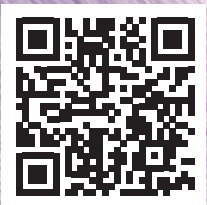


НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466  
eISSN 2524-0439  
Індекс 74172

# Ендокринологія

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



ТОМ 26  
№2  
2021

# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1, 2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3, 4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4, 6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR.

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р.П.** МОЗ Укра-

їни. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France, Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Garber AJ, et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujioka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L, et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

RUS-Cis/glip/0520/0037, UA-GLUC-PIM-092019-026

# Еутирокс®

Левотироксин натрію



## Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях<sup>1</sup>
- Оригінальний левотироксин європейської якості<sup>2</sup>
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу<sup>3</sup>
- Сприятливий профіль безпеки<sup>4</sup>



### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

**Діяча речовина:** левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання.** Еутирокс® 25–200 мкг. Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. Еутирокс® 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс® 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання,

діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/>. 2. Р.П. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

UA-EUTH-IMI-052020-012, RUS-CIS/EUT/0520/0007



**Tiogama®**

# МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

**Tiogama®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом<sup>1</sup>**

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії<sup>1</sup>



**ЗНОВУ В УКРАЇНІ!**

**Скорочена інформація про лікарський засіб TIOGAMA®.** Реєстраційне позначення № UA/1523.02.01. **Фармацевтична група.** Засіб, що впливає на травну систему (метаболіти процесів). Класифікація: Код АТХ N10A19A01. **Діюча речовина.** α-ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α-ліпоєву кислоту 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вертлі пілової оболонки. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується у травному тракті. Виводиться мочовиною, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та циклування. Після закінчення Tiogama® з організму крові становить 10–20 год. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, скляною водою та згідно з інструкцією. Кількість таблеток Tiogama® Turbo дозується до 1 таблетки Tiogama® Turbo (до 600 мг α-ліпоєвої кислоти) на порцію їжі приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування – 1–4 тижні. У випадку тяжкої прояви захворювання лікування можна розпочати з препаратом Tiogama® Turbo для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Tiogama® у таблетках дозу 600 мг на добу. **Примітка:** препарат Tiogama® можна використовувати комбіновано з препаратом Діабі. Ефективність та безпеку застосування препарату дітям не встановлено, тому його не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших складових препарату. Не має спеціального дозування для застосування препаратом Tiogama® Turbo у дітей та підлітків. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміни болювочного ознаки відчуття. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювотка, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболіти уручання:** оскільки поглинаються у вигляді глюкози, змінюється рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки полігліколічного стану в самої залізничної, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі свідомі реакції, кропив'ячка, гарячка, висипання, свербіж, утруднене дихання. Частота випадків: суттєвий іммунний синдром. **Клінічне відношення.** За рефератом, інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. **Спеціальні інструкції про використання Tiogama® Turbo.** Реєстраційне позначення № UA/1523.02.01. **Фармакофармакологічна група.** Засіб, що впливає на травну систему (метаболіти процесів). Код АТХ N10A19A01. **Діюча речовина.** α-ліпоєва кислота. 50 мг на рівномірну сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (за дозування 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Вертлі пілової оболонки. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота впливає на різні етапи передачі сигналів нервової системи. Сприяє зменшенню дифузійного шару системи доставки доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться мочовиною переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та циклування. Після закінчення Tiogama® з організму крові становить 10–20 год. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, скляною водою та згідно з інструкцією. Кількість таблеток Tiogama® Turbo дозується до 1 таблетки Tiogama® Turbo (до 600 мг α-ліпоєвої кислоти) на порцію їжі приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування – 1–4 тижні. У випадку тяжкої прояви захворювання лікування можна розпочати з препаратом Tiogama® Turbo для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Tiogama® у таблетках дозу 600 мг на добу. **Примітка:** препарат Tiogama® можна використовувати комбіновано з препаратом Діабі. Ефективність та безпеку застосування препаратом Tiogama® Turbo у дітей та підлітків не встановлено, тому його не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших складових препарату. **Категорія безпеки.** Згідно з даними 1. M. Rajapurohit 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 Radic. Res. 31, 171–175, 1995. Ziegler D, Amelunx A, Birkenhäger H, Duck P, Gellera R, Low P, Mitrani U, Vahedi N, Resl S, Neugebauer M, Müssig J, Sirtgauer R. One Year Study with α-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy. The SIBNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2385–2391.

Представництво компанії «Ворваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярська, 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

**2021**

TOM 26, № 2

VOLUME 26, No. 2

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



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ  
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2021

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

# Ендокринологія

2021 Том 26, № 2

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2

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)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]  
КВАЧЕНЮК А.М., 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., Вендзилович Ю.М., Власенко М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Луцицький Є.В., Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Шестакова М.В. (Російська Федерація), 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 02.07.2021 (протокол №4).

*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](http://www.medknyha.com.ua)  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007  
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 02.07.2021. Наклад 4000 прим.  
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199  
© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2021  
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

# ENDOKRYNOLOGIA

2021 Volume 26, No. 2

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2

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 ПР from 17.06.2008  
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)  
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

## EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]  
KVACHENYUK A.M., 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., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Korpachev V.V., Kovalenko A.Ye., Kravchenko V.I., Luchytyskyi Ye.V., Naumenko V.H., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovych Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Melnichenko G.A. (Russian Federation), Shestakova M.V. (Russian Federation), 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» (02 July 2021, Protocol N 4)

*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](http://www.medknyha.com.ua)  
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007  
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56  
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05  
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine  
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 02.07.2021. Circulation 4000 copies.  
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199  
© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2021  
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2021

**БЕЗ  
ГЛЮТЕНУ**



- Ціна від виробника<sup>1</sup>
- Впевнений контроль над захворюванням<sup>2</sup>
- Можливий до застосування у дітей та вагітних<sup>2</sup>

## L-Тироксин Фармак®

Левотироксин

**Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®**

**Склад. Діюча речовина:** levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію у перерахуванні на 100% суху речовину 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, цукроза, магнію карбонат важкий, магнію стеарат, повідон. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Особливості застосування. Перед початком лікування тиреоїдними гормонами або проведенням проб на тиреоїдну супресію слід виключити наявність або попередньо провести лікування таких захворювань, як коронарна хвороба серця, стенокардія, артеріосклероз, підвищений артеріальний тиск, гіпофізарна недостатність, недостатність надниркових залоз. Інформацію наведено у скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. У період вагітності або годування груддю лікування препаратом, призначеним при гіпотиреозі, слід продовжувати. У період вагітності може виникнути потреба у збільшенні дози препарату. Дані щодо тератогенності та/або фетотоксичності при прийомі препарату у рекомендованих терапевтичних дозах немає. **Спосіб застосування та дози.** Добову

дозу визначає лікар індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Діти. Препарат застосовувати дітям від народження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у випадках перевищення індивідуальної переносимості до левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 3 роки. Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 5 блістерів у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/2551/01/03 від 28.10.2014. Затвердженою Наказом МОЗ України № 771 від 24.10.2014. **Виробник.** ПАТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

1. Дані Pharm Explorer 2018 р. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®.

Фармак

УРОПРЕС®  
DESMOPRESSIN

## АБСОЛЮТНИЙ КОНТРОЛЬ НАД НЕЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

ТОЧНІСТЬ  
ДОЗУВАННЯ

ПОСІДНАННЯ  
ЕФЕКТИВНОСТІ  
ТА БЕЗПЕКИ

ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ  
ЖИТТЯ ПАЦІЄНТА

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

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтесь з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Уропрес®.

Коротка Інструкція для медичного застосування препарату Уропрес®. Склад: діюча речовина: desmopressin; 1 мл розчину містить десмопресину вмістат у перерахуванні на десмопресин 100% речовину 0,1 мг. Лікарська форма. Краплі назальні. Спрей назальний. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування, окрім статевих гормонів та інсулінів. Гормони задньої частки гіпофіза. Вазопресин та його аналоги. Код АТС Н01В А02. Показання. Як антидіуретичний засіб: лікування нецукрового діабету центрального генезу; при посттравматичній поліурії та полідипсії при наявності транзиторної недостатності або відсутності антидіуретичного гормону після гіпофізектомії, операції у ділянці гіпофіза або черепномозкової травми. Як діагностичний засіб: для експрес-теста для визначення концентраційної здатності нирок: для диференційної діагностики нецукрового діабету. Протипоказання. Підвищена чутливість до десмопресину або до інших компонентів препарату, переніта або психогенна полідипсія, полідипсія у хворих на алкоголізм; тяжкі форми хвороби

Віллебранда (тип IIb); зниження активності фактора VIII до 5% та наявність антитіл до фактора VIII; серцева недостатність або інші стани, що вимагають призначення діуретиків; помірна або виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 50 мл/хв); гіпонатріємія; синдром порушення секреції антидіуретичного гормону. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують інтраназально. Перед застосуванням слід очистити ніс. В1 краплі містяться 5 мкг лікарського засобу, 1 спреї-доза містить 5 мкг лікарської речовини і відповідає одному натисканню. Термін придатності. 2 роки. Термін придатності після розкриття флакону — 50 діб. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі від 2 °С до 8 °С. Упаковка. По 2,5 мл або 5 мл у флаконі, вкладеному у паку. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України. №UA/6944/01/01, №UA/6944/02/01. Виробник. АТ «Фармак». УКР/ПРОМ/06/2021/УР/Д/М/001

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 105 Порівняльне імуногістохімічне дослідження BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карцином

*Зурнаджи Л.Ю., Рагунович Т.І., Саєнко В.О., Болгов М.Ю., Масюк С.В., Бурко С.В., Дегтярьова Т.Л., Чернишов С.В., Гулеватий С.В., Міцутаке Н., Тронько М.Д., Богданова Т.І.*

- 119 Харчова поведінка та ожиріння: гендерно-вікові особливості

*Кіро Л.С., Зак М.Ю., Чернишов О.В., Сverdlova M.V.*

- 128 Простий метод оцінки темпу старіння для скринінгу здоров'я населення

*Писарук А.В., Халангот М.Д., Кравченко В.І., Писарук Л.В., Гур'янов В.Г.*

- 137 Вплив пасивного куріння батьків на стан тимуса та надниркових залоз їхніх нащадків на тлі механічної рани

*Ткаченко В.М.*

- 145 Корекція профілю статевих гормонів самців щурів за умови зміни світлового режиму

*Мамотенко А.В., Комісова Т.Є.*

**ОГЛЯДИ**

- 152 Психобіотики як перспективні засоби для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті

*Зінич О.В., Корпачев В.В., Ховака В.В.*

**ORIGINAL PAPERS**

- 105 Comparative immunohistochemical study BRAF<sup>V600E</sup> positive and BRAF<sup>V600E</sup> negative radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma

*Zurnadzhy I. Yu., Rogounovitch T.I., Saenko V.O., Bolgov M.Yu., Masiuk S.V., Burko S.V., Degtyaryova T.L., Chernyshov S.V., Gulevatyi S.V., Mitsutake N., Tronko M.D., Bogdanova T.I.*

- 119 Eating behaviour and obesity: gender and age traits

*Kiro L.S., Zak M.Yu., Chernyshov O.V., Sverdlova M.V.*

- 128 A simple method of estimating the rate of aging for population health screening

*Pisaruk A.V., Khalangot M.D., Kravchenko V.I., Pisaruk L.V., Guryanov V.G.*

- 137 The effect of secondhand smoking on the thymus and adrenal gland conditions of their offspring against the background of a mechanical wound

*Tkachenko V.M.*

- 145 Correction of the profile of sex hormones in male rats under conditions of changing the light regime

*Mamotenko A.V., Komisova T.Ye.*

**REVIEWS**

- 152 Psychobiotics as prospective means for treatment of psychosomatic complications of diabetes mellitus

*Zinich A.V., Korpachev V.V., Hovaka V.V.*

Зміст / Table of contents

160 Ефекти вітаміну D при різних патологіях

*Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д.*

160 Effects of vitamin D in various pathologies

*Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Tronko M.D.*

179 Предіабет і метаболічний синдром.  
Характеристика і маркери

*Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д.*

179 Prediabetes and metabolic syndrome.  
Characteristics and markers

*Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Tronko M.D.*

**ЛЕКЦІЇ**

188 Хірургічне лікування захворювань  
щитоподібної залози у вагітних

*Коваленко А.Є., Медведь В.І., Остафійчук М.В.*

**LECTURES**

188 Surgical treatment of thyroid diseases  
in pregnant women

*Kovalenko A.Ye., Medved' V.I., Ostafiychuk M.V.*

**ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**

199 Клінічна інтерференція при оцінці рівня  
глікозильованого гемоглобіну.  
Опис клінічного випадку

*Гуржій О.В.*

**CASES FROM PRACTICE**

199 Clinical interference in assessing the level  
of glycosylated hemoglobin.  
Description of a clinical case

*Gurzhii O.V.*

**АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

205 Результати роботи ДУ «Інститут  
ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
за 2020 рік

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

**ACTUAL INFORMATION**

205 The results of the work at the State Institution  
«V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology  
and Metabolism of the NAMS of Ukraine»  
for 2020

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

# Тирозол®

Тіамазол

## Загаси руйнівний вогонь

- Антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу з хорошим профілем безпеки<sup>1\*</sup>
- Дозволений для застосування:<sup>1</sup>
  - у період вагітності\*
  - у період годування груддю\*
  - дітям із 3-річного віку
  - особам похилого віку



### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®

Діюча речовина. Thiamazole. Лікарська форма. 1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Код АТС Н03ВВ02. Показання. Лікування тиреотоксикозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаз перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведенні раніше терапії тіамазолом або карбімазолом; спільна терапія з тиреоїдними гормонами в період вагітності. Фармакологічні властивості. Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Побічні реакції. Алергічні шкірні реакції помірного ступеня, які зникають при подальшій терапії. Артралгія, яка розвивається поступово. Категорія відпуску. За рецептом. Р. л. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

Виробник. «Мерк КГаА», Німеччина. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. л. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

\* Під час вагітності слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час годування груддю призначати в максимально низьких ефективних дозах (що не перевищують 10 мг/добу).

UA-THYR-IM-052020-007  
RUS-CIS-THYR/0520/0004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

MERCK

acino

# Морінга-Йоруба®

Листя морінги маслянистої

**РОСЛИННИЙ  
КОНТРОЛЬ  
ГЛІКЕМІЇ**



■ 1 капсула містить **300 мг** листя Морінги маслянистої<sup>1</sup>

Дієтична добавка. Склад і форма випуску: 1 капсула містить активні інгредієнти: порошок листя морінги маслянистої (*Moringa oleifera*) — 300 мг; оболонка капсули: желатин. 30 капсул в упаковці, 60 капсул в упаковці. Рекомендації до вживання: може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження (вітаміни А, С, Е, групи В, каротиноїди, поліфеноли, флавоноїди, алкалоїди, глюкозинолати, дубильні речовини, сапоніни, оксалати, фітати) для загального зміцнення організму, підвищення клітинного та гуморального імунітету. Сприяє зниженню рівня глюкози у крові, нормалізації ліпідного обміну, має антиоксидантні, гепатопротекторні та детоксикаційні властивості. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: період вагітності та годування груддю, індивідуальна непереносимість компонентів,

дитячий вік. Категорія відпуску: Без рецепта. ТУ У 10.8-30117001-002-2017. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції зі застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №602-123-20-2/8423 від 24.03.2017. 2. Leone A. et al. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Leaves: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 12791–12835. 3. Majambu Mbikay. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 24.

UA-MORI-IMI-052020-045

# Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:



  
**Форксіга**  
(дапагліфозин)



Значуще зниження  
НbA1c<sup>1</sup>



Зниження ризику  
ниркових подій<sup>2,3\*</sup>



Зниження ризику розвитку  
серцево-судинних подій<sup>3,4\*</sup>



## Сьогодні. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, НbA1c — глікований гемоглобін.

<sup>1</sup>Дапагліфозин показаний для лікування ЦД 2 типу, не показаний для лікування надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику серцево-судинних та ниркових подій — дані ефекти були продемонстровані в ході клінічних досліджень.

**Література:** 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. 2. Wiviott et al., NEJM 2019; 380:347–357. 3. European Heart Journal, ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. 4. Адаптовано із Kato et al., Circulation, 2019 Mar 18; 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин).** **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин, 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пролонгованої дії у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакодинамічна група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ: A10BK01. **Локалізація.** Препарат Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, у якості монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.\*** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. **Побічні реакції.\*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія, що залежала від типу базової терапії, яку застосовували у кожному із досліджень. **Особливості застосування.\*** Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Якщо підозрюють гангрену Фууріє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. **Уважкова.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 3 роки. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

\* Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга.** Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aerereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaerereporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» 01033, м. Київ, вул. СміТ Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

AstraZeneca 

# ПЕРЕВІРЕНИЙ захист при ЦД\*



БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ  
ОРИГІНАЛЬНОМУ  
МЕТФОРМІНУ

Знижує продукцію глюкози та зменшує  
інсулінорезистентність<sup>1,2</sup>



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

Стимулює секрецію інсуліну<sup>3</sup>

**ГЛІМЕПІРИД-КВ** - *Склад:* діюча речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг. Лікарська форма, Таблетки. **Показання.** Цукровий діабет II типу у дорослих, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Протипоказання.** Глімепірид-КВ не призначений для лікування інсулінозалежного цукрового діабету I типу. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома, печінкова та/або ниркова недостатність (у тому числі у хворих, які перебувають на гемодіалізі). Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозування потрібно збільшувати до 2 або 3, або 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тижні). Максимальна рекомендована доза – 6 мг Глімепірид-КВ на добу. *Діти.* Не рекомендується застосовувати цю категорію пацієнтів. РП МОЗ України №UA/4410/01/01, №UA/4410/01/02, №UA/4410/01/03 від 14.07.2017.

**Метафора** - *Склад:* діюча речовина: метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Лікарська форма, Таблетки. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків. Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома, ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). **Спосіб застосування та дози.** Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (Метафора®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг або 850 мг) 2-3 рази на добу під час або після вживання їжі. Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. *Діти.* Лікарський засіб Метафора® застосовувати для лікування дітей віком від 10 років. РП МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020. Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ЦД - цукровий діабет

\* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Veedfald, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22.2, 141-148.

