препарата в плазме достигает устойчивого состояния после 3 инъекций при введении с 4-недельными интервалами. Препарат характеризуется выраженным антисекреторным и анти-туморозным действием при лечении новообразований, экспрессирующих 5-й подтип ССР. Среди побочных явлений при приеме пасиреотида ЛАР наиболее значимым считается нарушение углеводного обмена, которое наблюдается примерно у 60% больных, что объясняется супрессивным действием препарата в отношении секреции инсулина [11].

Место аналогов соматостатина в лечении акромегалии

Акромегалия – гетерогенное заболевание, при котором качество и продолжительность жизни пациентов непосредственно зависят от своевременной диагностики и рациональности выбранного лечебного подхода [12, 13]. Эффективность лечения синдрома акромегалии нельзя рассматривать в отрыве от существующего многообразия патоморфологических форм соматотрофных опухолей, различающихся по рецепторному фенотипу, клиническому сценарию, пролиферативной активности и чувствительности к терапии [14]. В табл. 1 представлен фрагмент последней иммуногистохимической классификации опухолей гипофиза Всемирной организации здравоохранения (2017), отражающей гетерогенный характер соматотрофных опухолей (их доля в структуре опухолей гипофиза составляет 10–15%) [15].

Экспертным сообществом трансфеноидальная аденомэктомия признается первой линией медицинского пособия при акромегалии. В зависимости от исходных размеров соматотрофной опухоли и особенностей ее экстраселлярного роста послеоперационная биохимическая ремиссия наблюдается при микро-, макро- и инвазивных аденомах примерно в 75–90, 40–50 и 24% случаев

соответственно. К предикторам низкого оперативного контроля относятся: инвазия в кавернозный синус, большие размеры опухоли, молодой возраст, исходно повышенные уровни гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [16, 17].

Примерно у 50% прооперированных больных сохраняется активность заболевания, что определяет необходимость подключения адъювантной медикаментозной терапии, которая включает в себя 3 класса препаратов: АС, агонисты дофамина и антагонисты рецепторов гормона роста. Согласно международным рекомендациям, АС1 относятся к первой линии медикаментозной терапии, назначаемой также больным, не прошедшим, в силу разных причин, оперативного лечения [18]. Использование АС при акромегалии способствовало кардинальному повышению качества медикаментозной терапии у большинства больных, при этом у чувствительных пациентов клиничко-лабораторная ремиссия наблюдалась в среднем через 5 месяцев от начала лечения. Успешное комбинирование хирургического и медикаментозного пособий способствовало существенному повышению продолжительности жизни пациентов [19, 20].

Эффективность аналогов соматостатина в лечении акромегалии

Сравнение результатов использования пролонгированных форм октреотида и ланреотида у больных акромегалией показало сходные характеристики. При применении октреотида ЛАР в дозе 20–30 мг/28 дней и ланреотида Аутожел в дозе 120 мг/28 дней снижение уровня гормона

Таблица 1. Морфологические варианты соматотрофных опухолей (Классификация опухолей гипофиза Всемирной организации здравоохранения, 2017; [15])

Морфологический вариант	Иммунологический фенотип	Фактор транскрипции
Густо гранулированная аденома	ГР ± ПРЛ (< 10% клеток) ± α-субъединица НЦК – диффузный	PIT-1
Редко гранулированная аденома	ГР ± ПРЛ (< 10% клеток) НЦК – фиброзные тельца	PIT-1
Маммосоматотрофная аденома	ГР ± ПРЛ (в одной клетке) ± α-субъединица	PIT-1, ERα
Смешанная соматотрофная-лактотрофная аденома	ГР ± ПРЛ (в разных клетках) ± α-субъединица	PIT-1, ERα

ERα – эстрогеновый рецептор α; PIT-1 – специфический для гипофиза фактор транскрипции 1, член семейства транскрипционных факторов POU; ГР – гормон роста; НЦК – низкомолекулярный цитокератин; ПРЛ – пролактин