2. Noura T. Shurrah, El-Shaimaa A. Arafa. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.

3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV).

www.iem.net.ua/association  
www.fb.com/EndoSchool  
www.lavconsult.com.ua  
e-mail: endoschool@ukr.net  
+38 044 33 77 951

# Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА



Щорічний цикл регіональних заходів

## НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)  
Кафедра ендокринології НУОЗУ ім. П.Л.Шулика

## ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

## ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд  
клінічних випадків, майстер-класи

## ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,  
неврологи, хірурги

## ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

# EndoSchool

 **Всеукраїнська асоціація кардіологів України**

**XXII Національний конгрес кардіологів України**

**20 - 24 вересня  
Київ 2021**

**20 вересня  
Урочисте відкриття**

**[cardiocongress.org.ua](http://cardiocongress.org.ua)**



**Основні науково – практичні напрямки Конгресу**

- гострий інфаркт міокарда
- дисліпідемії
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- легенева гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- профілактична кардіологія та реабілітація
- некоронарні захворювання міокарда
- кардіоонкологія
- медико-соціальні аспекти кардіології

**У програмі конгресу:**

- розгляд питань коморбідності з фахівцями суміжних спеціальностей: кардіохірургами, неврологами, психологами, діабетологами, нефрологами;
- розбір складних для діагностики та лікування клінічних випадків;
- майстер – класи, круглі столи;
- конкурс молодих вчених;
- постерна сесія

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.105

# Порівняльне імуногістохімічне дослідження BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карцином

Л.Ю. Зурнаджи<sup>1</sup>,  
Т.І. Рагунович<sup>2</sup>,  
В.О. Саєнко<sup>2</sup>,  
М.Ю. Болгов<sup>1</sup>,  
С.В. Масюк<sup>3</sup>,  
С.В. Бурко<sup>1</sup>,  
Т.Л. Дегтярєва<sup>1</sup>,  
С.В. Чернишов<sup>1</sup>,  
С.В. Гулєватий<sup>1</sup>,  
Н. Міцутаке<sup>2</sup>,  
М.Д. Тронько<sup>1</sup>,  
Т.І. Богданова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Інститут захворювань, пов'язаних із наслідками вибуху атомної бомби, університету Нагасакі (Японія)

<sup>3</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

**Резюме.** Найпоширенішою точковою мутацією в папілярній тиреоїдній карциномі (ПТК) є BRAF<sup>V600E</sup>, яку пов'язують із більш агресивною поведінкою пухлини. Тим часом дані про частоту цієї мутації в різних вікових групах пацієнтів при наявності або відсутності радіаційного впливу в анамнезі вельми суперечливі. У більшості зазначених досліджень не використовувалися адекватні контрольні групи та/або не оцінювалися інвазійні властивості ПТК. **Мета** — порівняння за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) дослідження частоти експресії мутантного білка BRAF<sup>V600E</sup> в однакових за віком на момент операції групах хворих із радіогенними та спорадичними ПТК і оцінювання інвазійних властивостей BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних ПТК в обох серіях. **Матеріал і методи.** ІГХ дослідження виконані на 247 радіогенних ПТК (105 — діти ≤14 років, 52 — підлітки 15-18 років, 91 — дорослі 19-28 років на момент операції) і 138 спорадичних ПТК (39 — діти, 37 — підлітки, 62 — дорослі зазначеного вище віку). ІГХ дослідження проводили з антитілами anti-BRAF (mutated V600E) antibody (VE1) ab228461 (Abcam). **Результати.** У радіогенних ПТК частота експресії мутантного білка BRAF<sup>V600E</sup>, що свідчить про наявність BRAF<sup>V600E</sup> мутації, була істотно нижче, ніж у спорадичних ПТК (10,5% і 30,4%,  $p=2,67E-06$ ); частота мутації підвищувалася з віком пацієнтів в обох серіях. За порівняння BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних ПТК статистично значущі відмінності відзначені в частотах більшості вивчених характеристик. Із боку домінантної структури в радіогенних BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних ПТК переважає типова папілярна, а в радіогенних BRAF<sup>V600E</sup>-негативних ПТК — солідно-трабекулярна ( $p=1,12E-06$  і  $p=0,001$  відповідно).

© Л.Ю. Зурнаджи, Т.І. Рагунович, В.О. Саєнко, М.Ю. Болгов, С.В. Масюк, С.В. Бурко, Т.Л. Дегтярєва, С.В. Чернишов, С.В. Гулєватий, Н. Міцутаке, М.Д. Тронько, Т.І. Богданова

## Оригінальні дослідження

но). Частота всіх основних показників інвазійності в  $BRAF^{V600E}$ -позитивних радіогенних ПТК була статистично значимо нижче, ніж у  $BRAF^{V600E}$ -негативних ПТК. За частотою більшості вивчених характеристик  $BRAF^{V600E}$ -позитивні спорадичні ПТК не відрізнялися від  $BRAF^{V600E}$ -негативних, або ж, як і в радіогенних ПТК, окремі показники інвазійності були нижче, ніж у  $BRAF^{V600E}$ -негативній групі, наприклад, лімфатично-кровоносна інвазія ( $p=7,46E-06$ ) або наявність N1b метастазів ( $p=0,025$ ).  $BRAF^{V600E}$ -позитивні ПТК з обох серій (на відміну від  $BRAF^{V600E}$ -негативних) практично не мали суттєвих статистичних розбіжностей у порівнянні між собою по всім вивченим показникам. **Висновки.**  $BRAF^{V600E}$  мутація більш властива спорадичним, ніж радіогенним ПТК у всіх вікових групах, і її частота збільшується з віком пацієнтів в обох серіях. Порівняно з  $BRAF^{V600E}$ -негативними пухлинами  $BRAF^{V600E}$ -позитивні ПТК характеризувалися нижчими (радіогенні) або подібними (спорадичні) інвазійними властивостями в пацієнтів у віці до 28 років на момент операції в обох етіологічних серіях, що вказує на те, що  $BRAF^{V600E}$  мутація не асоціюється з більш агресивним перебігом захворювання у хворих молодого віку, незалежно від етіології ПТК.

**Ключові слова:** спорадична папілярна тиреоїдна карцинома, радіогенна папілярна тиреоїдна карцинома,  $BRAF^{V600E}$  мутація, імуногістохімічне дослідження.

Загальновідомо, що головними чинниками розвитку ПТК, як у дорослих, так і в дітей та підлітків, є зміни в мітоген-активованому протеїнкіназному сигнальному шляху. Цей шлях активує порушення в різних генах, найчастіше перебудови в гені *RET* (*RET-PTC* перебудови), та точкові мутації, найчастіше  $BRAF^{V600E}$  мутацію.

У перше десятиліття після аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) розвиток ПТК (головним чином у дітей) був обумовлений, в основному, *RET/PTC3* перебудовами в гені *RET* [1-3], а після першого десятиліття спостерігався різний спектр перестановок у таких генах, як *RET*, *NTRK* та інших [4-6], зі зміщенням від *RET/PTC3* до *RET/PTC1* перебудов [5].

При проведенні молекулярно-біологічних досліджень щодо виявлення  $BRAF^{V600E}$  мутації в післячорнобильських ПТК отримано не однакові результати та зроблено іноді протилежні висновки. Так, одні дослідники повідомляли про значне зниження частоти  $BRAF^{V600E}$  мутації в ПТК хворих, які були опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС [7-8], але при цьому використовували неадекватний за віком та місцем проживання неопромінений контроль. Інші дослідники використали як контроль випадки ПТК, видалені в дітей, що були народжені після аварії на ЧАЕС, і не знайшли  $BRAF$  мутації, як в опроміненій, так і в неопроміненій дитячих групах хворих України [9]. Між тим, вони відмічали, що частота  $BRAF$  мутації

в післячорнобильських ПТК суттєво зростала зі збільшенням віку пацієнтів, але порівняння з неопроміненними випадками не проводили.

Пізніше, з'явилися дані, які підтверджували відсутність  $BRAF$  мутації в післячорнобильських дитячих ПТК, але свідчили за наявність такої мутації в спорадичних ПТК, видалених у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС [10].

На випадках ПТК, виявлених за результатами скринінгових обстежень мешканців забруднених регіонів України (дітей та підлітків на момент аварії на ЧАЕС) за Українсько-Американським тиреоїдним проектом встановлено, що доза опромінення щитоподібної залози (ЩЗ)  $^{131}I$  у хворих із ПТК (дорослі за віком на час операції) з наявною  $BRAF$  мутацією була суттєво нижчою за таку, що отримали хворі з генетичними перебудовами в ПТК [4, 6].

Слід зазначити, що в останні роки багато уваги приділяється можливості виявити  $BRAF^{V600E}$  мутацію в ПТК за допомогою ІГХ досліджень експресії мутантного білка  $BRAF^{V600E}$ , причому результати отримані паралельно молекулярно-генетичними та ІГХ методами повністю збігаються [11-17]. Це відкриває широкі можливості застосування ІГХ у виявленні  $BRAF^{V600E}$  мутації в ПТК на архівному патологічному матеріалі. Ми не знайшли публікацій щодо ІГХ досліджень із виявлення  $BRAF^{V600E}$  мутації в післячорнобильських ПТК.

**Мета роботи** — порівняння за допомогою ІГХ дослідження частоти експресії мутантного білка BRAF<sup>V600E</sup> в однакових за віком на момент операції групах хворих із радіогенними та спорадичними ПТК і оцінювання інвазійних властивостей BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних ПТК.

## Матеріал і методи

Вся інформація для аналізу отримана з клінічної бази даних ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР) за допомогою медичної інформаційної системи «TerDer» [18], з бази даних міжнародного проєкту «Чорнобильський банк тканин» (ЧБТ) [19] та гістопатологічної бази даних лабораторії морфології ендокринної системи ІЕОР. Дослідження узгоджено з Біоетичним Комітетом ІЕОР згідно з дозволами від 26.04.2018 р. (№ 22-КЕ) і 27.02.2020 р. (№ 31-КЕ) та з ЧБТ (проєкт № 001-2020).

Гістологічна обробка біопсійного матеріалу проводилася за стандартним протоколом, розробленим для ЧБТ [19, 20]. При цьому визначали масу та розмір часток ЩЗ; розмір пухлини/пухлин, її/їхню локалізацію в залозі, щільність і колір; розмір, кількість, щільність і колір усіх видалених лімфовузлів.

Фіксацію зразків проводили в 10% розчині нейтрального формаліну, подальшу гістологічну обробку — в автоматі «ASP200S» («Leica Biosystems», Німеччина). Занурення зразків у парафін здійснювали за допомогою пристрою «LAMB» («Ames Company», Великобританія). Кількість отриманих парафінових блоків залежала від розміру пухлини та числа видалених лімфовузлів. Мікротомію парафінових блоків проводили на ротаційному мікротомі «RM 2125 RTS» («Leica Biosystems», Німеччина), що дозволяло отримувати серійні зрізи для одночасного оглядового морфологічного та ІГХ досліджень. Препарати забарвлювали гематоксиліном і еозинном, вивчали в мікроскопах «Leica Biosystems» і «Carl Zeiss» (Німеччина). Остаточний патологічний діагноз узгоджено з останньою класифікацією 4-го видання Всесвітньої організації охорони здоров'я [21]. Переважна більшість випадків була додатково проаналізована групою міжнародних експертів-патологів ЧБТ проєкту [19,

20]. Діагноз ПТК було підтверджено в усіх наведених випадках. Категорії pTNM визначали за 7-м і останнім 8-м виданнями міжнародної Класифікації злоякісних пухлин [22, 23].

ІГХ дослідження проводили у відділі радіаційної молекулярної епідеміології Інституту захворювань, пов'язаних із наслідками вибуху атомної бомби, університету Нагасакі (Японія). Протокол ІГХ дослідження включав депарафінізацію, дегідратацію зрізів із наступним промиванням у фосфатному буфері, демаскувальну обробку (витримка в автоклаві при 120 °С протягом 15 хв у буфері CC1 («Ventana Medical Systems», США)), блокування неспецифічного забарвлення та ендогенної пероксидазної активності, інкубацію у вологій камері з мишачими моноклональними anti-BRAF (mutated V600E) antibody (VE1) ab228461 (Abcam) («Abcam», США) в розведенні 1:100 при температурі 37 °С протягом 1 год. Для виявлення продукту ІГХ реакції використовували систему візуалізації «Novolink Polymer Detection System» («Leica Biosystems», Німеччина), яка включала обробку вторинними кролячими антимишачими антитілами (IgG), що входили до вказаної системи, промивку у фосфатному буфері, приєднання пероксидазної мітки та власне візуалізацію продукту реакції за допомогою хромогена DAB, розчиненого у відповідному буфері («Leica Biosystems», Німеччина). Ядра клітин дофарбовували гематоксиліном Майєра. Зрізи зневоднювали в серії спиртів зростальних концентрацій, просвітлювали ксиололом і заключали в синтетичну полімерну середу. ІГХ реакцію вважали за позитивну (експресія мутантного білка BRAF<sup>V600E</sup>) за наявності брунатного забарвлення цитоплазми епітеліальних клітин пухлини. Як позитивний контроль використовували зрізи ПТК із зареєстрованою наявністю BRAF<sup>V600E</sup> мутації молекулярно-біологічним методом полімеразно-ланцюгової реакції.

Для проведення ІГХ досліджень щодо виявлення частоти BRAF<sup>V600E</sup> мутації в радіогенних і спорадичних ПТК парафінові блоки з наявною тканиною пухлини ЩЗ відбиралися з випадків ПТК, прооперованих в ІЕОР протягом періоду з 1990 до 2015 року, тобто з моменту вірогідного зростання в Україні захворюваності на тиреоїдний рак. Враховуючи, що найвищий ризик

## Оригінальні дослідження

розвитку раку ЩЗ після аварії на ЧАЕС спостерігався в наймолодших дітей, які проживали в найбільш забруднених  $^{131}\text{I}$  регіонах України [24, 25], ми визначили радіогенні випадки як ті, що були видалені в дітей віком  $\leq 4$  років на момент аварії на ЧАЕС, які мешкали в Київській, Чернігівській та Житомирській областях. Додатково хворі були розподілені за віком на час операції на дітей ( $\leq 14$  років), підлітків (15-18 років) та молодих дорослих (19-28 років).

Група порівняння – спорадичні випадки ПТК – відібрана серед осіб, що народилися після аварії на ЧАЕС (з 1 січня 1987 року, або пізніше, тобто не зазнали дії  $^{131}\text{I}$ ), збігалися за віком на час операції та проживали в тих самих областях, як і хворі з радіогенними випадками, або в місті Києві. Зважаючи на те, що хворі зі спорадичними випадками на час проведення дослідження не перевищували за віком 28 років, до радіогенних випадків у разі порівняльного аналізу також не включено хворих віком понад 28 років на час операції.

Для проведення ІГХ дослідження відібрано парафінові блоки від 247 радіогенних ПТК (105 – діти, 52 – підлітки, 91 – дорослі) і 138 спорадичних ПТК (39 – діти, 37 – підлітки, 62 – дорослі).

Дози опромінення ЩЗ внаслідок дії  $^{131}\text{I}$  були розраховані для кожного пацієнта у відділі дозиметрії ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» з використанням екологічної дозиметричної моделі, яка містить систему екологічного транспорту йоду та біокінетичні моделі йоду за системою, що використовувалася для випадків ЧБТ («TD-СТВ») [24, 25] залежно від наявності прямих вимірювань активності ЩЗ у травні-червні 1986 року безпосередньо в даній особі чи в інших осіб із того ж населеного пункту.

Одноваріантний статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми IBM SPSS Statistics Version 24 («International Business Machines Corp.», США) і SAS9.4 («SAS Institute», США). Вірогідність різниці для категоричних даних оцінювали за допомогою точного двостороннього тесту Фішера (Fisher's Exact Test) чи його розширеного варіанта (тест Фішера-Фрімана-Халтона, Fisher-Freeman-Halton test), а для безперервних даних – за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні (Mann-Whitney

test). Вірогідність вікових трендів оцінювали за допомогою тесту Кокрана-Армітажа (Cochran-Armitage test). Різницю між показниками вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Позитивна ІГХ реакція з антитілами до мутованого BRAF<sup>V600E</sup>-протеїну зафіксована при дослідженні радіогенних ПТК лише в одному зі 104 випадків (1,0%) у дітей, у 6 з 52 випадків (11,5%) у підлітків, а також у 19 з 91 випадку (20,9%) у дорослих віком від 19 до 28 років на час операції (табл. 1).

**Таблиця 1.** Частота BRAF<sup>V600E</sup> мутації в радіогенних і спорадичних ПТК у різних вікових групах

**Table 1.** Frequency of BRAF<sup>V600E</sup> mutation in radiogenic and sporadic PTC in the different age groups

Вікові групи на час операції Age groups at the time of surgery	Радіогенні ПТК Radiogenic PTC (n=247)		Спорадичні ПТК Sporadic PTC (n=138)		p-value
	кількість* number*	%	кількість* number*	%	
Діти віком $\leq 14$ років Children aged $\leq 14$ years	1/104	1,0	5/39	12,8	0,006
Підлітки віком 15-18 років Adolescents aged 15-18 years	6/52	11,5	12/37	32,4	0,030
Молоді дорослі віком 19-28 років Young adults aged 19-28 years	19/91	20,9	25/62	40,3	0,011
Разом Total	26/247	10,5	42/138	30,4	2,67E-06
Віковий тренд Age trend	Зростаючий Uptrend		Зростаючий Uptrend		3,37E-06 Радіогенні 0,004 Спорадичні 3,37E-06 Radiogenic 0,004 Sporadic

Примітка: \* — кількість випадків позитивної ІГХ реакції з антитілами до мутованого BRAF<sup>V600E</sup>-протеїну / загальна кількість випадків відповідної вікової групи.

Note: \* — the number of cases of positive IHC reaction with antibodies to the mutated BRAF<sup>V600E</sup>-protein / the total number of cases of the corresponding age group.

У кожній з однакових за віком груп, як і в спорадичній серії в цілому, частота  $BRAF^{V600E}$  мутації була суттєво вищою, ніж у відповідних вікових групах радіогенної серії, але в обох серіях досліджень простежувалися вірогідно зростаючі вікові тренди ( $p_{\text{тренд}}=0,37E-06$ ,  $p_{\text{тренд}}=0,004$  відповідно), тобто наявність  $BRAF^{V600E}$  мутації має вікову залежність незалежно від етіології пухлини.

Розглядаючи більш детально радіогенну серію досліджень, слід зазначити, що хворі з наявністю  $BRAF^{V600E}$  мутації в ПТК були старші за віком на момент операції, а латентний період розвитку пухлини, тобто час, що минув між аварією на ЧАЕС та операцією, у них був довшим, ніж у тих, хто не мав такої мутації (табл. 2). Крім того, доза опромінення  $^{131}\text{I}$  ЩЗ хворих із  $BRAF^{V600E}$ -позитивною ПТК була вірогідно

**Таблиця 2.** Загальна характеристика хворих із  $BRAF^{V600E}$ -позитивними та  $BRAF^{V600E}$ -негативними радіогенними ПТК  
**Table 2.** Main characteristics of patients with  $BRAF^{V600E}$ -positive and  $BRAF^{V600E}$ -negative radiogenic PTC

Характеристики Characteristics	$BRAF^{V600E}$ (+) (n=26)		$BRAF^{V600E}$ (-) (n=221)		p-value
	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR*	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR*	
Жінки Female	20	76,9	141	63,8	0,276
Чоловіки Male	6	23,1	80	36,2	0,276
Вік на момент аварії (роки) Age at accident, years	2,0	1-3	2,0	1-3	0,924
Вік на час операції (роки) Age at operation, years	24,1	18,7-27,3	15,4	12,0-21,3	2,03E-06
Латентний період (роки) Latency, years	22,1	17,5-24,9	13,1	9,3-18,5	1,24E-06
Тиреоїдна доза $^{131}\text{I}$ (мГр) Thyroid dose of $^{131}\text{I}$ , mGy	200,0	134-390	350,0	173-825	0,019

Примітка: \* — % для «категоричних» даних; МКД (міжквартильний діапазон) для «безперервних» кількісних даних.  
Note: \* — % for «categorical» data; IQR (interquartile range) for «continuous» quantitative data.

**Таблиця 3.** Гістопатологічні характеристики  $BRAF^{V600E}$ -позитивних і  $BRAF^{V600E}$ -негативних радіогенних ПТК  
**Table 3.** Histopathological characteristics of  $BRAF^{V600E}$ -positive and  $BRAF^{V600E}$ -negative of radiogenic PTC

Характеристики Characteristics	$BRAF^{V600E}$ (+) (n=26)		$BRAF^{V600E}$ (-) (n=221)		p-value
	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR*	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR*	
Розмір пухлини (мм) Tumor size, mm	10,0	6,0-20,0	16,0	12,0-30,0	4,57E-04
Мікро-ПТК <10 мм Micro-PTC <10 mm	14	53,8	36	16,3	5,44E-05
Повністю інкапсульована ПТК Completely encapsulated PTC	5	19,2	32	14,5	0,560
Домінантна будова: Dominant growth pattern:					
папілярна papillary	17	65,4	40	18,1	1,12E-06
фолікулярна follicular	5	19,2	75	33,9	0,183
солідно-трабекулярна solid-trabecular	4	15,4	106	48,0	0,001
Онкоцитарні зміни Oncocytic changes	8	30,8	31	14,0	0,042
Супутній хронічний тиреоїдит Concomitant chronic thyroiditis	6	23,1	31	14,0	0,244

Примітка: див. примітки до таблиці 2.  
Note: see notes for Table 2.