роста < 2,5 мкг/л наблюдалось у 33–75 и 38–80% пациентов соответственно, нормализация содержания ИФР-1 достигалась у 38–85% против 39–80% [20]. Вместе с тем возможность самостоятельного введения пациентами ланреотида Аутожель и допустимое увеличение межинъекционных интервалов до 8 недель способствовали уменьшению риска нежелательных явлений, повышению степени свободы и приверженности лечению. В ходе многоцентрового исследования SOMACROL было показано, что у чувствительных к препарату больных увеличение интервалов между введением ланреотида Аутожель 120 мг до 6–8 недель на фоне сохранения биохимической ремиссии сопровождалось достоверным повышением качества жизни [21]. По данным S.J. Neggers и соавт. 88,7% пациентов, достигших контроля на фоне лечения октреотидом ЛАР в дозе 10–20 мг каждые 4 недели, были успешно переведены на прием ланреотида Аутожель 120 мг каждые 6 недель с сохранением нормальных биохимических показателей [22].

Что касается антинеопластического действия АС1, уменьшение объема опухоли > 20–25% от исходного наблюдалось у 63% больных при лечении ланреотидом Аутожель и у 66% при использовании октреотида ЛАР [20]. По данным А. Colaо и соавт. наибольшее уменьшение объема (около 50% от исходного) регистрируется в течение 1-го года лечения. Затем процесс сокращения размеров опухоли замедляется, составляя на 2-й, 3-й, 4-й и 5-й годы лечения минус 30, 20, 18 и 6% от предыдущего объема [23]. В ретроспективном исследовании с участием 67 больных акромегалией было показано, что уже через 3 месяца от начала приема АС1 отмечалось уменьшение объема опухоли, степень которого была наибольшей у больных с микроаденомами или эндоселлярными макроаденомами по сравнению с экстраселлярными и инвазивными макроаденомами (72,7% против 35,6% соответственно) [24]. Была выявлена прямая корреляция между экспрессией 2-го подтипа ССР в аденоматозных клетках, с одной стороны, и степенью уменьшения опухолевого объема, а также выраженностью биохимической чувствительности к октреотиду ЛАР в качестве адъювантной терапии, с другой стороны [25, 26]. В ходе клинического исследования PRIMARYS было отмечено, что у 63% больных, получавших ланреотид Аутожель, достигалось достоверное ($\geq 20\%$) уменьшение объема опухоли в течение 48 недель. При этом величина снижения уровня ИФР-1 на фоне лечения была наиболее значимым предиктором уменьшения опухолевой массы [27].

По данным К. Kiseljak-Vassiliades и соавт., результативность хирургического и медикаментозного лечения коррелирует с гистологическим подтипом соматотрофной опухоли. Редко гранулированные опухоли чаще наблюдались у молодых пациентов и по объему были в 3 раза больше по сравнению с густо гранулированными опухолями. Напротив, густо гранулированные опухоли по сравнению с редко гранулированными образованиями имели более высокую статистику послеоперационной (68,8 против 28,6%) и медикаментозной (65,7 против 28,6%) ремиссии. Авторы заключают, что учет конкретного гистологического подтипа опухоли позволяет прогнозировать ее биологическое поведение и перспективы хирургического и медикаментозного пособия [28]. Метаанализ 12 исследований с совокупным числом пациентов 924 показал, что предварительное лечение АС1 снижает риск послеоперационных осложнений и способствует улучшению клинических показателей [29].

Проблема резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации

Важной темой, сопряженной с феноменом резистентности к АС1, которой в последнее время уделяется большое внимание, представляется правильный подбор пациентов для медикаментозного лечения акромегалии. Возникновение данного феномена связано с начальным представлением о том, что акромегалия вызвана морфологически однородной секретирующей гормон роста аденомой гипофиза с меняющимся, в силу разных обстоятельств, рецепторным фенотипом, и это отражается на чувствительности к АС1. Отсюда известные, но малорезультативные попытки запредельной эскалации лечебной дозы, уменьшения межинъекционных интервалов и существенного увеличения сроков ожидания эффекта [4, 30].

В настоящее время убедительно доказана реально существующая множественность патоморфологических вариантов соматотрофных опухолей, входящих в PIT-1-зависимое семейство и различающихся рецепторным фенотипом, секреторной и пролиферативной активностью, агрессивностью клинического развития и чувствительностью к медикаментозной терапии АС1 [14, 15].

Отрицание факта существования соматотрофных опухолей, различных по гистологическому составу и клиническому течению, обрекает врачей на лечение синдрома акромегалии методом «проб и ошибок», эффективность которого



практически невозможно предсказать. Это подтверждается большим разбросом в показателях достижения биохимической ремиссии на фоне первичной или вторичной медикаментозной терапии АС1 в неселективных группах, составляющим от 30 до 60% [18]. При таком «слепом» подходе эффективность лечения заведомо определяется степенью выраженности в опухолевых клетках экспрессии 2-го подтипа ССР. Если в опухоли, на которую безуспешно пытаются воздействовать с помощью АС1, доминирует не 2-й, а 5-й подтип ССР, отсутствие ожидаемого эффекта следует трактовать не как резистентность к АС1, а как некорректный подбор пациентов для медикаментозной терапии. По данным L. Kasuki и соавт., у каждого 4–5-го больного, несмотря на длительное лечение максимальными дозами АС1, сохраняется активность заболевания. Доказано, что низкая результативность АС1 обусловлена наличием у данной когорты пациентов редко гранулированной аденомы, характеризующейся низкой экспрессией 2-го подтипа ССР и заведомой резистентностью к лечебному действию АС1 [31]. Это подтверждают клинические примеры успешного перевода таких больных на пасиреотид ЛАР, преимущественно воздействующий на 5-й подтип ССР. Напротив, наилучшая чувствительность к лечению АС1 наблюдается у больных с наличием густо гранулированной аденомы, отличающейся высокой экспрессией 2-го подтипа ССР. Именно этот патоморфологический вариант соматотрофной опухоли видится наиболее перспективным для первичной или вторичной медикаментозной терапии АС1 [32].

Согласно данным Московского регистра больных акромегалией и гипопитарным гигантизмом, в неселективной и селективной группах при многолетней первичной или вторичной медикаментозной терапии АС1 контроль акромегалии был достигнут в 47 и 72% и 51 и 80% случаев соответственно ($p=0,0002$). В качестве разделительного межгруппового признака использовался процент снижения уровня ИФР-1 через 3 месяца от начала лечения по сравнению с исходным значением. Величина показателя $\geq 60\%$ указывает на хорошую чувствительность к АС1 и коррелирует при первичной медикаментозной терапии с уровнем ИФР-1 через 12 месяцев лечения, итоговым уровнем ИФР-1 и длительностью эффективного лечения ($r=-0,57$, $-0,61$ и $0,52$ соответственно; $p<0,0001$). Напротив, отсутствие или незначительное снижение ($<30\%$ от исходного) уровня ИФР-1 через 3 месяца лечения коррелируют с низкой результативностью последующего

длительного использования АС1. Результаты ретроспективного анализа данных регистра свидетельствуют: несмотря на то что в резистентной группе больные получали относительно большую дозу препарата и подвергались более агрессивному и длительному лечению с использованием хирургического, лучевого и комбинированного пособий, контроль акромегалии у таких больных при первичной и вторичной медикаментозной терапии АС1 был достигнут только в 33% против 76% в группе с величиной снижения ИФР-1 $>60\%$ ($p<0,001$) [33].