## Оригінальні дослідження

нижчою, ніж у хворих із BRAF<sup>V600E</sup>-негативною ПТК (медіана 200,0 проти 350,0,  $p=0,019$ ).

Порівнюючи гістопатологічні характеристики BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних ПТК можна бачити, що BRAF<sup>V600E</sup>-позитивні пухлини були менші за середнім розміром та відрізнялися вірогідно вищою частотою мікрокарцином розміром до 10 мм (табл. 3).

Більшість BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних ПТК (65,4%) характеризувалися домінантною папілярною будовою, а 30,8% таких пухлин мали онкоцитарні зміни в клітинах, що суттєво перевищувало відповідні показники BRAF<sup>V600E</sup>-негативної групи. У протилежність цьому, BRAF<sup>V600E</sup>-негативні радіогенні ПТК вірогідно частіше мали солідно-трабекулярну домінантну будову.

Разом із тим, основні інвазійні властивості, що відповідають за більш агресивну поведінку пухлини, а саме ознаки екстратиреоїдного розповсюдження, лімфатично-кровоносної інвазії, наявності регіонарних і віддалених метастазів, також більшою мірою були притаманні BRAF<sup>V600E</sup>-негативним,

ніж BRAF<sup>V600E</sup>-позитивним радіогенним ПТК (табл. 4).

Повторні операції з приводу рецидивів метастазування ПТК, не менш, ніж через 6 місяців після первинного втручання, мали місце лише в BRAF<sup>V600E</sup>-негативній групі хворих у 8 з 219 випадків (3,7%; для двох хворих інформація щодо наявності/відсутності рецидивів відсутня). Як і первинна пухлина, рецидиви метастазів у всіх 8 випадках були BRAF<sup>V600E</sup>-негативними.

Пацієнти з BRAF<sup>V600E</sup>-позитивними ПТК спорадичної серії, як і радіогенної, суттєво відрізнялися старшим віком на час операції від пацієнтів із BRAF<sup>V600E</sup>-негативними ПТК (табл. 5).

BRAF<sup>V600E</sup>-позитивні ПТК у спорадичній серії досліджень, як і в радіогенній серії, мали менший середній розмір і вищу частоту мікрокарцином порівняно з BRAF<sup>V600E</sup>-негативними пухлинами. Спорадичні BRAF<sup>V600E</sup>-позитивні пухлини ЩЗ також значно частіше мали класичну папілярну будову та характеризувалися онкоцитарними змінами в клітинах пухлин порівняно з BRAF<sup>V600E</sup>-негативними ПТК (табл. 6, рис.).

**Таблиця 4.** Інвазійні характеристики BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних ПТК

**Table 4.** Invasive characteristics of BRAF<sup>V600E</sup>-positive and BRAF<sup>V600E</sup>-negative of radiogenic PTC

Характеристики Characteristics	BRAF <sup>V600E</sup> (+) (n=26)		BRAF <sup>V600E</sup> (-) (n=221)		p-value
	кількість number	%	кількість number	%	
Інтраїреїдне поширення Intrathyroid spread	10	38,5	108	48,9	0,407
Багатофокусний ріст Multifocal growth	6	23,1	30	13,6	0,235
Лімфатично-кровоносна інвазія Lymphatic/vascular invasion	9	34,6	159	71,9	1,91E-04
Екстратиреоїдна інвазія: Extrathyroidal extension:					
pT3 (TNM*, 7 видання) pT3 (TNM*, 7 <sup>th</sup> edition)	7	26,9	119	53,8	0,012
pT3b (TNM*, 8 видання) pT3b (TNM*, 8 <sup>th</sup> edition)	2	7,7	36	16,3	0,389
Регіонарні метастази (N1): Regional metastases (N1):	9	34,6	122	55,2	0,061
N1a	6	23,1	43	19,5	0,611
N1b	3	11,5	79	35,7	0,014
Віддалені метастази (M1) Distant metastases (M1)	1	3,8	38	17,2	0,091
Реоперовані рецидиви регіонарних метастазів Re-operated regional metastases recurrences	0/26	–	8/219	3,7	1,0000

Примітка: \* TNM — Класифікація злоякісних пухлин.

Note: \* TNM — Classification of malignant tumours.

На відміну від радіогенної серії, BRAF<sup>V600E</sup>-позитивні ПТК спорадичної серії вірогідно не відрізнялися від BRAF<sup>V600E</sup>-негативних за більшістю показників інвазійності, лише ознаки лімфатично-кровоносної інвазії, подібно до радіогенної серії, суттєво частіше мали місце серед BRAF<sup>V600E</sup>-негативних ПТК (табл. 7).

Відсоток рецидивів метастазування був практично однаковим в обох серіях (8 із 247 випадків або 3,2% і 4 з 138 випадків або 2,9% відповідно,  $p=1,0000$ ), але, на відміну від радіогенної серії, серед спорадичних ПТК 3 з 4 рецидивів

визначалися в BRAF<sup>V600E</sup>-позитивній групі та характеризувалися також наявністю BRAF<sup>V600E</sup> мутації, при цьому відповідність BRAF статусу первинної пухлини ЩЗ та рецидиву згідно з коефіцієнтом Коена каппа (Cohen's kappa coefficient) була повною ( $\kappa=1,000$ ,  $p=0,001$ ).

Зауважимо, що BRAF<sup>V600E</sup>-позитивні ПТК у радіогенній та спорадичній серіях були подібні за розміром, частотою мікрокарцином ЩЗ, домінантною структурою (типова папілярна в більшості випадків) (табл. 8). Єдину статистично значиму відмінність зафіксовано щодо

**Таблиця 5.** Загальна характеристика хворих із BRAF<sup>V600E</sup>-позитивними і BRAF<sup>V600E</sup>-негативними спорадичними ПТК  
**Table 5.** Main characteristics of patients with BRAF<sup>V600E</sup>-positive and BRAF<sup>V600E</sup>-negative of sporadic PTC

Характеристики Characteristics	BRAF <sup>V600E</sup> (+) (n=42)		BRAF <sup>V600E</sup> (-) (n=96)		p-value
	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR*	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR*	
Жінки Female	34	81,0	81	84,4	0,626
Чоловіки Male	8	19,0	15	15,6	0,626
Вік на час операції (роки) Age at operation, years	21,0	16,4-24,3	17,1	14,0-21,7	0,006

Примітка: див. примітки до таблиці 2.

Note: see notes for Table 2.

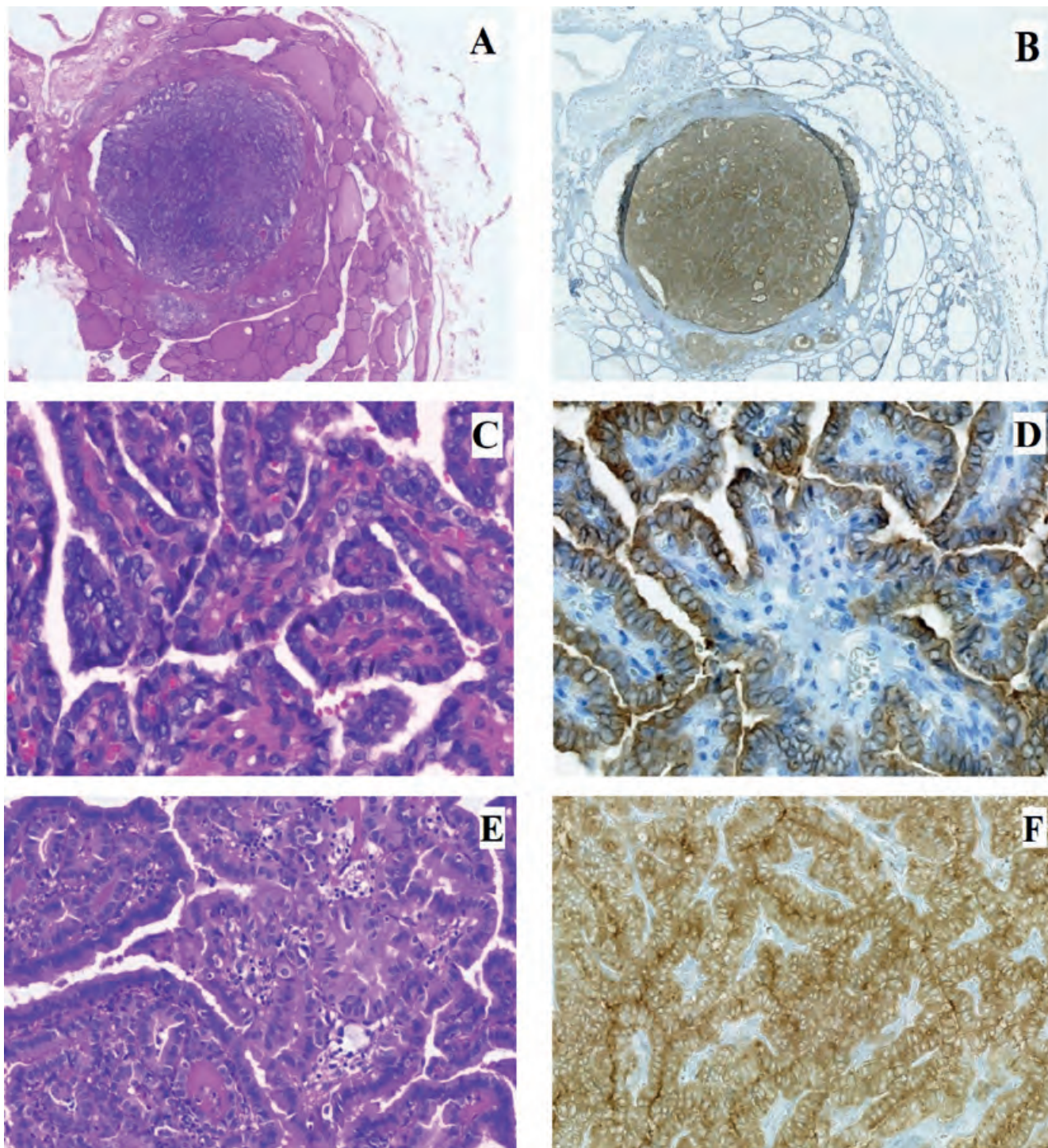
**Таблиця 6.** Гістопатологічні характеристики BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних спорадичних ПТК  
**Table 6.** Histopathological characteristics of BRAF<sup>V600E</sup>-positive and BRAF<sup>V600E</sup>-negative of sporadic PTC

Характеристики Characteristics	BRAF <sup>V600E</sup> (+) (n=42)		BRAF <sup>V600E</sup> (-) (n=96)		p-value
	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR1	кількість чи медіана number or median	% чи МКД % or IQR1	
Розмір пухлини (мм) Tumor size, mm	11,0	8,0-15,0	21,0	13,0-31,0	2,64E-05
Мікро-ПТК <10 мм Micro-PTC <10 mm	19	45,2	18	18,8	0,002
Повністю інкапсульована ПТК Completely encapsulated PTC	6	14,3	32	33,3	0,023
Домінантна будова: Dominant growth pattern:					
папілярна papillary	31	73,8	35	36,5	7,91E-05
фолікулярна follicular	4	9,5	33	34,4	0,003
солідно-трабекулярна solid-trabecular	7	16,7	28	29,2	0,141
Онкоцитарні зміни Oncocytic changes	26	61,9	36	37,5	0,010
Супутній хронічний тиреоїдит Concomitant chronic thyroiditis	9	21,4	29	30,2	0,310

Примітка: див. примітки до таблиці 2.

Note: see notes for Table 2.

Оригінальні дослідження



**Рис.** BRAF<sup>V600E</sup>-позитивні ПТК.

*Примітка:* А і В — мікрокарцинома розміром 5 мм: ×50; С і D — домінуюча папілярна будова: ×400; Е і F — онкоцитарні зміни в клітинах пухлини: ×400; А, С і Е — гематоксилін-еозин; В, D і F — ІГХ реакція з антитілами anti-BRAF (mutated V600E) antibody (VE1) ab228461 (Abcam).

**Fig.** BRAF<sup>V600E</sup>-positive PTC.

*Note:* A, B — microcarcinoma sized 5 mm: ×50; C, D — papillary dominant growth pattern: ×400; E, F — oncocytic changes in the tumor cells: ×400; A, C, E — hematoxylin-eosin; B, D, F — immunohistochemical reaction with antibody anti-BRAF (mutated V600E) antibody (VE1) ab228461 (Abcam).

**Таблиця 7.** Інвазійні характеристики BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних спорадичних ПТК**Table 7.** Invasive characteristics of BRAF<sup>V600E</sup>-positive and BRAF<sup>V600E</sup>-negative of sporadic PTC

Характеристики Characteristics	BRAF <sup>V600E</sup> (+) (n=42)		BRAF <sup>V600E</sup> (-) (n=96)		p-value
	кіль- кість number	%	кіль- кість number	%	
Інтраатиреоїдне поширення Intrathyroid spread	9	21,4	22	22,9	1,000
Багатофокусний ріст Multifocal growth	10	23,8	11	11,5	0,075
Лімфатично-кровоносна інвазія Lymphatic/vascular invasion	13	31,0	62	64,6	7,46E-06
Екстратиреоїдна інвазія: Extrathyroidal extension:					
<i>pT3 (TNM*, 7 видання)</i>	11	26,2	40	41,7	0,089
<i>pT3 (TNM*, 7<sup>th</sup> edition)</i>					
<i>pT3b (TNM*, 8 видання)</i>	0	-	3	3,1	0,553
<i>pT3b (TNM*, 8<sup>th</sup> edition)</i>					
Регіонарні метастази (N1): Regional metastases (N1):	15	35,7	42	43,8	0,454
<i>N1a</i>	11	26,2	16	16,7	0,244
<i>N1b</i>	4	9,5	26	27,1	0,025
Віддалені метастази (M1) Distant metastases (M1)	1	2,4	5	5,2	0,407
Реоперовані рецидиви регіонарних метастазів Re-operated regional metastases recurrences	3	7,1	1	1,0	0,084

Примітка: див. примітки до таблиці 4.

Note: see notes for Table 4.

вищої частоти онкоцитарних змін у BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних спорадичних ПТК (61,9% порівняно з 30,8%,  $p=0,024$ ).

Стосовно характеристик інвазійності BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних ПТК у радіогенній та спорадичній серіях, то жодної статистично значимої різниці між ними не було виявлено

**Таблиця 8.** Статистичне порівняння загальних і гістопатологічних характеристик BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних і спорадичних ПТК**Table 8.** Statistical comparison of main and histopathological characteristics of BRAF<sup>V600E</sup>-positive and BRAF<sup>V600E</sup>-negative of radiogenic and sporadic PTC

Характеристики Characteristics	BRAF <sup>V600E</sup> (+) радіогенні ПТК / BRAF <sup>V600E</sup> (+) спорадичні ПТК BRAF <sup>V600E</sup> (+) radiogenic PTC / BRAF <sup>V600E</sup> (+) sporadic PTC	BRAF <sup>V600E</sup> (-) радіогенні ПТК / BRAF <sup>V600E</sup> (-) спорадичні ПТК BRAF <sup>V600E</sup> (-) radiogenic PTC / BRAF <sup>V600E</sup> (-) sporadic PTC
	p-value (n=26/42)	p-value (221/96)
Жінки Female	0,762	0,001
Чоловіки Male	0,762	0,001
Вік на час операції (роки) Age at operation, years	0,024	0,063
Розмір пухлини (мм) Tumor size, mm	0,523	0,247
Мікро-ПТК <10 мм Micro-PTC <10 mm	0,619	0,630
Повністю інкапсульована ПТК Completely encapsulated PTC	0,737	0,001
Домінантна будова: Dominant growth pattern:		
<i>папілярна</i> <i>papillary</i>	0,517	0,001
<i>фолікулярна</i> <i>follicular</i>	0,288	1,000
<i>солідно-трабекулярна</i> <i>solid-trabecular</i>	1,000	0,002
Онкоцитарні зміни Oncocytic changes	0,024	0,002
Супутній хронічний тиреоїдит Concomitant chronic thyroiditis	1,000	0,002

Примітка: див. примітки до таблиці 2.

Note: see notes for Table 2

(табл. 9). Між тим, варта уваги одна невірорідна, але важлива відмінність, а саме розвиток поодиноких рецидивів метастазів серед BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних спорадичних ПТК (3/42, 7,1%) за відсутності рецидивів серед BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних радіогенних ПТК (0/26,  $p=0,281$ ).

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 9.** Статистичне порівняння інвазійних характеристик BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних і спорадичних ПТК

**Table 9.** Statistical comparison of invasive characteristics of BRAF<sup>V600E</sup>-positive and BRAF<sup>V600E</sup>-negative of radiogenic and sporadic PTC

Характеристики Characteristics	BRAF <sup>V600E</sup> (+) радіогенні ПТК / BRAF <sup>V600E</sup> (+) спорадичні ПТК BRAF <sup>V600E</sup> (+) radiogenic PTC / BRAF <sup>V600E</sup> (+) sporadic PTC p-value (n=26/42)	BRAF <sup>V600E</sup> (-) радіогенні ПТК / BRAF <sup>V600E</sup> (-) спорадичні ПТК BRAF <sup>V600E</sup> (-) radiogenic PTC / BRAF <sup>V600E</sup> (-) sporadic PTC p-value (221/96)
Інтра tiroїдне поширення Intrathyroid spread	0,167	3,40E-05
Багатофокусний ріст Multifocal growth	1,000	0,717
Лімфатично-кровоносна інвазія Lymphatic/vascular invasion	0,794	0,231
Екстратироїдна інвазія: Extrathyroidal extension:		
<i>pT3 (TNM*, 7 видання)</i>	1,000	0,051
<i>pT3 (TNM*, 7<sup>th</sup> edition)</i>		
<i>pT3b (TNM*, 8 видання)</i>	0,143	0,001
<i>pT3b (TNM*, 8<sup>th</sup> edition)</i>		
Регіонарні метастази (N1): Regional metastases (N1):	1,000	0,067
<i>N1a</i>	1,000	0,639
<i>N1b</i>	1,000	0,154
Віддалені метастази (M1) Distant metastases (M1)	1,000	0,004
Реоперовані рецидиви регіонарних метастазів Re-operated regional metastases recurrences	0,281	0,285

Примітка: див. примітки до таблиці 4.

Note: see notes for Table 4.

Водночас BRAF<sup>V600E</sup>-негативні пухлини ЩЗ мали численні вірогідні відмінності з порівняння двох серій. Так, у радіогенній серії вони вірогідно частіше мали солідно-трабекулярну доміную будову, рідше були

інкапсульованими, рідше характеризувалися онкоцитарними змінами та ознаками супутнього тиреоїдиту, ніж у спорадичній серії.

Саме BRAF<sup>V600E</sup>-негативним радіогенним ПТК притаманні виразніші інвазійні властивості (див. табл. 8), що зумовлювало їхню агресивнішу біологічну поведінку порівняно зі спорадичними ПТК, встановлену нами в попередніх дослідженнях [26, 27].

Таким чином, BRAF<sup>V600E</sup> мутація більш властива спорадичним, ніж радіогенним ПТК, виявленим в однакових за віком групах. Наявність BRAF<sup>V600E</sup> мутації асоціюється в обох серіях досліджень з однаковими гістопатологічними характеристиками первинних ПТК у радіогенній та спорадичній серіях, а саме високою частотою мікрокарцином ЩЗ розміром до 10 мм, доміантною типовою папілярною будовою і подібними інвазійними властивостями.