Таким образом, отсутствие биохимической ремиссии на фоне длительного использования АС1 нарушает принцип таргетного лечения. Дополнительно хотелось бы отметить, что особенность реагирования соматотрофной опухоли на оценочное (3-месячное) лечение АС1 имеет практическое значение, поскольку позволяет на самых ранних этапах медикаментозной терапии, с одной стороны, прогнозировать ее долговременную эффективность, а с другой – своевременно выделять абсолютно резистентных к АС1 пациентов с агрессивным течением заболевания, характерным для редко гранулированных соматотрофных опухолей, отличающихся высоким риском продолженного опухолевого роста и малигнизации. А значит, оценочное лечение АС1 приобретает не только прогностическую, но и диагностическую направленность. Рекомендуемое ранее 12-месячное наблюдение за неэффективным медикаментозным лечением чревато для больных фатальными последствиями [4, 34].

Признание факта множественности патоморфологических вариантов соматотрофных опухолей способствовало развитию опухолю-ориентированной диагностики с выделением предикторов, указывающих на наличие определенного гистологического подтипа и рецепторного фенотипа опухолевых клеток, включая оценочные пробы, секреторные и морфологические характеристики опухоли, иммуногистохимический анализ оперативно удаленного материала и интенсивность опухолевого сигнала на Т2-взвешенных магнитно-резонансных изображениях. Доказано, что дебют заболевания в более позднем возрасте, небольшое превышение уровней гормона роста и ИФР-1, гипоинтенсивный сигнал аденомы на Т2-взвешенных магнитно-резонансных изображениях, высокая экспрессия 2-го подтипа ССР, густо гранулированная соматотрофная опухоль, наличие GSP-мутации, а также пролиферативный индекс Ki-67 $<2,3\%$ статистически значимо коррелировали



с чувствительностью к АС1. Напротив, присутствие АР-мутации, редко гранулированной аденомы, гиперинтенсивного опухолевого сигнала при магнитно-резонансной томографии, высокие значения Ki-67 ассоциировались с низкой чувствительностью к АС1 [35–37].

Пути преодоления резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации

Современный терапевтический маневр при частичной или полной резистентности к АС1 включает использование пасиреотида, каберголина и пэгвисоманта. Пациентам, не достигшим контроля акромегалии, несмотря на высокие дозы АС1, рекомендуется перевод на пасиреотид ЛАР [20]. Согласно результатам исследования PAOLA, у 15 и 20% больных, переведенных с АС1 на лечение пасиреотидом ЛАР в дозах 40 и 60 мг/28 дней, был достигнут адекватный биохимический контроль [38]. Положительный эффект пасиреотида ЛАР обусловлен воздействием препарата на 5-й подтип ССР, более высокая экспрессия которого была обнаружена в соматотрофных опухолях, резистентных к АС1 [39]. По мнению J. Bollerslev и соавт., препарат может использоваться у больных, резистентных к АС1 в случаях наличия: а) клинически агрессивных и/или быстро растущих опухолей; б) непереносимости АС1 и пэгвисоманта; в) выраженной краниалгии [18]. Однако с учетом риска развития ятрогенной гипергликемии требуется тщательное мониторингирование состояния углеводного обмена с оперативным подключением сахароснижающих препаратов [40].

Фармакологическими нишами для использования селективного агониста дофаминовых рецепторов каберголина являются небольшая активность заболевания, наличие смешанных сомато-пролактотрофных опухолей, а также выявление частичной резистентности к АС1 как препарату 2-й линии. В качестве монотерапии каберголин показал свою эффективность в 20–30%, при комбинированном лечении – в 30–35% случаев [41].

Другая фармакологическая опция при выявлении резистентности (или непереносимости) АС1 – назначение антагониста рецепторов гормона роста пэгвисоманта, блокирующего биологическое действие гормона роста в периферических тканях (прежде всего в печени) и обеспечивающего нормализацию уровня ИФР-1 в 63–97% случаев. Пэгвисомант может использоваться в качестве монотерапии (при небольших размерах аденомы) или в комбинации с АС1, пасиреотидом или каберголином [42, 43]. Десятилетняя

Таблица 2. Показания для клинического использования аналогов соматостатина [3]

Показания согласно инструкции (on-label)	Показания вне инструкции (off-label)
Эндокринологические	
Акромегалия	Гонадотропиномы
Тиреотропиномы	Пролактиномы, резистентные к агонистам дофамина
Болезнь Кушинга	Нейроэндокринная
Симптомы, ассоциированные с функционированием нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолей	гастроэнтеропанкреатическая опухоль при множественных эндокринных неоплазиях 1-го типа, орбитопатия Грейвса
Неоперабельные высоко или умеренно дифференцированные, локально расположенные или метастатические гастроинтестинальные опухоли (нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли)	Рефрактерная диарея, ассоциированная с медуллярным раком щитовидной железы
	Врожденный гиперинсулинизм или персистирующая гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных
	Диабетическая ретинопатия и отек макулы
Гастроэнтерологические	
Профилактика осложнений после панкреатической хирургии	Демпинг-синдром
Кровотечение из гастроэзофагеальных варикозных вен у больных с циррозом печени	Дигестивная или лимфатическая фистула
	Гепаторенальный поликистоз
	Рефрактерная хроническая диарея
Неэндокринные опухоли	
	Рак молочной железы, ободочной кишки, простаты, экзокринной части поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легких, гепатоцеллюлярный рак

наблюдательная программа ACROSTUDY, объединившая 2090 пациентов из разных стран, получавших терапию пэгвисомантом, показала наличие стойкого биохимического контроля у 73% больных акромегалией [42].

Показанием для назначения пэгвисоманта служит сохранение активности заболевания после нерадикальной аденомэктомии и вторичной медикаментозной терапии АС. Принимая во внимание различия в механизмах действия, рекомендуется комбинированное лечение АС и пэгвисомантом, эффективность которого, выражающаяся в нормализации уровня ИФР-1, достигает 90% [44]. Таким образом, с внедрением в клиническую практику пасиреотида и пэгвисоманта у врачей появились новые возможности для достижения контроля заболевания, однако АС1 по-прежнему занимают ведущие позиции в медикаментозном лечении акромегалии [45].

Расширение возможностей применения аналогов соматостатина

Аналоги соматостатина успешно применяются при фармакотерапии и других гипофизарных



опухолей – тиреотрофных, кортикотрофных, гонадотрофных, лактотрофных (при наличии резистентности к агонистам дофамина), а также для адъювантного лечения нейроэндокринных и неэндокринных неоплазий и коррекции разнообразных гастроэнтерологических нарушений [46, 47]. Доказано положительное антисекреторное и антинеопластическое действие АС при гастроэнтеропанкреатических опухолях (карциноидном синдроме, випомах, гастриномах, инсулиномах, глюкагономах, соматостатиномах) [48, 49]. Согласно клиническим исследованиям PROMID и CLARINET, у больных с неоперабельными метастатическими нейроэндокринными опухолями использование пролонгированных форм октреотида и ланреотида способствовало

подавлению опухолевого роста, улучшению клинических симптомов и повышению выживаемости [50]. Все возможности терапевтического применения АС суммированы в табл. 2 [3].

Заключение

Аналоги соматостатина признаны ведущим лекарственным средством для обеспечения контроля в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии у большинства больных акромегалией и нейроэндокринными неоплазиями. Целевой отбор пациентов на лечение АС1 с учетом рецепторного фенотипа опухолевых клеток будет способствовать скорейшему достижению биохимической ремиссии, повышению качества и продолжительности жизни пациентов. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

В.С. Пронин – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, написание текста; М.Б. Анциферов – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.М. Алексеева – анализ литературы, редактирование текста; Е.В. Пронин – поиск и анализ