## Висновки

1. BRAF<sup>V600E</sup> мутація більш властива спорадичним, ніж радіогенним ПТК в однакових за віком групах, але частота таких змін істотно зростає з віком прооперованих хворих в обох серіях досліджень.
2. У радіогенній серії доза опромінення ЩЗ у хворих із наявністю BRAF<sup>V600E</sup> мутації в ПТК була статистично значимо нижчою порівняно з аналогічним показником у хворих із відсутністю такої мутації в пухлині.
3. Наявність BRAF<sup>V600E</sup> мутації асоціювалася з однаковими гістопатологічними ознаками ПТК, як у радіогенній, так і в спорадичній серіях, а саме, високою частотою мікрокарцином ЩЗ розміром до 10 мм, доміантною типовою папілярною будовою і наявністю онкоцитарних змін у клітинах пухлин.
4. BRAF<sup>V600E</sup>-позитивні первинні ПТК характеризувалися нижчими (радіогенні) чи подібними (спорадичні) інвазійними властивостями в пацієнтів віком до 28 років на час операції в обох етіологічних серіях, що вказує на те, що BRAF<sup>V600E</sup> мутація не асоціюється з більш агресивним перебігом захворювання у хворих молодого віку незалежно від етіології ПТК.

## Список використаної літератури

- Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.* 1997 May 1;57(9):1690-4.
- Rabes HM, Klugbauer S. Molecular genetics of childhood papillary thyroid carcinomas after irradiation: high prevalence of RET rearrangement. *Recent Results Cancer Res.* 1998;154:248-64.
- Smida J, Salassidis K, Hieber L, Zitzelsberger H, Kellerer AM, Demidchik EP, et al. Distinct frequency of ret rearrangements in papillary thyroid carcinomas of children and adults from Belarus. *Int J Cancer.* 1999 Jan 5;80(1):32-8.
- Efanov AA, Brenner AV, Bogdanova TI, Kelly LM, Liu P, Little MP, et al. Investigation of the relationship between radiation dose and gene mutations and fusions in post-Chernobyl thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Apr 1;110(4):371-378. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jun 1;110(6):685.
- Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2000 Mar;6(3):1093-103.
- Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer.* 2014 Mar 15;120(6):799-807.
- Nikiforova MN, Ciampi R, Salvatore G, Santoro M, Gandhi M, Knauf JA, et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas. *Cancer Lett.* 2004 Jun 8;209(1):1-6.
- Kumagai A, Namba H, Saenko VA, Ashizawa K, Ohtsuru A, Ito M, et al. Low frequency of BRAF T1796A mutations in childhood thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4280-4.
- Powell N, Jeremiah S, Morishita M, Dudley E, Bethel J, Bogdanova T, et al. Frequency of BRAF T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure. *J Pathol.* 2005 Apr;205(5):558-64.
- Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2013 Nov;123(11):4935-44.
- Jung YY, Yoo JH, Park ES, Kim MK, Lee TJ, Cho BY, et al. Clinicopathologic correlations of the BRAF<sup>V600E</sup> mutation, BRAF V600E immunohistochemistry, and BRAF RNA *in situ* hybridization in papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2015 Feb;211(2):162-70.
- Pyo JS, Sohn JH, Kang G. BRAF Immunohistochemistry using clone VE1 is strongly concordant with BRAF<sup>V600E</sup> mutation test in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2015 Sep;26(3):211-7.
- Paja Fano M, Ugalde Olano A, Fuertes Thomas E, Oleaga Alday A. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma. Evaluation against real-time polymerase chain reaction. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Feb;64(2):75-81.
- Zhu X, Luo Y, Bai Q, Lu Y, Lu Y, Wu L, et al. Specific immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma. *Exp Mol Pathol.* 2016 Feb;100(1):236-41.
- Chen D, Qi W, Zhang P, Zhang Y, Liu Y, Guan H, et al. Investigation of BRAF V600E detection approaches in papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2018 Feb;214(2):303-7.
- Kim JK, Seong CY, Bae IE, Yi JW, Yu HW, Kim SJ, et al. Comparison of immunohistochemistry and direct sequencing methods for identification of the BRAF<sup>V600E</sup> mutation in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun;25(6):1775-81.
- Oh HS, Kwon H, Park S, Kim M, Jeon MJ, Kim TY, et al. Comparison of immunohistochemistry and direct sanger sequencing for detection of the BRAF<sup>V600E</sup> mutation in thyroid neoplasm. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Mar;33(1):62-9.
- Болгов МЮ. Автоматизация медицинских учреждений: руководство пользователя TherDep5. Киев: Издательство Куприянова; 2006. 464 с. (Bolgov MYu. Healthcare automation: TherDep5 user guide. Kyiv: Kupriyanov publishing house; 2006. 464 p. Russian).
- Thomas GA. The Chernobyl Tissue Bank: integrating research on radiation-induced thyroid cancer. *J Radiol Prot.* 2012 Mar;32(1):N77-80.
- Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov E, et al. Chernobyl tumor bank. *Thyroid.* 2000 Dec;10(12):1126-7.
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. 4<sup>th</sup> edition, volume 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. 355 p.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. Seventh edition. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011. 336 p.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of Malignant Tumours. Eighth edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.
- Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Likhtarov I, Thomas GA, Yamashita S, editors. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki, Japan: Nagasaki Association for Hibakusha's Medical Care (NASHIM); 2014. 175 p.
- Likhtarov I, Thomas G, Kovgan L, Masiuk S, Chepurny M, Ivanova O, et al. Reconstruction of individual thyroid doses to the Ukrainian subjects enrolled in the Chernobyl Tissue Bank. *Radiat Prot Dosimetry.* 2013 Oct;156(4):407-23.
- Bogdanova TI, Saenko VA, Brenner AV, Zurnadzhy LY, Rogounovitch TI, Likhtarov IA, et al. Comparative histopathologic analysis of «radiogenic» and «sporadic» papillary thyroid carcinoma: Patients born before and after the Chernobyl accident. *Thyroid.* 2018 Jul;28(7):880-890.
- Bogdanova TI, Saenko VA, Zurnadzhy LY, Rogounovitch TI, Ito M, Chernyshov SV, et al. Pathology of radiation-induced thyroid cancer: Lessons from Chernobyl thyroid cancer study. In: Kakudo K, editor. *Thyroid FNA cytology. Differential diagnoses and pitfalls.* Second edition. Singapore: Springer; 2019. 549-63.

## Подяка

Автори висловлюють подяку членам патологічної панелі ЧБТ, яка підтримується грантом Національного інституту раку США № U24CA082102: професорам О. Абросімову, Т. Богдановій, Д. Вільямсу, М. Іто, В. ЛіВолсі, Дж. Розаї, Г. Фадда, Дж. Хант, докторам Н. Двинських і Л. Зурнаджи за підтвердження патологічних діагнозів.

## Сравнительное иммуногистохимическое исследование BRAF<sup>V600E</sup>-позитивных и BRAF<sup>V600E</sup>-негативных радиогенных и спорадических папиллярных тиреоидных карцином

Л.Ю. Зурнаджи, Т.И. Рогуневич, В.А. Саенко, М.Ю. Болгов, С.В. Масюк, С.В. Бурко, Т.Л. Дегтярева, С.В. Чернишев, С.В. Гулеватый, Н. Мицутаке, Н.Д. Тронько, Т.И. Богданова

<sup>1</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup>Институт заболеваний, связанных с последствиями взрыва атомной бомбы, университет Нагасаки, Япония

<sup>3</sup>ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины АМН Украины»

## Оригінальні дослідження

**Резюме.** Самой распространенной точковой мутацией в папиллярной тиреоидной карциноме (ПТК) является  $BRAF^{V600E}$ , которую связывают с более агрессивным поведением опухоли. Между тем, данные о частоте этой мутации в различных возрастных группах пациентов при наличии или отсутствии радиационного воздействия в анамнезе весьма противоречивы. В большинстве указанных исследований не использовались адекватные контрольные группы, и/или не оценивались инвазивные свойства ПТК. **Цель** — сравнение с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования частоты экспрессии мутантного белка  $BRAF^{V600E}$  в одинаковых по возрасту на момент операции группах больных с радиогенной и спорадической ПТК и оценка инвазивных свойств  $BRAF^{V600E}$ -положительных и  $BRAF^{V600E}$ -негативных ПТК в обеих сериях. **Материал и методы.** ИГХ исследование выполнено на 247 радиогенных ПТК (105 — дети  $\leq 14$  лет, 52 — подростки 15-18 лет, 91 — взрослые 19-28 лет на момент операции) и 138 спорадических ПТК (39 — дети, 37 — подростки, 62 — взрослые указанного выше возраста). ИГХ исследования проводили с антителами anti-BRAF (mutated V600E) antibody (VE1) ab228461 (Abcam). **Результаты.** В радиогенных ПТК частота экспрессии мутантного белка  $BRAF^{V600E}$ , свидетельствующая о наличии  $BRAF^{V600E}$  мутации, была существенно ниже, чем в спорадических ПТК (10,5% и 30,4%,  $p=2,67E-06$ ); частота мутации повышалась с возрастом пациентов в обеих сериях. При сравнении  $BRAF^{V600E}$ -положительных и  $BRAF^{V600E}$ -негативных ПТК в радиогенной серии статистически значимые различия отмечены в частотах большинства изученных характеристик. Со стороны доминирующей структуры в радиогенных  $BRAF^{V600E}$ -положительных ПТК преобладает типичная папиллярная, а в радиогенных  $BRAF^{V600E}$ -негативных ПТК — солидно-трабекулярная ( $p=1,12E-06$  и  $p=0,001$  соответственно). Частота всех основных показателей инвазивности в  $BRAF^{V600E}$ -положительных радиогенных ПТК была статистически значимо ниже, чем в  $BRAF^{V600E}$ -негативной группе. В спорадической серии  $BRAF^{V600E}$ -положительные ПТК по частоте большинства изученных характеристик не отличались от  $BRAF^{V600E}$ -негативных или же, как и в радиогенной серии, отдельные показатели инвазивности были ниже, чем в  $BRAF^{V600E}$ -негативной группе, например, лимфососудистая инвазия ( $p=7,46E-06$ ) или наличие N1b метастазов ( $p=0,025$ ).  $BRAF^{V600E}$ -положительные ПТК из обеих серий (в отличие от  $BRAF^{V600E}$ -негативных) практически не имели значимых статистических различий при сравнении между собой по всем изученным показателям. **Выводы.**  $BRAF^{V600E}$  мутация более свойственна спорадическим, чем радиогенным ПТК во всех возрастных группах, и ее частота увеличивается с возрастом пациентов в обеих сериях. По сравнению с  $BRAF^{V600E}$ -негативными опухолями  $BRAF^{V600E}$ -положительные ПТК характеризовались более низкими (радиогенные) или подобными (спорадические) инвазивными свойствами у пациентов в возрасте до 28 лет на момент операции в обеих этиологических сериях, что указывает на то, что  $BRAF^{V600E}$  мутация не ассоциируется с более агрессивным течением заболевания у больных молодого возраста независимо от этиологии ПТК.

**Ключевые слова:** спорадическая папиллярная тиреоидная карцинома, радиогенная папиллярная тиреоидная карцинома,  $BRAF^{V600E}$  мутация, иммуногистохимическое исследование.

### Comparative immunohistochemical study $BRAF^{V600E}$ positive and $BRAF^{V600E}$ negative radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma

I. Yu. Zurnadzy<sup>1</sup>, T.I. Rogounovitch<sup>2</sup>, V.O. Saenko<sup>2</sup>, M.Yu. Bolgov<sup>1</sup>, S.V. Masiuk<sup>3</sup>, S.V. Burko<sup>1</sup>, T.L. Degtyaryova<sup>1</sup>, S.V. Chernyshov<sup>1</sup>, S.V. Gulevatyi<sup>1</sup>, N. Mitsutake<sup>2</sup>, M.D. Tronko<sup>1</sup>, T.I. Bogdanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

<sup>2</sup>Atomic Bomb Diseases Institute, Nagasaki University, Japan

<sup>3</sup>SI «National Research Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** The most common point mutation in papillary thyroid carcinoma (PTC), the  $BRAF^{V600E}$ , has been associated with more aggressive tumor behavior. Data on the frequency of the  $BRAF^{V600E}$  mutation in different age groups in patients with or without history of radiation exposure are quite discordant. In most studies, the adequate control groups were not analyzed, and/or the invasive properties of PTC were not evaluated. **The aim** of this work is a comparison of the frequency of the  $BRAF^{V600E}$  mutant protein expression in radiogenic and sporadic PTCs in similar by age groups of patients, and an assessing of invasive tumor properties. **Material and methods.** The immunohistochemical (IHC) study included 247 radiogenic PTCs (105 — children  $\leq 14$  years, 52 — adolescents 15-18 years, 91 — adults 19-28 years at the time of surgery) and 138 sporadic PTCs (39 — children, 37 — adolescents, 62 — adults of the indicated age). IHC staining was performed with the anti-BRAF (mutated V600E) antibody (VE1) ab228461 (Abcam). **Results.** The frequency of mutant  $BRAF^{V600E}$  protein expression (thus the  $BRAF^{V600E}$  mutation) was significantly lower in the radiogenic PTCs than in the sporadic PTCs (10.5% and 30.4%,  $p=2,607E-06$ ); the frequency displayed an age uptrend in both series. Comparison of the  $BRAF^{V600E}$ -positive and  $BRAF^{V600E}$ -negative PTCs in the radiogenic series revealed statistically significant differences in the frequencies of most characteristics. The radiogenic  $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs frequently have typical papillary dominant structure, whereas the  $BRAF^{V600E}$ -negative PTCs — solid-trabecular ( $p=1.12E-06$  and  $p=0.001$ , respectively). The frequencies of most indicators of tumor invasiveness in the radiogenic  $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs were statistically significantly lower than in the  $BRAF^{V600E}$ -negative ones. In the sporadic series, the  $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs did not display differences in the frequencies of most characteristics from those of the  $BRAF^{V600E}$ -negative tumors, or, similarly to the radiogenic series, these were in some instances lower, e.g. lymphatic/vascular invasion ( $p=7.46E-06$ ) or N1b metastases ( $p=0.025$ ). When compared, the  $BRAF^{V600E}$ -positive PTCs from

the two series (unlike BRAF<sup>V600E</sup>-negative) did not statistically differ from each other for virtually all characteristics. **Conclusions.** The BRAF<sup>V600E</sup> mutation is more common in sporadic than radiogenic PTCs, its frequency increases with patients' age in both series. As compared to the BRAF<sup>V600E</sup>-negative PTCs, the BRAF<sup>V600E</sup>-positive PTCs were characterized by the lower (radiogenic) or similar (sporadic) invasive properties in patients aged up to 28 years at surgery in both etiological series, indicating that the BRAF<sup>V600E</sup> mutation does not confer more aggressive disease in young patients with PTC of either etiology.

**Keywords:** sporadic papillary thyroid carcinoma, radiogenic papillary thyroid carcinoma, BRAF<sup>V600E</sup> mutation, immunohistochemical study.

**Для цитування:** Журнаджи ЛЮ, Рагунович ТІ, Саєнко ВО, Болгов МЮ, Масюк СВ, Бурко СВ, Дегтярьова ТЛ, Чернишов СВ, Гулеватий СВ, Міцутаке Н, Тронько МД, Богданова ТІ. Порівняльне імуногістохімічне дослідження BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карцином. *Ендокринологія.* 2021;26(2):105-118. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.105.

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

**Відомості про авторів:** Людмила Юліївна Журнаджи, канд. мед. наук, старш. дослідник, пров. наук. співроб. лабораторії морфології ендокринної системи ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0001-5138-4532; Тетяна Іванівна Рагунович, MD, PhD, наук. співроб. відділу радіаційних медичних наук Інституту захворювань, пов'язаних з наслідками вибуху атомної бомби університету Нагасакі, Японія, orcid: 0000-0002-0616-3383; Володимир Олександрович Саєнко, канд. біол. наук, асоційов. проф. відділу радіаційної молекулярної епідеміології Інституту захворювань, пов'язаних з наслідками вибуху атомної бомби університету Нагасакі, Японія, orcid: 0000-0003-2844-3121; Михайло Юрійович Болгов, д-р. мед. наук, старш. наук. співроб., пров. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Сергій Володимирович Масюк, канд. фіз.-мат. наук, завідувач лабораторії радіологічного захисту ДУ ННЦРМ НАМНУ, orcid: 0000-0002-2744-8046; 0000-0002-5123; Світлана Валентинівна Бурко, наук. співроб. лабораторії морфології ендокринної системи ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0001-7597-3008; Тетяна Леонідівна Дегтярьова, наук. співроб. лабораторії морфології ендокринної системи ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0003-4204-0003; Сергій Вікторович Чернишов, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0003-3530-2124; Сергій Васильович Гулеватий, наук. співроб. лабораторії радіології та радіобіології ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Норісато Міцутаке, MD, PhD, професор відділу радіаційних медичних наук Інституту захворювань, пов'язаних із наслідками вибуху атомної бомби університету Нагасакі, Японія, orcid: 0000-0002-2744-8046; Микола Дмитрович Тронько, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділом фундаментальної та прикладної ендокринології та директор ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Тетяна Іванівна Богданова, д-р біол. наук, проф., завідувачка лабораторії морфології ендокринної системи ДУ ІЕОР НАМНУ, ORCID: 0000-0001-5119-0236.

**Особистий внесок:** Журнаджи Л.Ю. — участь у розробці концепції статті, перегляд та аналіз гістологічних препаратів, проведення ІГХ досліджень і аналіз результатів, участь у написанні рукопису; Рагунович Т.І. — відпрацювання методики ІГХ виявлення мутованого BRAF<sup>V600E</sup> протеїну, участь у проведенні імуногістохімічних досліджень; Саєнко В.О. — статистичний аналіз результатів, обговорення результатів, редагування російськомовного та англomовного резюме; Болгов М.Ю. — автоматизована підготовка електронної таблиці клінічних характеристик за власноручно розробленим алгоритмом; Масюк С.В. — дозиметричний супровід дослідження; Бурко С.В. — проведення гістологічних досліджень; Дегтярьова Т.Л. — проведення гістологічних досліджень; С.В. Чернишов — аналіз клінічних даних; Гулеватий С.В. — аналіз результатів радіоїодтерапії; Міцутаке Н. — обговорення отриманих результатів; Тронько М.Д. — обговорення отриманих результатів; Богданова — ідея, дизайн дослідження, аналіз результатів, написання, оформлення, підготовка до друку статті.

**Фінансування:** дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0118U002160) і за фінансової підтримки Інституту захворювань, пов'язаних із наслідками вибуху атомної бомби університету Нагасакі (Японія) та Програми спільного використання мережевого типу Науково-дослідного центру медичної науки про радіаційні катастрофи (Японія).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 24.03.2021 р.; перероблена 09.04.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Журнаджи ЛЮ, Рагунович ТІ, Саєнко ВА, Болгов МЮ, Масюк СВ, Бурко СВ, Дегтярева ТЛ, Чернышев СВ, Гулеватий СВ, Мицутаке Н, Тронько НД, Богданова ТИ. Сравнительное иммуногистохимическое исследование BRAF<sup>V600E</sup>-позитивных и BRAF<sup>V600E</sup>-негативных радиогенных и спорадических папиллярных тиреоидных карцином. *Эндокринология.* 2021;26 (2): 105-118. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.105.