литературы, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179(4068):77–79. doi: 10.1126/science.179.4068.77.
- Öberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R551–R566. doi: 10.1530/ERC-16-0151.
- Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1682. doi: 10.3390/ijms21051682.
- Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247–271. doi: 10.1210/er.2010-0002.
- Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):R223–R240. doi: 10.1530/JME-14-0011.
- Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100–108. doi: 10.1007/s11102-017-0791-0.
- Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2989–2999. doi: 10.1185/03007990903328959.
- Wolin EM, Manon A, Chassaing C, Lewis A, Bertocchi L, Richard J, Phan AT. Lanreotide Depot: An Antineoplastic Treatment of Carcinoid or Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(4):366–374. doi: 10.1007/s12029-016-9866-9.
- Adelman DT, Van Genechten D, Megret CM, Truong Thanh XT, Hand P, Martin WA. Co-Creation of a Lanreotide Autogel/Depot Syringe for the Treatment of Acromegaly and Neuroendocrine Tumours Through Collaborative Human Factor Studies. *Adv Ther*. 2019;36(12):3409–3423. doi: 10.1007/s12325-019-01112-3.
- Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1213–1226. doi: 10.1517/14740338.2015.1059817.
- Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(5):536–543. doi: 10.1007/s11102-016-0734-1.
- Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523–531. doi: 10.1530/EJE-20-0019.
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.
- Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, Grossman A, Ikeda H, Inoshita N, Karavitaki N, Korbonits M, Laws ER Jr, Lopes MB, Maartens N, McCutcheon IE, Mete O, Nishioka H, Raverot G, Roncaroli F, Saeger W, Syro LV, Vasiljevic A, Villa C, Wierinckx A, Trouillas J; attendees of 14th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Annecy, France, November 2016. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):C5–C8. doi: 10.1530/ERC-17-0004.
- Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521–535. doi: 10.1007/s00401-017-1769-8.
- Buchfelder M, Feulner J. Neurosurgical Treatment of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:115–139. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.11.002.



17. Agrawal N, Ioachimescu AG. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary*. 2020;23(5):582–594. doi: 10.1007/s11102-020-01063-x.
18. Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. Management of endocrine disease: Individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):R57–R71. doi: 10.1530/EJE-19-0124.
19. Álvarez-Escolá C, Venegas-Moreno EM, García-Arnés JA, Blanco-Carrera C, Marazuela-Azpiroz M, Gálvez-Moreno MÁ, Menéndez-Torre E, Aller-Pardo J, Salinas-Vert I, Resmini E, Torres-Vela EM, Gonzalo-Redondo MÁ, Vilchez-Joya R, de Miguel-Novoa MP, Halperín-Rabinovich I, Páramo-Fernández C, de la Cruz-Sugranyes G, Houchard A, Picó-Alfonso AM; ACROSTART Study Group. ACROSTART: A retrospective study of the time to achieve hormonal control with lanreotide Autogel treatment in Spanish patients with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66(5):320–329. doi: 10.1016/j.endinu.2018.12.004.
20. Corica G, Ceraudo M, Campana C, Nista F, Cocchiara F, Boschetti M, Zona G, Criminelli D, Ferone D, Gatto F. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:379–391. doi: 10.2147/TCRM.S183360.
21. Bernabéu I, Fajardo C, Marazuela M, Cordido F, Venegas EM, de Pablos-Velasco P, Maroto GP, Olivera MP, de Paz IP, Carvalho D, Romero C, De la Cruz G, Escolá C. Effectiveness of lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals for acromegaly. *Endocrine*. 2020;70(3):575–583. doi: 10.1007/s12020-020-02424-z.
22. Neggers SJ, Pronin V, Balcere I, Lee MK, Rozhinskaya L, Bronstein MD, Gadelha MR, Maisonobe P, Sert C, van der Lely AJ; LEAD Study Group. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):313–323. doi: 10.1530/EJE-15-0215.
23. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(2):210–221. doi: 10.1007/s11102-015-0677-y.
24. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Growth hormone-secreting tumor shrinkage after 3 months of octreotide-LAR therapy predicts the response at 12 months. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3436–3442. doi: 10.1210/jc.2008-0424.
25. Liu W, Xie L, He M, Shen M, Zhu J, Yang Y, Wang M, Hu J, Ye H, Li Y, Zhao Y, Zhang Z. Expression of somatostatin receptor 2 in somatotropinoma correlated with the short-term efficacy of somatostatin analogues. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:9606985. doi: 10.1155/2017/9606985.
26. Casarini AP, Jallad RS, Pinto EM, Soares IC, Nonogaki S, Giannella-Neto D, Musolino NR, Alves VA, Bronstein MD. Acromegaly: correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotide-lar treatment. *Pituitary*. 2009;12(4):297–303. doi: 10.1007/s11102-009-0175-1.
27. Petersenn S, Houchard A, Sert C, Caron PJ; PRIMARYS Study Group. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary*. 2020;23(2):171–181. doi: 10.1007/s11102-019-01020-3.
28. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Kerr JM, Wierman ME. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine*. 2015;49(1):231–241. doi: 10.1007/s12020-014-0383-y.
29. Yang C, Li G, Jiang S, Bao X, Wang R. Preoperative Somatostatin Analogues in Patients with Newly-diagnosed Acromegaly: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Sci Rep*. 2019;9(1):14070. doi: 10.1038/s41598-019-50639-6.
30. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, Castello R, Arnaldi G, Bugari G, Cozzi R, Ferone D, Formenti AM, Gatti E, Grotoli S, Maffei P, Maffezzoni F, Montini M, Terzolo M, Ghigo E. High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: A randomized, multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2454–2464. doi: 10.1210/jc.2017-00142.
31. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):R89–R100. doi: 10.1530/EJE-17-1006.
32. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):875–884. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
33. Пронин ЕВ, Анциферов МБ, Алексеева ТМ, Пронин ВС. Рациональная фармакотерапия акромегалии: фокус на приверженность лечению. *Фарматека*. 2021;4(4):24–33. doi: 10.18565/pharmateca.2021.4.24-33. [Pronin EV, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin VS. [Rational pharmacotherapy of acromegaly: Focus on treatment adherence]. *Pharmateca*. 2021;4(4):24–33. Russian. doi: 10.18565/pharmateca.2021.4.24-33.]
34. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1–G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796.
35. Wang M, Shen M, He W, Yang Y, Liu W, Lu Y, Ma Z, Ye Z, Zhang Y, Zhao X, Lu B, Hu J, Huang Y, Shou X, Wang Y, Ye H, Li Y, Li S, Zhao Y, Zhang Z. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J*. 2016;63(9):819–834. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0175.
36. Tortora F, Negro A, Grasso LFS, Colao A, Pivonello R, Splendiani A, Brunese L, Caranci F. Pituitary magnetic resonance imaging predictive role in the therapeutic response of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 3):S150–S158. doi: 10.21037/gs.2019.06.04.
37. Kasuki L, Wildemberg LE, Neto LV, Marcondes J, Takiya CM, Gadelha MR. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):217–223. doi: 10.1530/EJE-13-0349.
38. Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, Raverot G, Shimon I, Fleck J, Gupta P, Pedroncelli AM, Gadelha MR. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):583. doi: 10.1530/EJE-19-0762.
39. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:227–239. doi: 10.2147/DDDT.S77999.
40. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, Pedroncelli AM, Fleseriu M. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine*. 2016;53(1):210–219. doi: 10.1007/s12020-016-0895-8.
41. Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, Vilchez R, Blanco C, Cordido F, Lucas T, Marazuela M, Casany R, Cuatrecasas G, Fajardo C, Gálvez MÁ, Maraver S, Martín T, Romero E, Paja M, Picó A, Bernabeu I, Resmini E; ACROCOMB study group. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):397–408. doi: 10.1016/j.endonu.2016.05.010.
42. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, Ghigo E, Camacho-Hubner C, Pan K, Lavenberg J, Jönsson P, Hey-Hadavi JH. Long-term treatment