**Адрес для переписки:** Богданова Татьяна Ивановна, tutlabogdanova1948@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, г. Киев, 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Людмила Юльевна Журнаджи, канд. мед. наук, ст. исследователь, вед. научн. сотр. лаборатории морфологии эндокринной системы ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID: 0000-0001-5138-4532; Татьяна Ивановна Рагунович, MD, PhD, научн. сотр. отдела радиационных медицинских наук Института заболеваний, связанных с последствиями взрыва атомной бомбы университета Нагасакі, Япония, ORCID: 0000-0002-0616-3383; Владимир Александрович Саєнко, канд. биол. наук, ассоциированный проф. отдела радиационной молекулярной эпидемиологии Института заболеваний, связанных с последствиями взрыва атомной бомбы, университета Нагасакі, Япония, ORCID: 0000-0003-2844-3121; Михаил Юрьевич Болгов, д-р. мед. наук, ст. науч. сотр., вед. научн. сотр. отдела хирургии эндокринных желез ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Сергей Владимирович Масюк, канд. физ.-мат. наук, заведующий лабораторией радиационной защиты ГУ ННЦРМ НАМНУ, ORCID: 0000-0002-2744-8046; 0000-0002-5123; Светлана Валентиновна Бурко, научн. сотр. лаборатории морфологии эндокринной системы ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID:

## Оригінальні дослідження

0000-0001-7597-3008; Татьяна Леонидовна Дегтярева, научн. сотр. лаборатории морфологии эндокринной системы ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID: 0000-0003-4204-0003; Сергей Викторович Чернышев, канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отдела хирургии эндокринных желез ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID: 0000-0003-3530-2124; Сергей Васильевич Гулеватий, научн. сотр. лаборатории радиологии и радиобиологии ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Норисато Мицутаке, MD, PhD, профессор отдела радиационных медицинских наук Института заболеваний, связанных с последствиями взрыва атомной бомбы, университета Нагасаки, Япония, ORCID: 0000-0002-2744-8046; Николай Дмитриевич Тронько, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальной и прикладной эндокринологии и директор ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Татьяна Ивановна Богданова, д-р биол. наук, проф., заведующая лабораторией морфологии эндокринной системы ГУ ИЭОВ НАМНУ, ORCID: 0000-0001-5119-0236.

**Личный вклад:** Журнаджи Л.Ю. — участие в разработке концепции статьи, просмотр и анализ гистологических препаратов, проведение ИГХ исследований и анализ результатов, участие в написании рукописи; Рогунович Т.И. — отработка методики ИГХ выявления мутированного BRAF<sup>V600E</sup> протеина, участие в проведении иммуногистохимических исследований; Саенко В.А. — статистический анализ результатов, обсуждение полученных результатов, редактирование англоязычного резюме; Болгов М.Ю. — автоматизированная подготовка электронной таблицы клинических характеристик по собственноручно разработанному алгоритму; Масюк С.В. — дозиметрическое сопровождение исследования; Бурко С.В. — проведение гистологических исследований; Дегтярева Т.Л. — проведение гистологических исследований; С.В. Чернышев — анализ клинических данных; Гулеватий С.В. — анализ результатов радиойодтерапии; Мицутаки Н. — обсуждение полученных результатов; Тронько Н.Д. — обсуждение полученных результатов; Богданова Т.И. — идея, дизайн исследования, анализ результатов, написание, оформление, подготовка к печати статьи.

**Финансирование исследования:** проводилось в рамках бюджетного финансирования по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (№ государственной регистрации: 0118U002160) и при финансовой поддержке Института заболеваний, связанных с последствиями взрыва атомной бомбы, университета Нагасаки (Япония) и Программы совместного использования сетевого типа Научно-исследовательского центра медицинской науки о радиационных катастрофах (Япония).

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 24.03.2021 г.; переработана 09.04.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07. 2021 г.

**For citation:** Zurnadzhly LYu, Rogounovitch TI, Saenko VO, Bolgov MYu, Masiuk SV, Burko SV, Degtyaryova TL, Chernyshov SV, Gulevatyi SV, Mitsutake N, Tronko MD, Bogdanova TI. Comparative immunohistochemical study of BRAF<sup>V600E</sup> positive and BRAF<sup>V600E</sup> negative radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinomas. *Endokrynologia*. 2021;26(2): 105-118. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.105.

**Correspondence address:** Bogdanova Tetiana Ivanivna, tutlabogdanova1948@gmail.com; SI «VP Komisarenko Institute

of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Liudmyla Yuliivna Zurnadzhly, MD, Ph.D., lead researcher of Laboratory of Morphology of the Endocrine System of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0001-5138-4532; Tatiana Ivanovna Rogounovitch, MD, PhD, researcher of the Department of Radiation Medicine, Atomic Bomb Diseases Institute, Nagasaki University, Japan, ORCID: 0000-0002-0616-3383; Volodymyr Oleksandrovych Saenko, Ph.D., Associated Prof. of the Department of Radiation Molecular Epidemiology, Atomic Bomb Diseases Institute, Nagasaki University, Japan, ORCID: 0000-0003-2844-3121; Mikhail Yurievich Bolgov, lead researcher of the Department of Endocrine Surgery of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0002-9011-9982; Serhiy Volodymyrovych Masiuk, Ph.D., Head of the Radiation Protection Laboratory of the SI «NSCRM NAMSU», ORCID: 0000-0002-2744-8046; 0000-0002-5123; Svetlana Valentinivna Burko, researcher of the Laboratory of Morphology of the Endocrine System of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0001-7597-3008; Tetiana Leonidivna Degtyaryova, researcher of the Laboratory of Morphology of the Endocrine System of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0003-4204-0003; Serhii Viktorovych Chernyshov, Ph.D., senior researcher of the Department of Endocrine Surgery of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0003-3530-2124; Serhii Vasyliovych Gulevatyi, researcher of the Laboratory of Radiology and Radiobiology of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0002-2382-2950; Norisato Mitsutake, MD, PhD, Professor of the Department of Radiation Medical Sciences of the Atomic Bomb Diseases Institute, Nagasaki University, Japan, ORCID: 0000-0002-2744-8046; Mykola Dmytrovych Tronko, MD, Ph.D., Prof., Corresponding Member NAS of Ukraine, Acad. NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology and Director of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Tetiana Ivanivna Bogdanova, Ph.D., Prof., Head of the Laboratory of Morphology of the Endocrine System of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0001-5119-0236.

**Personal contribution:** Zurnadzhly L.Yu. — participation in the development of the concept of the paper, review and analysis of histological specimens, IHC study and analysis of results, participation in the writing of the manuscript; Rogounovitch T.I. — development of IHC detection of mutated BRAF<sup>V600E</sup> protein, participation in IHC study; Saenko V.O. — statistical analysis of results, discussion of the results obtained, editing of English abstract; Bolgov M. Yu. — automated preparation of the spreadsheet of clinical characteristics according to a self-developed algorithm; Masiuk S.V. — dosimetric support of the study; Burko S.V. — histological study; Degtyaryova T.L. — histological study; Chernyshov S.V. — analysis of clinical data; Gulevatyi S.V. — analysis of RIT results; Mitsutaki N. — discussion of the results obtained; Tronko M.D. — discussion of the results obtained; Bogdanova T.I. — idea, research design, analysis of results, writing, design, preparation for publication of the paper.

**Funding:** the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism. NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0118U002160; the study also was supported in part by the Atomic Bomb Diseases Institute, Nagasaki University, Japan, and the Program of the Network-Type Joint Usage / Research Center for Radiation Disaster Medical Science.

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

**The article:** received 24 March 2021; revised 09 April 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.119

# Харчова поведінка та ожиріння: гендерно-вікові особливості

Л.С. Кіро,  
М.Ю. Зак,  
О.В. Чернишов,  
М.В. Сverdлова

Медичний інститут Чорноморського національного університету ім. Петра Могили

**Резюме.** Надмірна вага та ожиріння — одна з найскладніших медичних і соціальних проблем сучасності. Для сучасного суспільства характерні фактори, які обумовлюють ожиріння: малорухливий спосіб життя, нерациональне харчування з великою часткою рафінованих продуктів, переїдання, психологічні стреси тощо. Проте роль порушень харчової поведінки (ХП) у формуванні надлишкової ваги та ожиріння вивчені недостатньо. **Метою** роботи є визначення особливостей різних типів ХП при надмірній масі тіла та ожирінні в залежності від гендерно-вікових чинників. **Матеріал і методи.** Проведено опитування 210 пацієнтів (105 жінок і 105 чоловіків). Вік жінок коливався від 19 до 60 років (середній вік становив  $41,5 \pm 11,2$  року), вік чоловіків — від 22 до 60 років (середній вік —  $42,3 \pm 12,3$  року). Всіх пацієнтів було розподілено на дві клінічні групи: 1-а група — 70 осіб (35 жінок і 35 чоловіків) з надлишковою вагою (індекс маси тіла (ІМТ) від 25,8 до 29,3 кг/м<sup>2</sup>; середній показник  $27,5 \pm 1,31$  кг/м<sup>2</sup>); 2-а група — 72 особи (36 жінок і 36 чоловіків) з ожирінням 1 ступеня (ІМТ від 30,0 до 33,9 кг/м<sup>2</sup>; середній показник  $31,74 \pm 1,03$  кг/м<sup>2</sup>). Контрольну групу склали 70 осіб (35 жінок і 35 чоловіків) з нормальною вагою (ІМТ від 19,5 кг/м<sup>2</sup> до 23,9 кг/м<sup>2</sup>; середній показник  $22,41 \pm 1,43$  кг/м<sup>2</sup>). Оцінку розладів ХП проводили за допомогою адаптованого Нідерландського опитувальника ХП (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, DEBQ). **Результати.** У пацієнтів 1-ої та 2-ої груп здоровий тип ХП зафіксовано рідше, ніж у контрольній групі, у 5,38 раза ( $D=13,561$ ,  $p<0,01$ ) та в 10,45 раза ( $D=21,043$ ,  $p<0,05$ ) відповідно. У 1-й групі обмежувальний тип ХП серед жінок був зафіксований в 1,7 раза частіше, ніж у чоловіків ( $D=0,852$ ,  $p<0,01$ ). У 2-й групі обмежувальний тип ХП серед чоловіків зафіксований в 1,3 раза рідше, ніж серед жінок ( $D=0,382$ ,  $p<0,01$ ). **Висновки.** Обмежувальні розлади ХП є одним із провідних факторів розвитку надмірної ваги та ожиріння. Корекція розладів харчування в людей, що страждають ожирінням, повинна проводитися з урахуванням гендерних і вікових особливостей пацієнта, щоб отримати позитивні результати при коротшому курсі лікування. **Ключові слова:** надмірна вага, ожиріння, харчова поведінка, індекс маси тіла.

Надмірна вага та ожиріння — одна з найактуальніших медичних та соціальних проблем сучасності. У багатьох країнах світу за останні 10 років захворюваність на ожиріння збільшилася в середньому вдвічі. Розрахунки

експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization, WHO) засвідчують, що до 2025 р. число пацієнтів з ожирінням у світі становитиме 300 млн осіб. Серед працездатного населення України ожиріння виявляють майже в 30% випадків, а

## Оригінальні дослідження

надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець. У зв'язку з тим, що для сучасного суспільства характерні малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування з великою часткою рафінованих продуктів, переїдання, приймання їжі в значній кількості на ніч, постійні психологічні стреси, зростає частота ожиріння серед населення, особливо серед молоді. Важливість цієї проблеми пов'язана з інвалідацією осіб молодого віку та зменшенням загальної тривалості життя внаслідок розвитку тяжких супутніх захворювань [1-6].

Порушення ХП є одним із провідних чинників зростання маси тіла та розвитку ожиріння. Під харчовою поведінкою розуміється сукупність звичок, пов'язаних із харчуванням, як у буденних умовах, так і в ситуації стресу, а також ставлення до приймання їжі. Тобто, ХП охоплює установки, звички й емоції, що стосуються їжі та є індивідуальними для кожної людини [7-9].

Здорова ХП людини характеризується чотирма основними параметрами [10-11]:

1. Безумовний дозвіл собі їсти. Людина зі здоровою ХП їсть що і коли хоче, вона не відмовляє собі в їжі, коли відчуває голод. Така поведінка не передбачає обмежень на будь-які продукти й не контролюється певними часовими рамками.
2. Приймання їжі через фізичні, а не емоційні причини. При здоровій ХП їжа не відіграє роль регулятора емоційних переживань. Єдина її функція — задовольняти фізіологічні потреби в енергії і поживних речовинах. А для налагодження емоційного комфорту використовуються навички емоційної регуляції.
3. Довіра внутрішнім сигналам організму. При розладах ХП практично завжди порушується контакт із внутрішніми сигналами організму, зокрема й з тими, що регулюють процес харчування. Сигнали голоду людина може ігнорувати, а вловлює їх тільки коли сильно бурчить у животі. Відчуття ситості теж не вловлюється — людина регулює кількість з'їденого, керуючись лише зовнішніми правилами, а не потребами тіла та відчуттями в ньому.
4. Вибір їжі відповідно до потреб тіла. Уважне ставлення до власних харчових побажань є частиною здорової ХП. Воно проявляється

в спробах зрозуміти перед прийманням їжі, чого ж зараз хочеться найбільше і включити це в раціон. Розуміння, чого хочеться, знову ж таки, має базуватись на відчуттях у тілі, а не на міркуваннях, що і коли «правильно» їсти.

Загально визнаної класифікації порушень ХП сьогодні не існує. Деякі дослідники пропонують визначати три умовних типи розладу ХП: обмежувальний, емоціогенний та екстернальний [10-13].

Обмежувальний тип ХП — це надлишкові харчові самообмеження і безсистемні дієти. Періоди обмежувального типу ХП змінюються періодами переїдання з новим інтенсивним набором ваги. Зазначені періоди призводять до емоційної нестабільності — дієтичної депресії [14-16].

Емоціогенний тип ХП — гіперфагічна реакція на стрес, емоційне переїдання. При такій поведінці стимулом прийманню їжі стає не голод, а емоційний дискомфорт; їжа у відповідь на стрес, депресію; синдром нічної їжі; ранкова анорексія; вечірня і нічна їжа; інсомнія; компульсивний тип ХП; повторювані епізоди різкого переїдання; чіткий стан дистресу через наявність таких епізодів [17].

Екстернальний тип ХП проявляється підвищеною реакцією людини не на внутрішні, гомеостатичні стимули до приймання їжі, а на зовнішні. При цьому типі ХП кардинальне, визначальне значення має доступність продуктів; гіперактивність до харчових стимулів: зовнішній вигляд їжі, запах, смак; їжа за компанію; часті перекуси. Не відрегульована сувора дієта призводить до дієтичної депресії, загострення емоційної нестабільності, зневіри у свої сили, відмови від подальшого дотримання раціонального типу харчування, втрати клітинної маси замість жирової, зниження рівня основного обміну і подальшого набору ваги [18].

На тип ХП людей із надмірною вагою та ожирінням, крім екзогенних факторів величезний вплив мають гендерні та вікові особливості. Відмінність в інтенсивності перебігу метаболізму, ендокринного та нервово-психічного фонів, особливостях конституції, серед людей з ожирінням різної вікової та статевої категорії, зумовлює необхідність обов'язково враховувати вищезазначені фактори на етапі

коригувальної терапії, для отримання стійких позитивних результатів за коротший період лікування. Серед усіх опитувальників, щодо виявлення розладів ХП, простішим, зручнішим та швидшим у застосуванні є опитувальник DEBQ.

Таким чином, порушення ХП може розглядатися як провідний фактор розвитку надмірної ваги та ожиріння, а коригувальна терапія повинна обов'язково враховувати гендерні та вікові особливості пацієнтів.

**Метою роботи** є визначення особливостей типів ХП при надмірній масі тіла та ожирінні, у залежності від гендерно-вікових чинників.

### Матеріал і методи

На базі Університетської клініки Чорноморського національного університету ім. Петра Могили та поліклініки Державної установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Миколаївській області» було проведено опитування 210 осіб (105 жінок і 105 чоловіків). Вік жінок коливався від 19 до 60 років (середній вік становив  $41,5 \pm 11,2$  року), вік чоловіків — від 22 до 60 років (середній вік —  $42,3 \pm 12,3$  року).

Усіх пацієнтів було розподілено на дві клінічні групи: 1-а група — 70 осіб (35 жінок і 35 чоловіків) із надлишковою вагою (індекс маси тіла (ІМТ) від 25,8 до 29,3 кг/м<sup>2</sup>; середній показник  $27,5 \pm 1,31$  кг/м<sup>2</sup>); 2-а група — 72 особи (36 жінок і 36 чоловіків) з ожирінням 1 ступеня (ІМТ від 30,0 до 33,9 кг/м<sup>2</sup>; середній показник  $31,74 \pm 1,03$  кг/м<sup>2</sup>). Контрольну групу склали 70 осіб (35 жінок і 35 чоловіків) з нормальною вагою (ІМТ від 19,5 кг/м<sup>2</sup> до 23,9 кг/м<sup>2</sup>; середній показник  $22,41 \pm 1,43$  кг/м<sup>2</sup>). У кожній із груп вивчали особливості ХП окремо в жінок і чоловіків віком до 45 років та після 45 років.

Усім пацієнтам були визначені антропометричні (зріст, вага, окружність живота, окружність стегна), і фізіологічні (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і частота дихання) параметри, розраховані ІМТ та індекс талії/стегон.

Антропометричні та фізіологічні показники для кожної з груп пацієнтів залежно від статі наведені в **табл. 1**.

Оцінку порушень ХП здійснювали за допомогою адаптованого до мети дослідження

опитувальника DEBQ, який містив 33 питання. Кожна відповідь оцінювалась у 5 балів: ніколи — 1 бал, рідко — 2 бали, іноді — 3 бали, часто — 4 бали й дуже часто — 5 балів. Виключення складало лише запитання №31, де бали були розподілені у зворотному порядку: ніколи — 5 балів, рідко — 4 бали, іноді — 3 бали, часто — 2 бали й дуже часто — 1 бал. Опитувальник був доповнений питаннями про наявність спадковості в родинах опитуваних людей, частоти приймання їжі та вживання гормональних препаратів. У першому блоці опитувальника було зроблено акцент на стать, вік, професійну діяльність і етнічну приналежність пацієнта.

Результати відповідей на питання 1-10 опитувальника, що відповідають обмежувальному типу ХП, додавали та ділили на 10, а отриманий результат порівнювали з нормативним показником для обмежувального типу ХП (2,4). Результати відповідей на питання 11-23 опитувальника, що відповідають емоціогенному типу ХП, додавали та ділили на 13, а отриманий результат порівнювали з нормативним показником для емоціогенного типу ХП (1,8). Результати відповідей на питання 24-33 опитувальника, що відповідають екстернальному типу ХП, додавали та ділили на 10, а отриманий результат порівнювали з нормативним показником для екстернального типу ХП (2,7).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики з використанням стандартного пакета прикладних програм SPSS 13.0 for MS Windows. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальному шкалі. Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували точний критерій Фішера. Різниця вважалася вірогідною, якщо досягнутий рівень значущості (p-value) був нижчим за 0,05.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (1964 р.) із поправками, Загальної декларації з біоетики

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 1.** Антропометричні та фізіологічні показники пацієнтів різних клінічних груп  
**Table 1.** Anthropometric and physiological parameters among patients of different clinical groups

Показники Parameters	Контрольна група Control group		1-а група Group 1		2-а група Group 2	
	жінки women	чоловіки men	жінки women	чоловіки men	жінки women	чоловіки men
Антропометричні: Anthropometric:						
зріст (см) height, cm	155-170 (162,51±3,03)	168-180 (174,01±6,03)	157-171 (163,51±2,03)	167-179 (173,01±5,03)	155-172 (164,51±3,03)	168-180 (174,51±6,03)
вага (кг) weight, kg	55-70 (67,50±5,21)	65-80 (72,50±4,21)	70-83 (76,52±5,21)	75-89 (82,50±4,21)	80-93 (86,50±6,21)	80-110 (95,30±5,21)
окружність талії (см) waist circumference, cm	60-75 (67,5±2,2)	76-88 (82,2±3,2)	70-85 (77,5±2,3)	80-88 (84,01±4,01)	84-92 (88,5±2,1)	80-88 (89,5±1,1)
окружність стегон (см) hip circumference, cm	86-90 (88,0±2,2)	94-96 (95±1)	90-96 (93,0±2,2)	98-101 (99,5±1,0)	94-100 (97,0±2,2)	99-105 (100,5±1,1)
індекс, талії/стегон index, waist/hips	0,75-0,80 (0,76±0,04)	0,82-0,84 (0,83±0,01)	0,85-0,90 (0,87±0,04)	0,90-0,95 (0,92±0,01)	0,89-0,95 (0,92±0,03)	0,99-1,02 (1,01±0,01)
Фізіологічні: Physiological:						
артеріальний тиск (мм рт. ст.) blood pressure, mm Hg	110/65-130/75 (120/70±10/10)	120/65-130/75 (125/75±10/10)	120/75-140/90 (130/82±10/10)	135/75-140/80 (135/82±10/10)	135/75-170/90 (155/92±15/15)	135/75-160/90 (148/85±13/12)
частота серцевих скорочень (кількість ударів за хв) heart rate, number of beats per minute	64-74 (69±4)	65-75 (70±2)	70-79 (74,5±5,1)	69-82 (75,0±5,2)	72-79 (75,5±5,2)	70-82 (76,3±6,2)
частота дихання (кількість дихальних рухів за хв) respiratory rate, number of respiratory movements per minute	16-18 (17±1)	16-18 (17±1)	18-20 (19±1)	17-19 (18,0±1,2)	18-20 (19±1)	17-19 (18,01±1,02)

*Примітка: представлені мінімальне та максимальне значення (середнє значення і стандартна помилка середнього) відповідних показників*  
*Note: the minimum and maximum values (average value and standard error of the average) of the corresponding indicators are presented*

**Таблиця 2.** Типи ХП серед пацієнтів різних клінічних груп  
**Table 2.** Types of eating behaviour (EB) among patients of different clinical groups

Типи ХП Types of EB	Контрольна група Control group (n=70)		1-а група Group 1 (n=70)		2-а група Group 2 (n=72)		Відмінність між контрольною і 1-ою групами The difference between the control and the 1 <sup>st</sup> groups		Відмінність між контрольною і 2-ою групами The difference between the control and the 2 <sup>nd</sup> groups		Відмінність між 1-ою і 2-ою групами The difference between the 1 <sup>st</sup> and the 2 <sup>nd</sup> groups	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Здоровий Healthy	43	61,4	8	11,4	4	5,5	13,567	0,002	21,043	0,022	0,501	0,037
Обмежувальний Restrictive	9	12,8	31	44,3	34	48,5	0,161	0,046	0,153	0,061	0,902	0,051
Емоціогенний Emotional	5	7,1	4	5,7	5	7,1	0,532	0,400	0,480	0,280	1,910	1,000
Екстернальний External	13	18,7	27	38,6	29	38,9	0,310	0,001	0,281	0,001	0,942	0,041

та прав людини Організації об'єднаних націй (2005 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.). Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі в ньому. Також були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

## Результати та обговорення

Під час дослідження було встановлено, що типи ХП пацієнтів мали певну залежність від ІМТ. У всіх клінічних групах провідним був розлад ХП за обмежувальним типом.

Розподіл типів ХП серед пацієнтів контрольної групи з середнім ІМТ  $22,41 \pm 1,43$  кг/м<sup>2</sup> (n=70) був такий: здоровий тип ХП — у 43 осіб (61,4%), обмежувальний тип ХП — у 9 осіб (12,8%), емоційний тип ХП — у 5 осіб (7,1%) і екзогенний тип ХП — у 13 осіб (18,7%) (табл. 2).

Відповідний показник серед пацієнтів 1-ої групи з середнім ІМТ  $27,51 \pm 1,31$  кг/м<sup>2</sup> (n=70) становив: здоровий тип ХП — у 8 осіб (11,4%), обмежувальний тип ХП — у 31 особи (44,3%), емоційний тип ХП — у 4 осіб (5,7%) і екзогенний тип ХП — у 27 осіб (38,6%) (табл. 2).

Розподіл типів ХП серед пацієнтів 2-ої групи з середнім ІМТ  $31,74 \pm 1,03$  кг/м<sup>2</sup> (n=92) становив: здоровий тип — у 4 осіб (5,5%), обмежувальний тип ХП — у 34 осіб (48,5%), емоційний тип ХП — у 5 осіб (7,1%) і екзогенний тип ХП — у 29 осіб (38,9%) (табл. 2).

У всіх клінічних групах розлад за обмежувальним типом ХП був провідний. Порівняно з контрольною групою серед пацієнтів

1-ої групи розлад за обмежувальним типом ХП був зафіксований у 3,44 раза частіше ( $D=0,161$ ,  $p<0,05$ ), розлад за екстернальним типом ХП — у 7 разів частіше ( $D=0,310$ ,  $p<0,01$ ), а здоровий тип ХП — у 5,38 раза рідше ( $D=13,561$ ,  $p<0,01$ ) (табл. 2). Таким чином, порівняння розладів ХП у пацієнтів із надмірною вагою та нормальною вагою показало, що зі збільшенням ваги пацієнтів відсоток розладів ХП зростає, головним чином, внаслідок домінування обмежувального типу ХП.

Серед пацієнтів 2-ої групи обмежувальний тип ХП також був провідним і порівнюючи з контрольною групою був зафіксований у 3,78 раза частіше ( $D=0,153$ ,  $p<0,05$ ), розлад за екзогенним типом ХП — у 2,23 раза частіше ( $D=0,281$ ,  $p<0,01$ ), а здоровий тип ХП — у 10,75 раза рідше ( $D=21,043$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 2). Тобто, пацієнти з надмірною вагою та ожирінням зберігають схожу тенденцію: зі збільшенням ІМТ збільшується відсоток розладів харчування, особливо завдяки обмежувальному типу.

Взаємозв'язок між ІМТ і типом ХП було виявлено серед пацієнтів контрольної ( $\chi^2=15,592$ ,  $p<0,01$ ), 1-ої ( $\chi^2=41,179$ ,  $p<0,01$ ) та 2-ої ( $\chi^2=11,005$ ,  $p<0,05$ ) груп (табл. 3).

Аналіз гендерних особливостей розладів ХП у людей із надмірною вагою та ожирінням виявив взаємозв'язок між типом розладу ХП та статтю пацієнтів.

У 1-й групі рестриктивний тип ХП спостерігався серед жінок із середнім віком  $42,5 \pm 12,2$  року в 1,7 раза частіше, ніж серед чоловіків із середнім віком  $43,3 \pm 12,1$  року ( $D=0,852$ ,  $p<0,01$ ) (табл. 4). Емоціональний

**Таблиця 3.** Зв'язок між типом ХП та статтю пацієнтів різних клінічних груп

**Table 3.** Relationship between the type of EB and the sex of patients among different clinical groups

Типи ХП Types of EB	Контрольна група Control group (n=70)				1-а група Group 1 (n=70)				2-а група Group 2 (n=72)			
	n	%	$\chi^2$	p-value	n	%	$\chi^2$	p-value	n	%	$\chi^2$	p-value
Здоровий Healthy	43	61,4	15,592	0,001	8	11,5	41,179	0,001	4	5,5	11,005	0,011
Обмежувальний Restrictive	9	12,8			31	44,2			34	48,5		
Емоційний Emotional	5	7,1			4	5,8			5	7,1		
Екстернальний External	13	18,7			27	38,5			29	38,9		

## Оригінальні дослідження

тип ХП у жінок і чоловіків був однаковий ( $D=1,261$ ,  $p>0,05$ ). Зовнішній тип ХП спостерігався серед чоловіків у 1,3 раза частіше, ніж у жінок ( $D=0,731$ ,  $p<0,01$ ). Здоровий тип ХП у людей із надмірною масою тіла був однаковий, як серед жінок, так і серед чоловіків ( $D=10,421$ ,  $p>0,05$ ). Таким чином, серед чоловіків із зайвою вагою було зафіксовано переважання порушень ХП за екстернальним типом ХП, а в жінок – за обмежувальним типом ХП.

У 2-й групі обмежувальний тип ХП спостерігався серед жінок із середнім віком  $41,5\pm 12,2$  року в 1,3 раза частіше, ніж у чоловіків із середнім віком  $43,0\pm 12,4$  року ( $D=1,382$ ,  $p<0,01$ ). Гендерних відмінностей у частоті

виявлення емоційного типу ХП не виявлено ( $D=1,001$ ,  $p<0,01$ ). Екстернальний тип ХП серед чоловіків був в 1,13 раза частіше, ніж у жінок ( $D=0,861$ ,  $p<0,01$ ). Гендерні відмінності за здоровим типом ХП не були виявлені ( $D=10,481$ ,  $p>0,05$ ) (табл. 4). Серед пацієнтів із надмірною вагою й ожирінням було зафіксовано перевищення розладів ХП за екзогенним типом у чоловіків та домінування обмежувального типу ХП у жінок.

При аналізі вікових особливостей розладів ХП встановлено, що обмежувальний тип ХП переважав у людей молодого віку, а екстернальний тип був провідним серед пацієнтів після 45 років (табл. 5).

**Таблиця 4.** Гендерні особливості ХП в осіб із надмірною вагою  
**Table 4.** Gender characteristics of EB in overweight people

Типи ХП Types of EB	1-а група Group 1				2-а група Group 2							
	жінки women (n=35)		чоловіки men (n=35)		відмінність залежно від статі difference depending on gender		жінки women (n=36)		чоловіки men (n=36)		відмінність залежно від статі difference depending on gender	
	n	%	n	%	D	P-value	n	%	n	%	D	P-value
Здоровий Healthy	4	5,8	4	5,7	1,421	0,003	2	2,7	2	2,8	1,481	0,064
Обмежувальний Restrictive	17	24,2	14	20,0	0,852	0,001	19	27,1	15	21,4	0,382	0,005
Емоціогенний Emotional	2	2,9	2	2,9	1,001	1,009	3	4,3	2	2,8	1,002	0,101
Екстернальний External	12	17,1	15	21,4	0,731	0,005	12	16,7	17	22,2	0,861	0,008

**Таблиця 5.** Вікові особливості ХП в осіб із надмірною вагою  
**Table 5.** Age characteristics of EB among overweight people

Типи ХП Types of EB	Жінки Women		Чоловіки Men		Відмінність між жінками різного віку Difference between women of different ages		Відмінність між чоловіками різного віку Difference between men of different ages		Відмінність між жінками та чоловіками <45 років Difference between women and men <45 years		Відмінність між жінками та чоловіками >45 років Difference between women and men >45 years					
	<45 років <45 years (n=19)	>45 років >45 years (n=16)	<45 років <45 years (n=17)	>45 років >45 years (n=18)	D	P-value	D	P-value	D	P-value	D	P-value				
	n	%	n	%	n	%	n	%	D	P-value	D	P-value				
Здоровий Healthy	3	4,4	1	1,4	1	1,4	3	4,3	3,05	0,62	0,11	0,03	3,05	0,62	0,11	0,03
Обмежувальний Restrictive	11	15,7	6	8,5	9	12,9	5	7,1	1,65	0,37	1,88	0,40	1,65	0,37	1,88	0,40
Емоціогенний Emotional	1	1,4	1	1,5	1	1,4	1	1,5	0,66	1,00	3,05	0,62	0,66	1,00	3,05	0,62
Екстернальний External	4	5,7	8	11,4	6	8,5	9	12,9	0,42	0,24	1,00	1,00	0,42	0,24	1,00	1,00

У чоловіків 1-ої групи після 45 років здоровий тип ХП зустрічався у 8,09 разів частіше, ніж у чоловіків віком до 45 років ( $D=0,11$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 5). Зазначена особливість дає підстави припустити, що з віком чоловіки більш вимогливі при виборі харчових продуктів і більш лабільні щодо модифікації своєї ХП та стилю життя.

У жінок 1-ої групи здоровий тип ХП спостерігався у 8,09 разів рідше, ніж у чоловіків тієї ж вікової категорії ( $D=0,11$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 5). Цей факт, вірогідно, зумовлений психологічними особливостями осіб жіночої статі, а саме: більшою схильністю до жорстких дієт, більшим відсотком невдоволеністю власними формами, навіть за умови нормального ІМТ, що спонукає до більш тривалого за часом обмеження себе в їжі, і як наслідок формування стресу, зриву з дієт та набору ще більшої ваги, ніж до дієти.

Інших вірогідних відмінностей у жінок та у чоловіків 1-ої та 2-ої груп залежно від віку не встановлено (всі  $p>0,05$ ) (табл. 5).

Дані літератури свідчать про великий інтерес науковців усього світу до проблеми зростання та корекції надмірної ваги серед людей, що страждають ожирінням [9, 12]. Водночас переважна більшість авторів зосереджується насамперед на модифікації ХП як ключового чинника розвитку надмірної ваги та ожиріння [10]. Звичайно, відмова від рафінованої їжі, закусок для компанії та нічного споживання суттєво покращує роботу шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи людей з ожирінням і надмірною вагою [5]. Водночас, на наш погляд і на думку деяких дослідників, щоб отримати позитивні результати за коротший курс лікування та досягти більш тривалого періоду реабілітації корекція розладів харчування в людей, що страждають ожирінням, повинна проводитися з урахуванням статі та віку пацієнтів [1, 8].

## Висновки

1. Порушення харчування — один із провідних факторів розвитку надмірної ваги та ожиріння: у пацієнтів із зайвою вагою здоровий тип ХП зафіксовано в 5,38 разів рідше, ніж у осіб із нормальною вагою ( $D=13,561$ ,  $p<0,01$ ), а в пацієнтів з ожирінням — у 10,45 разів рідше, ніж в осіб із нормальною вагою ( $D=21,043$ ,  $p<0,05$ ).

2. Надмірна вага та ожиріння найчастіше пов'язані з обмежувальним типом ХП. У пацієнтів із надмірною вагою обмежувальний тип ХП зафіксований у 3,4 рази частіше, ніж у людей із нормальною вагою ( $D=0,161$ ,  $p<0,05$ ), а в пацієнтів з ожирінням обмежувальний тип ХП зафіксований у 3,78 рази частіше, ніж в осіб контрольної групи ( $D=0,153$ ,  $p<0,05$ ).
3. У всіх групах на тип ХП впливають ІМТ, стать та вік пацієнтів. Так, у чоловіків із зайвою вагою після 45 років здоровий тип ХП спостерігався у 8,09 рази частіше, ніж у чоловіків у віці до 45 років ( $D=0,11$ ,  $p<0,05$ ) та в жінок із зайвою вагою ( $D=0,11$ ,  $p<0,05$ ).
4. У всіх групах було виявлено кореляційний взаємозв'язок між типом ХП та гендерно-віковими особливостями пацієнтів.

## Практичне значення та перспективи подальших досліджень

Корекція розладів харчування в людей, що страждають ожирінням, повинна проводитися з урахуванням гендерних та вікових особливостей пацієнта, що дозволить отримати позитивні результати при коротшому курсі лікування. Медичні поради для жінок та молоді, враховуючи поширеність обмежувальних розладів ХП, повинні бути спрямовані на боротьбу з жорсткими дієтами та періодами тривалого голодування, а для чоловіків та людей старше 45 років — на дотримання збалансованого харчування. Тривалість коригувального лікування в жінок з ожирінням слід збільшити за допомогою психотерапії.

## Список використаної літератури

1. Абсальямова ЛМ. Харчова поведінка жінок: розлади та психокорекція. Харків: «Стильна типографія»; 2019. 393 с. (Absalyamova LM. Food behavior of women: disorders and psychocorrection. Kharkiv: «Stylish Printing House»; 2019. 393 p. Ukrainian).
2. Абсальямова ЛМ. Психологія харчової поведінки людини. Харків: «Смуґаста типографія»; 2017. 181 с. (Absalyamova LM Psychology of human eating behavior. Kharkiv: Striped Printing House; 2017. 181 p. Ukrainian).
3. Пономарева ЛГ. Современные представления о расстройствах пищевого поведения. Молодой ученый. 2016;(10):274-6 (Ponomareva LG. Current views on eating disorders. Young Scientist. 2016;(10):274-6. Russian).
4. Окорочкова ИА, Бабий АТ, Федорцова Л. К вопросу о диагностике, лечении и обучении больных алиментарным ожирением с нарушением пищевого поведения. Здоровое питание: воспитание, образование, реклама. Всероссийская конференция, 6-я. Москва; 2013; 144-5 (Okorochkova IA, Babiy AT, Fedortsova LP. On the issue of diagnostics, treatment and education of patients with alimentary obesity with eating disorders. Healthy eating: upbringing, education,

## Оригинальні дослідження

- advertising. All-Russian conference, 6th. Moskwa: 2013; 144-5. Russian).
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):288-98.
  - Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2020 Jul;20(4):e109-e113.
  - De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cennamo G, Gualtieri P. Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition.* 2020 Mar;71:110615.
  - McCafferty BJ, Hill JO, Gunn AJ. Obesity: Scope, lifestyle interventions, and medical management. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2020 Mar;23(1):100653.
  - Holt RI. Obesity — an epidemic of the twenty-first century: an update for psychiatrists. *J Psychopharmacol.* 2005 Nov;19(6 Suppl):6-15.
  - Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227):899-911.
  - Mairs R, Nicholls D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2016 Dec;101(12):1168-75.
  - Couturier J, Isserlin L, Spettigue W, Norris M. Psychotropic medication for children and adolescents with eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2019 Oct;28(4):583-92.
  - Thiel A. Sind Psychopharmaka für die Behandlung der Anorexia und Bulimia nervosa notwendig? [Are psychotropic drugs necessary for the treatment of anorexia and bulimia nervosa?]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 1997 Sep-Oct;47(9-10):332-45. German.
  - Mayer LE, Walsh BT. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 15:28-34.
  - Krüger S, Kennedy SH. Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2000 Nov;25(5):497-508.
  - Gómez Puente JM, Martínez-Marcos M. Overweight and obesity: effectiveness of interventions in adults. *Enferm Clin.* 2018 Jan-Feb;28(1):65-74. English, Spanish.
  - LeBlanc EL, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Sep 18;320(11):1172-91.
  - The Lancet. 2019: the year for nutrition. *Lancet.* 2019 Jan 19; 393(10168):200.

## Пищевое поведение и ожирение: гендерно-возрастные особенности

Л.С. Киро, М.Ю. Зак, О.В. Чернышев, М.В. Сverdlova

Медицинский институт Черноморского национального университета им. Петра Могила

**Резюме.** Избыточный вес и ожирение — одна из самых сложных медицинских и социальных проблем современности. Для современного общества характерны факторы, которые обуславливают ожирение: малоподвижный образ жизни, нерациональное питание с большой долей рафинированных продуктов, переизбыток, психологические стрессы и тому подобное. Однако роль нарушений пищевого поведения (ПП) в формировании избыточного веса и ожирения изучены недостаточно. **Целью** работы является определение особенностей различных типов ПП при избыточной массе тела и ожирении в зависимости от гендерно-возрастных факторов.

**Материал и методы.** Проведен опрос 210 пациентов (105 женщин и 105 мужчин). Возраст женщин колебался от 19 до 60 лет (средний возраст составил 41,5±11,2 года), возраст мужчин — от 22 до 60 лет (средний возраст — 42,3±12,3 года). Все пациенты были разделены на две клинические группы: 1-я группа — 70 человек (35 женщин и 35 мужчин) с избыточным весом (индекс массы тела (ИМТ) от

25,8 до 29,3 кг/м<sup>2</sup>, средний показатель 27,5 ± 1,31 кг/м<sup>2</sup>); 2-я группа — 72 человека (36 женщин и 36 мужчин) с ожирением 1 степени (ИМТ от 30,0 до 33,9 кг/м<sup>2</sup>, средний показатель 31,74±1,03 кг/м<sup>2</sup>). Контрольную группу составили 70 человек (35 женщин и 35 мужчин) с нормальным весом (ИМТ от 19,5 кг/м<sup>2</sup> до 23,9 кг/м<sup>2</sup>, средний показатель 22,41±1,43 кг/м<sup>2</sup>). Оценку расстройств ПП проводили с помощью адаптированного Нидерландского опросника ПП (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, DEBQ). **Результаты.** У пациентов 1-й и 2-й групп здоровый тип ПП зафиксирован реже, чем в контрольной группе, в 5,38 раза (D=13,561, p<0,01) и в 10,45 раза (D=21,043, p<0,05) соответственно. В 1-й группе ограничительный тип ХП среди женщин был зафиксирован в 1,7 раза чаще, чем у мужчин (D=0,852, p<0,01). Во 2-й группе ограничительный тип ХП среди мужчин зафиксирован в 1,3 раза реже, чем среди женщин (D=0,382, p<0,01). **Выводы.** Ограничительные расстройства ПП являются одним из ведущих факторов развития избыточного веса и ожирения. Коррекция расстройств питания у людей, страдающих ожирением, должна проводиться с учетом гендерных и возрастных особенностей пациента, чтобы получить положительные результаты за более короткий курс лечения.