- with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):419–427. doi: 10.1530/EJE-18-0616.
43. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poulblon RM, Feelders RA, Janssen JA, Buchfelder M, Hofland LJ, Jørgensen JO, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3644–3652. doi: 10.1210/jc.2014-2032.
44. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine.* 2016;52(2):206–213. doi: 10.1007/s12020-015-0810-8.
45. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, Molitch ME, Samson SL, Strasburger CJ, van der Lely AJ, Melmed S. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
46. Coopmans EC, van Meyel SWF, Pieterman KJ, van Ipenburg JA, Hofland LJ, Donga E, Daly AF, Beckers A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Excellent response to pasireotide therapy in an aggressive and dopamine-resistant prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):K21–K27. doi: 10.1530/EJE-19-0279.
47. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology.* 2018;106(4):357–365. doi: 10.1159/000486096.
48. Vitale G, Dicitore A, Sciammarella C, Di Molfetta S, Rubino M, Faggiano A, Colao A. Pasireotide in the treatment of neuroendocrine tumors: a review of the literature. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(6):R351–R364. doi: 10.1530/ERC-18-0010.
49. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(Suppl 1):e490s. doi: 10.6061/clinics/2018/e490s.
50. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, Wiedenmann B, Roderburg C, Jann H. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3049. doi: 10.3390/ijms20123049.

Targeted treatment with somatostatin analogues: widening horizons of clinical practice

V.S. Pronin¹ • M.B. Antsiferov² • T.M. Alexeeva² • E.V. Pronin²

Targeted treatment with somatostatin analogues (SA) in acromegaly and neuroendocrine neoplasms may have some benefits compared to curative treatments, because these agents decrease excessive hormone secretion and exert a tumor-suppressive effect. Monotherapy and combination therapy with SA is well tolerated and bears no risk of debilitating iatrogenic complications. In acromegaly caused by somatotropin producing pituitary tumor, first generation SA are treatment of choice after non-radical adenomectomy, as well as in the cases when patients reject surgery. Treatment efficacy depends on the pathomorphological types of somatotrophic tumors, which are different in their receptor phenotype, clinical scenario and proliferative activity. The first generation SA are successfully used for medical treatment of other pituitary tumors (thyrotropic, corticotropic, gonadotropic, lactotropic with resistance to dopamine agonists), as well as for adjuvant therapy of neuroendocrine and non-endocrine neoplasms

and elimination of various gastrointestinal disorders. The anti-secretory and anti-tumor effects of SA have been proven for gastroenteropancreatic tumors (carcinoid syndrome, vipomas, gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, somatostatino-mas). Targeted selection of patients for treatment with first generation SA based on the receptor phenotypes of malignant cells would facilitate more rapid achievement of biochemical remission, improvement of quality of life and survival.

Key words: somatostatin analogues, drug treatment, acromegaly, neuroendocrine tumors

For citation: Pronin VS, Antsiferov MB, Alexeeva TM, Pronin EV. Targeted treatment with somatostatin analogues: widening horizons of clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-019.

Received 11 June 2021; revised 26 April 2022; accepted 22 June 2022; published online 6 July 2022

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions

V.S. Pronin, the paper concept and design, literature search and analysis, text writing; M.B. Antsiferov, the paper concept and design, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; T.M. Alexeeva, literature analysis, text editing; E.V. Pronin, literature search and analysis, text editing. All the authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to be responsible for all aspects of the work. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Vyacheslav S. Pronin – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Faculty of Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>

✉ 2-y Botkinskiy proezd 7, Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 540 69 11. E-mail: vspronin@yandex.ru

Mikhail B. Antsiferov – MD, PhD, Professor, Chief Physician²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferov@rambler.ru

Tatiana M. Alexeeva – Physician, Board Certified in Endocrinology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>. E-mail: mamamarka@yandex.ru

Evgeny V. Pronin – Endocrinologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>. E-mail: r-wp@mail.ru

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

²Endocrinological dispensary of Moscow Healthcare Department; ul. Prechistenka 37, Moscow, 119034, Russian Federation