**Ключевые слова:** избыточный вес, ожирение, пищевое поведение, индекс массы тела.

## Eating behaviour and obesity: gender and age traits

L.S. Kiro, M.Yu. Zak, O.V. Chernyshov, M.V. Sverdlova

Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University

**Abstract.** Overweight and obesity are one of the most difficult medical and social problems of our time. Modern society is characterized by factors that cause obesity: sedentary lifestyle, irrational diet with a large proportion of refined foods, overeating, psychological stress, etc. However, the role of eating behavior (EB) disturbances in the formation of overweight and obesity has been insufficiently studied. **The aim** of the work is to determine the features of different types of EB in overweight and obesity depending on gender and age factors. **Material and methods.** There were surveyed 210 patients (105 women and 105 men). The age of women ranged from 19 to 60 years (mean age was 41.5±11.2 years), the age of men — from 22 to 60 years (mean age — 42.3±12.3 years). All patients were divided into two clinical groups: group 1 – 70 people (35 women and 35 men) with excess weight (body mass index (BMI) was from 25.8 to 29.3 kg/m<sup>2</sup>, average 27.5±1.31 kg/m<sup>2</sup>); group 2 – 72 people (36 women and 36 men) with the 1<sup>st</sup> degree obesity (BMI from 30.0 to 33.9 kg/m<sup>2</sup>; average 31.74±1.03 kg/m<sup>2</sup>). The control group consisted of 70 people (35 women and 35 men) with normal weight (BMI from 19.5 kg/m<sup>2</sup> to 23.9 kg/m<sup>2</sup>; average 22.41±1.43 kg/m<sup>2</sup>). EB disorders were assessed using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). **Results.** In patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, a healthy type of CP was recorded less often than in the control group, 5.38 times (D=13.561, p<0.01) and 10.45 times (D=21.043, p<0.05), respectively. In the 1<sup>st</sup> group, the restrictive type

of EB among women was recorded 1.7 times more often than in men ( $D=0.852$ ,  $p<0.01$ ). In 2<sup>nd</sup> group, the restrictive type of EB among men was recorded 1.3 times less often than among women ( $D=0.382$ ,  $p<0.01$ ). **Conclusions.** Restrictive disorders of EB are one of the leading factors in the development of overweight and obesity. Correction of eating disorders in obese people should be made taking into account the gender and age characteristics of the patient to obtain positive results with a shorter course of treatment.

**Keywords:** overweight, obesity, eating behaviour, body mass index.

**Для цитування:** Кіро ЛС, Зак МЮ, Чернишов ОВ, Свердлова МВ. Харчова поведінка та ожиріння: гендерно-вікові особливості. Ендокринологія. 2021;26(2):119-127. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.119.

**Адреса для листування:** Кіро Людмила Сергіївна, nawal08th@gmail.com; Медичний інститут Чорноморського національного університету ім. Петра Могили, вулиця 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна.

**Відомості про авторів:** Кіро Людмила Сергіївна, викладач кафедри терапевтичних та хірургічних дисциплін, ORCID: 0000-0003-2146-283X; Зак Максим Юрійович, д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри терапевтичних та хірургічних дисциплін, ORCID: 0000-0002-9931-4290; Чернишов Олег Володимирович, канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичних та хірургічних дисциплін, ORCID: 0000-0001-9427-486X; Свердлова Мзія Володимирівна, канд. мед. наук, старш. викладач кафедри терапевтичних та хірургічних дисциплін, ORCID: 0000-0001-7963-410X.

**Особистий внесок:** Кіро Л.С. — розробка концепції статті, написання фрагмента статті, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз даних, відбір пацієнтів для дослідження, редагування статті; Зак М.Ю. — участь у розробці концепції статті, написання фрагмента статті, аналіз і обробка матеріалу, аналіз літературних джерел; Чернишов О.В. — вивчення літератури за темою, аналіз і обробка матеріалу; Свердлова М.В. — аналіз літературних джерел.

**Фінансування:** дослідження проводилося в рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи медичного інституту Чорноморського національного університету ім. Петра Могили «Клініко-патогенетичне обґрунтування систем первинної та вторинної профілактики найбільш соціально значущих хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0120U101641).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 05.02.2021 р.; перероблена 29.04.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Кіро ЛС, Зак МЮ, Чернышев ОВ, Свердлова МВ. Пищевое поведение и ожирение: гендерно-возрастные особенности. Эндокринология. 2021;26 (2): 119-127. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.119.

**Адрес для переписки:** Кіро Людмила Сергеевна, nawal08th@gmail.com; Медицинский институт Черноморского национального университета им. Петра Могили, улица 68 Десантников, 10, г. Николаев, 54003, Украина.

**Сведения об авторах:** Кіро Людмила Сергеевна, преподаватель кафедры терапевтических и хирургических дисциплин, ORCID: 0000-0003-2146-283X; Зак Максим Юрьевич, д-р мед. наук, проф.,

заведующий кафедрой терапевтических и хирургических дисциплин, ORCID: 0000-0002-9931-4290; Чернышев Олег Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтических и хирургических дисциплин, ORCID: 0000-0001-9427-486X; Свердлова Мзія Владимировна, канд. мед. наук, старш. преподаватель кафедры терапевтических и хирургических дисциплин, ORCID: 0000-0001-7963-410X.

**Личный вклад:** Кіро Л.С. — разработка концепции статьи, написание фрагмента статьи, анализ литературных источников, статистический анализ данных, отбор пациентов для исследования, редактирование статьи; Зак М.Ю. — участие в разработке концепции статьи, написание фрагмента статьи, анализ и обработка материала, анализ литературных источников; Чернышев А.В. — изучение литературы по теме, анализ и обработка материала; Свердлова М.В. — анализ литературных источников.

**Финансирование:** исследование проводилось в рамках бюджетного финансирования по плану научно-исследовательской работы Медицинского института Черноморского национального университета им. Петра Могили «Клинико-патогенетическое обоснование систем первичной и вторичной профилактики наиболее социальных значимых хронических неинфекционных заболеваний внутренних органов» (№ государственной регистрации 0120U101641).

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 05.02.2021 г.; переработана 29.04.2021 г.; принята к печати 02.07. 2021 г.; напечатана 14.07. 2021 г.

**For citation:** Kiro LS, Zak MYu, Chernyshov OV, Sverdlova MV. Eating behaviour and obesity: gender and age characteristics. Endokrynologia. 2021;26(2): 119-127. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.119.

**Correspondence address:** Kiro Liudmyla Sergiivna, nawal08th@gmail.com; Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, 68 Desantnykiv Street, 10, Mykolaiv, 54003, Ukraine.

**Information about the authors:** Kiro Liudmyla Sergiivna, Teacher at the Department of Therapeutic and Surgical Disciplines, ORCID: 0000-0003-2146-283X; Zak Maksim Yuriiovych, MD, Prof., Head of the Department of Therapeutic and Surgical Disciplines, ORCID: 0000-0002-9931-4290; Chernyshov Oleg Volodymyrovich, Cand. Sci. (Medicine), Docent of the Department of Therapeutic and Surgical Disciplines, ORCID: 0000-0001-9427-486X; Sverdlova Mziya Volodymyrivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Lecturer of the Department of Therapeutic and Surgical Disciplines, ORCID: 0000-0001-7963-410X.

**Authors' contributions:** Kiro L.S. — development of the article concept, writing a fragment an article fragment, analysis of literature sources, statistical analysis of data, selection of patients for research, editing the article; Zak M.Yu. — participation in the development of the article concept, writing an article fragment, analysis and processing of material, analysis of literary sources; Chernyshov O.V. — study of literature on the topic, analysis and processing of material; Sverdlova M.V. — analysis of literary sources.

**Funding:** the study carried out within the budget funding according to the plan of research work of the Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University «Clinical and pathogenetic substantiation of primary and secondary prevention of the most socially significant chronic non-communicable diseases of the internal organs», registration number of the study: 0120U101641.

**Declaration of ethics:** The authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligation.

**The article:** received 05.02.2021; revised 29.04.2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

# Простий метод оцінки темпу старіння для скринінгу здоров'я населення

А.В. Писарук<sup>1</sup>,  
М.Д. Халангот<sup>2</sup>,  
В.І. Кравченко<sup>3</sup>,  
Л.В. Писарук<sup>1</sup>,  
В.Г. Гур'янов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

<sup>3</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>4</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**Резюме.** Старіння сприяє розвитку низки захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Люди, які прискорено старіють, мають високий ризик розвитку асоційованої з віком патології. Для оцінки темпу старіння використовується розрахунок біологічного віку (БВ). БВ може як збігатися з хронологічним віком (ХВ), і в цьому випадку процес старіння оцінюється як нормальний, фізіологічний, так і значно перевищувати ХВ. В останньому випадку старіння оцінюється як прискорене. **Мета** роботи полягала в розробці простого методу оцінки темпу старіння для скринінгу здоров'я населення. **Матеріал і методи.** Обстежено 165 практично здорових людей віком від 18 до 87 років та 178 осіб із гіперглікемією. Критеріями включення в групу осіб із гіперглікемією був рівень глюкози плазми крові натщесерце 6,1 ммоль/л та вище або 2-х годинна глюкоза 7,8 ммоль/л та вище при проведенні стандартного тесту толерантності до глюкози. Побудова моделі розрахунку БВ проводилася на вибірці 165 практично здорових людей, які мали рівень глюкози натщесерце нижче 6,1 ммоль/л, та рівень 2-х годинної глюкози нижче 7,8 ммоль/л. Вік у вибірці від 18 років до 87 років, середній вік — 55 років, міжквартильний інтервал (35,8–65,3 року). У вибірці включено 43 чоловіки та 122 жінки. Всім включеним у дослідження людям проводилося вимірювання антропометричних показників, артеріального тиску і виконувався стандартний тест толерантності до глюкози. Формула розрахунку біологічного віку отримана методом покрокової множинної регресії. **Результати.** Розрахунок БВ у здорових людей за отриманою нами формулою показав, що стандартна прогностична помилка становить 11,1 років. Встановлено, що підвищення рівня глюкози пов'язано із підвищеним темпом старіння в молодому та середньому віці, тоді як після 60-и років вплив гіперглікемії на швидкість старіння зникає. **Висновок.** Розроблений нами спосіб оцінки темпу старіння має досить високу точність і може бути застосований для оцінки ризику розвитку асоційованої з віком патології при скринінгових обстеженнях населення.

**Ключові слова:** біологічний вік, гіперглікемія, скринінг здоров'я населення.

БВ — це метод характеристики ступеня розвитку вікових змін, темпу старіння й діагностики прискореного старіння [1-5]. БВ може як збігатися з ХВ, і в цьому випадку

процес старіння оцінюється як нормальний, фізіологічний, так і значно перевищувати ХВ. В останньому випадку старіння оцінюється як прискорене. Відомо, що в процесі старіння виникають зміни органів і систем, що сприяють

розвитку низки захворювань, зокрема ЦД 2-го типу. Люди, які прискорено старіють, мають високий ризик розвитку асоційованої з віком патології [6]. Прискорене старіння сприяє розвитку метаболічних порушень (метаболічний синдром): збільшення маси тіла, артеріального тиску і зниження толерантності до вуглеводів [7, 8]. Зазначені зміни призводять до розвитку ЦД 2-го типу.

Розрахунок БВ у більшості робіт базується на вимірюванні кількісних показників, що іменуються біологічними маркерами старіння. Ці показники повинні корелювати з віком, бути доступними для вимірювання в умовах сімейної медицини. Біологічними маркерами можуть виступати найрізноманітніші показники: анатомічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, генетичні та епігенетичні [9-12].

Загальноприйнятим математичним методом оцінки БВ є розрахунок рівняння множинної регресії, що зв'язує ХВ і низку кількісних показників [13-15]. Для визначення коефіцієнтів цього рівняння використовують дані обстеження практично здорових людей різного віку. Щоб визначити БВ обстежуваної людини, їй проводять ряд досліджень і за отриманою формулою розраховують її вік. Якщо розрахунковий вік істотно перевищує ХВ, тоді робиться висновок про прискорене старіння цієї людини. Для використання методу оцінки БВ у клінічній практиці він повинен ґрунтуватися на простих тестах, доступних для всіх медичних закладів.

**Мета роботи** — розробка простого методу оцінки темпу старіння для скринінгу здоров'я населення.

## Матеріали та методи

Обстеження популяційного зразка проводили в амбулаторіях сімейної медицини с. Андріївки та с. Копилів Макарівської селищної громади Бучанського району Київської області спільно зі співробітниками цих закладів. У лікарів відповідних амбулаторій сімейної медицини отримали електронний список всіх мешканців від 18 років. Зі списку були виключені особи з відомим діагнозом ЦД та тяжкими хронічними хворобами. Після цього за методом випадкових чисел (функція процесора ПК «randomize») проводили ранжування.

Було створено 2 списки — основний та запасний. Основний список використали для розсилання запрошень на обстеження. У разі відмови чи відсутності особи з основного списку використовували запасний. Запрошення надсилалися місцевим медпрацівником чи передавалися особисто або телефоном.

У досліджуваних осіб після підписання інформованої згоди заповнювали анкету та, якщо вони не вказували про наявність у себе ЦД, проводили стандартний тест толерантності до глюкози за методикою Всесвітньої організації охорони здоров'я [16]. Проведення цього тесту дає можливість виявляти нормальні глікемію та толерантність до глюкози (нормоглікемію) і гіперглікемію, що в частині випадків сягатиме діабетичного рівня, а критеріями включення в групу осіб із гіперглікемією був рівень глюкози плазми крові натщесерце 6,1 ммоль/л та вище або 2-х годинна глюкоза 7,8 ммоль/л та вище.

Побудова моделі розрахунку БВ проводилася на вибірці 165 практично здорових людей, які мали рівень глюкози натщесерце нижче 6,1 ммоль/л, та рівень 2-х годинної глюкози нижче 7,8 ммоль/л. Вік у вибірці від 18 років до 87 років, середній вік — 55 років, міжквартильний інтервал (35,8-65,3 року). У вибірці включено 43 чоловіки та 122 жінки.

У досліджуваних осіб вимірювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ), а також визначали антропометричні показники: масу тіла та зріст — за допомогою повірених електронних ваг і портативного стадіометра, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) і окружність шиї (ОШ) — за допомогою гнучкої сантиметрової стрічки з точністю вимірювання 0,5 см на рівні максимального поперекового розміру в положенні стоячи. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як відношення маси тіла в кг до квадрата зросту в метрах.

Частку жиру в тілі розраховували за такими формулами (всі показники в см) [17]:

$$\text{частка жиру в тілі, \% (чоловіки)} = 10,1 - 0,239 \text{ Зріст} + 0,8 \text{ ОТ} - 0,5 \text{ ОШ},$$

$$\text{частка жиру в тілі, \% (жінки)} = 19,2 - 0,239 \text{ Зріст} + 0,8 \text{ ОТ} - 0,5 \text{ ОШ}.$$

АТ вимірювали двічі з інтервалом 5 хв, у разі відмінностей результатів, які перевищують 10 мм рт. ст., проводили третє вимірювання, розраховуючи середнє арифметичне

## Оригінальні дослідження

двох або трьох вимірювань. Дослідженням проводили забір крові натщесерце та через 2 год після вживання розчину глюкози (75 г у 200 мл води). Плазму швидко відокремлювали за допомогою центрифугування і зберігали на холоді для подальших лабораторних досліджень протягом доби. Для визначення рівня глюкози в плазмі застосували автоматичний біохімічний аналізатор «Microlab 300» («VitalScientific», Нідерланди).

Статистична обробка отриманих даних виконана за допомогою програми Statistica 7 («Stat Soft», США). Використані стандартні статистичні процедури, що включають варіаційний і регресійний аналіз.

До початку дослідження було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та інформовані згоди від усіх обстежених.

## Результати та обговорення

Характеристика досліджуваних осіб наведена в **табл. 1**.

Як свідчать ці дані, у осіб із гіперглікемією відбувається вірогідне збільшення ваги тіла, ІМТ, окружності талії та відношення окружності талії до стегон, окружності ший, частки жиру в організмі та артеріального тиску.

**Таблиця 1.** Демографічні та антропометричні характеристики досліджуваних осіб  
**Table 1.** Demographic and anthropometric characteristics of the subjects

Показники Indicators	Всі особи All persons (n=343)	Особі з нормоглікемією Persons with normoglycemia (n=165)	Особі з гіперглікемією Persons with hyperglycemia (n=178)	p
Жінки (n, %) Female (n, %)	245 (71,4%)	122 (73,9%)	123 (69,1%)	0,34
Вік (роки) Age, years	60 (45,25-70,01)	55 (35,75-65,25)	64,5 (56-72)	<0,001
Зріст (см) Height, cm	162 (158-170)	164 (158-170)	162 (157-169)	0,297
Маса тіла (кг) Body weight, kg	78 (67-93)	75 (65,0-87,8)	81 (69-97)	0,002
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	29,52 (24,67-34,38)	27,82 (23,94-31,96)	31,19 (26,30-36,36)	<0,001
ОТ (см) Waist circumference, cm	99 (88-108)	94 (82,500-104)	103 (92-113)	<0,001
ОС (см) Hip circumference, cm	106 (96-112)	105 (96-111)	107 (96-115)	0,193
Співвідношення ОТ/ОС Waist circumference/hip circumference ratio	0,93 (0,86-1,01)	0,895 (0,820-0,970)	0,960 (0,89-1,03)	<0,001
ОШ (см) Neck circumference, cm	36,25 (34-40)	35 (33,5-37)	38 (36-41)	<0,001
Частка жиру в тілі (%) Body fat percentage, %	38,37 (28,51-46,73)	34,47 (25,77-43,60)	40,64 (32,22-49,26)	<0,001
САТ (мм Hg) Systolic blood pressure, mm Hg	130 (119,25-145)	125 (110-142)	135 (120-150)	<0,001
ДАТ (мм Hg) Diastolic blood pressure, mm Hg	80 (72,0-86,5)	77 (70-90)	80 (75-85)	0,03
Пульсовий тиск (мм Hg) Pulse blood pressure, mm Hg	50 (40,25-60,0)	45 (40-60)	55 (45-62)	<0,001
Глюкоза плазми натще (ммоль/л) Fasting plasma glucose, mmol/L	6,03 (5,52-6,68)	5,515 (5,09-5,75)	6,595 (6,21-7,41)	<0,001
Глюкоза плазми 2-х годинна (ммоль/л) Plasma glucose 2 hours, mmol/L	6,06 (4,97-7,90)	5,15 (4,44-6,17)	7,51 (5,79-10,04)	<0,001

Примітка: дані є медіанами та інтерквартильними інтервалами, якщо не вказано інше; p — рівень значимості відмінності між групами осіб із нормо- і гіперглікемією.

Note: data are medians and interquartile intervals, unless otherwise indicated; p — the level of significance of differences between groups of subjects with normo- and hyperglycemia.

Порівняння залежно від наявності гіперглікемії вказує на збільшення антропометричних показників, що пов'язані з ожирінням та артеріальною гіпертензією в групі гіперглікемії. Серед обстежених нами людей переважали жінки, їх частка не відрізнялася залежно від наявності гіперглікемії.

Попереднім етапом розрахунку формули біологічного віку був аналіз залежності вивчених показників від віку 165 обстежених осіб з нормоглікемією. У **табл. 2** наведено коефіцієнти кореляції цих показників за віком.

Для відбору значущих ознак, пов'язаних із віком у багатофакторній моделі лінійної регресії використано інформаційний критерій Акаїке [19]. Було відібрано 6 факторних ознак: стать, маса тіла, ІМТ, частка жиру в тілі, САТ, ДАТ, САТ–ДАТ. Модель, побудована на виділених ознаках адекватна (коригований коефіцієнт детермінації  $R_{2adj} = 0,525$ ,  $F=31,1$  при  $p<0,001$ ). У **табл. 3** представлено результати розрахунків коефіцієнтів моделі.

**Таблиця 2.** Коефіцієнти кореляції показників за віком  
**Table 2.** Correlation coefficients of indicators with age

Показники Indicators	Коефіцієнт кореляції Correlation coefficient	p
ІМТ Body mass index	0,194	0,013
ОТ Waist circumference	0,269	0,001
ОС Hip circumference	0,039	0,619
Співвідношення ОТ/ОС Waist circumference/hip circumference ratio	0,37	<0,001
ОШ Neck circumference	0,233	0,003
Частка жиру в тілі Body fat percentage	0,255	0,001
САТ Systolic blood pressure	0,584	<0,001
ДАТ Diastolic blood pressure	0,348	<0,001
САТ–ДАТ Systolic blood pressure – Diastolic blood pressure	0,586	<0,001
Глюкоза натщесерце Fasting plasma glucose	-0,066	0,412
Глюкоза 2-х годинна Plasma glucose 2 hours	0,183	0,022

Примітка: p — рівень значимості відмінності.  
Note: p — the level of significance of differences.

Отримана формула розрахунку віку обстежених здорових людей за значеннями їх показників:  
Вік (років)  $=52,7-21,4X1-1,06X2+1,88X3+0,57X4+0,24X5+0,30X6$ ,

де:

X1 — стать (чоловіки=1; жінки=2),

X2 — маса тіла (кг),

X3 — ІМТ,

X4 — частка жиру в тілі (%),

X5 — САТ (мм Hg),

X6 — САТ–ДАТ (мм Hg).

Стандартна похибка розрахунку віку склала 11,1 років.

На **рис.** наведено результати розрахунку БВ для вибірки 165 досліджених людей.

Для оцінки темпу старіння пацієнтів на вибірці отримано значення належного біологічного віку (НБВ) здорових людей, як лінія регресії

**Таблиця 3.** Коефіцієнти моделі БВ

**Table 3.** Coefficients of the biological age model

Показники Indicators	Коефіцієнт моделі The coefficient of the model (b±m)	Частинний коефіцієнт кореляції Partial correlation coefficient (r <sub>part</sub> )	p
Константа Constant	52,7		
Стать (чоловіки=1; жінки=2) Gender (male=1; female=2)	-21,4±3,6	-0,433	<0,001
Маса тіла (кг) Body weight, kg	-1,06±0,15	-0,495	<0,001
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	1,88±0,47	0,304	<0,001
Частка жиру в тілі (%) Body fat percentage, %	0,57±0,19	0,235	0,003
САТ (мм Hg) Systolic blood pressure, mm Hg	0,24±0,11	0,174	0,029
САТ–ДАТ (мм Hg) Systolic blood pressure – Diastolic blood pressure, mm Hg	0,30±0,14	0,165	0,037

Примітка: p — рівень значимості відмінності.  
Note: p — the level of significance of differences.

## Оригінальні дослідження

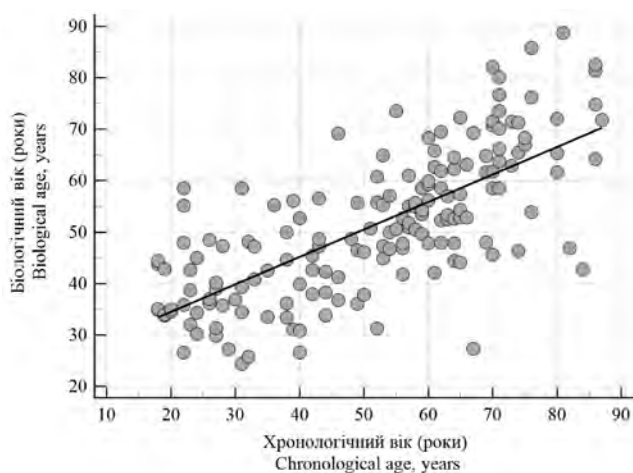
на рисунку. Звідси зв'язок між ХВ та НБВ пацієнта може бути виражений рівнянням:

$$\text{НБВ} = 23,6 + 0,54 \text{ ХВ}.$$

У цьому випадку перевищення БВ над НБВ ( $\Delta = \text{БВ} - \text{НБВ} > 0$ ) свідчить про прискорене старіння, перевищення НБВ над БВ ( $\Delta = \text{БВ} - \text{НБВ} < 0$ ) свідчить про сповільнене старіння людини.

В табл. 4 наведено значення  $\Delta$  для здорових досліджуваних та осіб, у яких у ході обстеження було виявлено підвищений рівень хоча б за одним показником глюкози (рівень глюкози натщесерце 6,1 ммоль/л та більше та/або рівень 2-х годинної глюкози 7,8 ммоль/л та більше).

У результаті порівняння двох груп обстежуваних можна говорити, що для молодих людей ( $\leq 34$  років) підвищення рівня глюкози пов'язано



**Рис.** Кореляція ХВ і БВ досліджених людей  
**Fig.** Correlation of chronological and biological age of people

**Таблиця 4.** Темп старіння ( $\Delta = \text{БВ} - \text{НБВ}$ ,  $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) осіб з нормо- та гіперглікемією

**Table 4.** Aging rate ( $\Delta = \text{BA} - \text{PBA}$ ,  $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) of persons with normo- and hyperglycemia (PBA — proper biological age)

Вік (роки) Age, years	Особи з нормоглікемією Persons with normoglycemia (n=165)	Особи з гіперглікемією Persons with hyperglycemia (n=178)	Середня різниця (95% CI) The average difference (95% CI)	$p^a$
$\leq 34$	1,64 $\pm$ 8,83	10,24 $\pm$ 7,99	8,60 (2,14-15,07)	0,010
35-60	-1,87 $\pm$ 8,51	1,59 $\pm$ 9,65	2,82 (-0,50-6,13)	0,038
61-78	1,24 $\pm$ 9,62	0,72 $\pm$ 11,09	-0,52 (-4,23-3,18)	0,781
$\geq 79$	-0,48 $\pm$ 14,08	-3,82 $\pm$ 12,35	-3,34	0,498

Примітки:  $^a T$ -test,  $p$  — рівень значимості відмінності між групами.  
Note:  $^a T$ -test,  $p$  — the level of significance of differences between groups.

з підвищеним ( $p=0,01$ ) темпом старіння — у середньому на 8,6 року (95% ВІ 2,14-15,07 року) порівняно з людьми без гіперглікемії. Для людей у віці 35-60 років підвищення рівня глюкози також пов'язано з підвищеним ( $p=0,038$ ) темпом старіння — у середньому на 3,46 року (95% ВІ 0,20-6,71 року) порівняно зі здоровими людьми, тоді як для людей 61-78 років та  $\geq 79$  років відмінностей темпу старіння залежно від глікемії не виявлено ( $p=0,781$  та  $p=0,498$  відповідно).

До переваг нашого дослідження можна віднести його епідеміологічний характер — ми вивчали популяційний зразок людей, що не мали симптомів, діагнозу ЦД та не зазнавали впливу відповідного лікування гіперглікемії. Аналіз нелінійних моделей, що описують еволюцію факторів ризику, виміряних у Фремінгемівському дослідженні, довів, що значну додаткову інформацію про процеси старіння людини можна отримати, якщо оцінювати саме нелінійні ефекти. Зокрема виявлено, що стан здоров'я жінки більш чутливий до нелінійних взаємодій між факторами ризику [18]. Доцільно згадати, що в дослідженні нами популяційному зразку кількісно суттєво переважали жінки (71,4%), що може частково пояснити наші результати. Виявлений нами феномен зникнення впливу гіперглікемії на прискорення старіння в категорії людей після 60 років вказує на нелінійний характер впливу глікемії на БВ та вартий подальшого дослідження.

## Висновок

Розроблений нами спосіб оцінки темпу старіння має досить високу точність і може бути застосований для оцінки ризику розвитку асоційованої з віком патології при скринінгових обстеженнях населення.

### Перспективи подальших досліджень

Використаний нами підхід для оцінки БВ вимагає верифікації на досить великій новій групі практично здорових людей.

## Список використаної літератури

1. Коркушко ОВ, Шатило ВВ. Ускоренное старение и его профилактика. Буковинський медичний вісник. 2009;13(4):153-8 (Korkushko OV, Shatilo VB. Accelerated aging and its prevention. Bukovynian Medical Bulletin. 2009;13(4):153-8. Russian).
2. Крутько ВН, Донцов ВИ, Захарьяшчева ОВ, Кузнецов ИА, Мамиконова ОА, Пырву ВВ и др. Биологический возраст как показатель уровня здоровья, старения и экологического благополучия человека. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014;48(3):12-9. (Krutko VN, Dontsov VI, Zakharayshcheva OV, Kuznetsov IA, Mamikonova OA, Pyrvu VB et al. Biological age as an indicator of health level, aging and ecological well-being of a person. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina. 2014;48(3):12-9.

- Mamikonova OA, Pyrvu VV, et al. Biological age as an index of human health level, aging and ecological well-being. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2014;48(3):12-9. Russian).
- Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G, et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Sep;8(9):1393-405.
  - Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002 Feb 27;2:1.
  - Salthouse T. Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol*. 2000 Oct;54(1):35-54.
  - Morgan E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jun;68(6):667-74.
  - Han T, Lean M. Metabolic syndrome. *Medicine*. 2015;43(2):80-7.
  - Халангот НД, Кравченко ВІ, Писаренко ЮМ, Охріменко НВ, Лерман НГ, Ковтун ВА. Дослідження поширеності цукрового діабету, порушеної регуляції глюкози та антропометричні фактори ризику їх розвитку в мешканців літнього віку сільської місцевості України. Попередні дані. *Ендокринологія*. 2014;19(2):119-25. Ukrainian).
  - Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci*. 2015 Jul 28;30(112): E4104-10.
  - Birkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hooijmakers J, et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015 Nov;151:2-12.
  - Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA, et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2018 Nov;47:214-77.
  - Moreno-Villanueva M, Capri M, Breusing N, Siepelmeyer A, Sevinci F, Ghezzi A, et al. MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort. *Mech Ageing Dev*. 2015 Nov;151:18-25.
  - Коркушко ОВ, Писарук АВ, Чижова ВП. Оценка метаболического возраста человека с помощью регрессионного и нейросетевого анализа. *Запорожский медицинский журнал*. 2021;23(1):60-4 (Korkushko OV, Pysaruk AV, Chyzhova VP. Estimation of human metabolic age using regression and neural network. *Zaporozhye medical journal*. 2021;23(1):60-4).
  - Caballero FF, Souliis G, Engchuan W, Sánchez-Niubó A, Arndt H, Ayuso-Mateos JL, et al. Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: the ATHLOS project. *Sci Rep*. 2017 Mar 10;7:43955.
  - Krøll J, Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age. *Biogerontology*. 2000;1(4):363-8.
  - World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation [Internet]. Geneva: WHO Press; 2006 [updated 2006 Dec 31; cited 2021 May 25]. Available from: [https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/)
  - Lahav Y, Epstein Y, Kedem R, Schermann H. A novel body circumferences-based estimation of percentage body fat. *Br J Nutr*. 2018 Mar;119(6):720-5.
  - Kulminski A, Akushevich I, Manton K. Modeling nonlinear effects in longitudinal survival data: Implications for the physiological dynamics of biological systems. *Front Biosci*. 2004 Jan 1; 9:481-93.
  - Akaike H. Information theory and an extension of maximum likelihood principle. In: Petrov BN and Csáki F, editors. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Information Theory, 1971 Sep 2-8; Tsahkadsor, Armenia, USSR. Akademiai Kiado, Budapest, 1973. p. 267-81.

## Простой метод оценки темпа старения для скрининга здоровья населения

А.В. Писарук<sup>1</sup>, М.Д. Халангот<sup>2</sup>, В.И. Кравченко<sup>3</sup>,  
Л.В. Писарук<sup>1</sup>, В.Г. Гурьянов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

<sup>2</sup>Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика  
<sup>3</sup>ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>4</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

**Резюме.** Старение способствует развитию ряда заболеваний, в том числе, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Ускоренно стареющие люди имеют высокий риск развития ассоциированной с возрастом патологии. Для оценки темпа старения используется расчет биологического возраста. Биологический возраст может как совпадать с хронологическим возрастом, и в этом случае старение оценивается как нормальное, физиологическое, так и значительно превышать его. В последнем случае старение оценивается как ускоренное. **Цель** работы заключалась в разработке простого метода оценки темпа старения для скрининга здоровья населения. **Материал и методы.** Обследовано 165 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 88 лет и 178 человек с гипергликемией. Критериями включения в группу людей с гипергликемией был уровень глюкозы плазмы крови натощак 6,1 ммоль/л и выше или 2-х часовая глюкоза 7,8 ммоль/л и выше при проведении стандартного теста толерантности к глюкозе. Всем включенным в исследование людям проводилось измерение антропометрических показателей, артериального давления и выполнялся стандартный тест толерантности к глюкозе. Формула расчета биологического возраста получена методом пошаговой множественной регрессии. **Результаты.** Расчет биологического возраста у здоровых людей по полученной нами формуле показал, что стандартная ошибка составляет 11,1 лет. Установлено, что повышение уровня глюкозы связано с повышенным темпом старения в молодом и среднем возрасте. **Вывод.** Разработанный нами способ оценки темпа старения имеет достаточно высокую точность и может быть применен для оценки риска развития ассоциированной с возрастом патологии при скрининговых обследованиях населения.

**Ключевые слова:** биологический возраст, гипергликемия, скрининг здоровья населения.

## A simple method of estimating the rate of aging for population health screening

А.В. Писарук<sup>1</sup>, М.Д. Халангот<sup>2</sup>, В.И. Кравченко<sup>3</sup>,  
Л.В. Писарук<sup>1</sup>, В.Г. Гурьянов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine»

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine

<sup>3</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

<sup>4</sup>Bogomolets National Medical University

**Abstract.** Aging contributes to the development of a number of diseases, including cardiovascular disease and type 2 diabetes. Rapidly aging people have a high risk of developing age-related pathology. For the estimation of the aging rate the calculation of biological age is used. Biological age can both coincide with chronological age, and in

## Оригінальні дослідження

this case aging is assessed as normal and physiological, or it can significantly exceed chronological age (accelerated aging). **The aim** of this study was to develop a simple method for estimating the rate of aging for population health screening. **Methods.** 165 practically healthy persons aged 18 to 87 years and 178 persons with hyperglycemia were examined. All individuals included in the study were assessed for anthropometric parameters, blood pressure and glucose tolerance. The inclusion criteria for the hyperglycemia group were fasting plasma glucose levels of 6.1 mmol/L and above or 2-hour glucose of 7.8 mmol/L and above on a standard glucose tolerance test. The formula for calculating the biological age was obtained through stepwise multiple regression. **Results.** The calculation of biological age in healthy persons according to the obtained formula showed that the standard prediction error was 11.1 years. Elevated glucose levels have been shown to be associated with increased aging in young and middle age, whereas after 60 years, the effects of hyperglycemia on the rate of aging disappeared. **Conclusions.** Our method of estimating the rate of aging is sufficiently accurate and can be used to assess the risk of age-related pathology in screening surveys.

**Keywords:** biological age, hyperglycemia, population health screening.

**Для цитування:** Писарук АВ, Халангот МД, Кравченко ВИ, Писарук ЛВ, Гур'янов ВГ. Простий метод оцінки темпу старіння для скринінгу здоров'я населення. *Ендокринологія.* 2021;26(2):128-134. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.128.

**Адреса для листування:** Писарук Анатолій Васильович, avpisaruk54@gmail.com; ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Писарук Анатолій Васильович, д-р мед. наук, завідувач лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ORCID: 0000-0001-5522-0172; Халангот Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф. кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-4632-5447; Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0003-0867-2023; Писарук Людмила Васильовна, наук. співроб. лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ORCID:0000-0002-9604-036X; Гур'янов Віталій Григорович, канд. фіз.-мат. наук, доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики, ORCID:0000-0001-8509-6301.

**Особистий внесок:** А.В. Писарук — концепція, аналіз та інтерпретація, написання статті; М.Д. Халангот — збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті; Л.В. Писарук — вивчення літератури за цією темою, обробка матеріалу та участь у підготовці до публікації статті; В.І. Кравченко — концепція та дизайн дослідження; В.Г. Гур'янов — аналіз та статистична обробка результатів досліджень.

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

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

**Стаття:** надійшла до редакції 31.05.2021 р.; перероблена 04.06.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Писарук АВ, Халангот НД, Кравченко ВИ, Писарук ЛВ, Гур'янов ВГ. Простой метод оценки темпа старения для скрининга здоровья населения. *Эндокринология.* 2021;26(2):128-134. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.128.

**Адрес для переписки:** Писарук Анатолий Васильевич, avpisaruk54@gmail.com; ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», ул. Вышгородская, 67, г. Киев, 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Писарук Анатолий Васильевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией математического моделирования процессов старения, ORCID: 0000-0001-5522-0172; Халангот Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-4632-5447; Кравченко Виктор Иванович, д-р мед. наук, проф., заведующий отделом эпидемиологии эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0867-2023; Писарук Людмила Васильевна, научн. сотр. лаборатории математического моделирования старения, ORCID:0000-0002-9604-036X; Гурьянов Виталий Григорьевич, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры медицинской и биологической физики и информатики, ORCID: 0000-0001-8509-6301.

**Личный вклад:** А.В. Писарук — концепция, анализ и интерпретация, написание, статьи; Н.Д. Халангот — сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; В.И. Кравченко — концепция и дизайн исследования; Л.В. Писарук — изучение литературы по теме, обработка материала и участие в подготовке статьи к публикации; В.Г. Гурьянов — анализ и статистическая обработка результатов исследования.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 31.05.2021 г.; переработана 04.06.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

**For citation:** Pisaruk AV, Khalangot MD, Kravchenko VI, Pisaruk LV, Guryanov VG. A simple method of estimating the rate of aging for population health screening. *Endokrynologia.* 2021;26(2):128-134. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.128.

**Correspondence address:** Pisaruk Anatoly Vasilevich, avpisaruk54@gmail.com; State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine», 67 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Pisaruk Anatoly Vasilevich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the laboratory of mathematical modeling of aging processes, ORCID: 0000-0001-5522-0172; Khalangot Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., ORCID: 0000-0002-4632-5447; Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0003-0867-2023; Pisaruk Ludmila Vasilevna, Researcher of the laboratory of mathematical modeling of aging processes, ORCID:0000-0002-9604-036X; Guryanov Vitaliy Hryhorovych, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics and Informatics, ORCID: 0000-0001-8509-6301

**Authors' contributions:** A.V. Pisaruk — concept, analysis and interpretation, writing of the article; M.D. Khalangot — data collection, analysis and interpretation of data, writing and editing articles; V.I. Kravchenko — concept and design of research; L.V. Pisaruk — study of literature on the topic, analysis and processing of material, participation in preparation for publication of the article; V.H. Guryanov — analysis and statistical processing of research results.

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

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

**Article:** received 31 May 2021; revised 04 June 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!**

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2021 року!

**Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році.**

**Формат проведення: offline, online**

**3-4 вересня**  
Кам'янець-Подільський

**Науково-практична конференція**  
**«ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ**  
**ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШКІРИ, ЛЕГЕНЬ,**  
**ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В СУЧАСНОМУ СВІТІ»**

КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР  
Українське науково-медичне товариство онкологів  
Національний інститут раку МОЗ України  
Департамент охорони здоров'я Хмельницької області



**30 вересня**  
Київ

**Науково-практична конференція з міжнародною участю**  
**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ**  
**ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
Академія практикуючих неврологів



**28 жовтня**  
Київ

**Науково-практична конференція з міжнародною участю**  
**«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ СУЧАСНОСТІ:**  
**ВИКЛИКИ, ПРОБЛЕМИ, ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ»**

*Присвячена 135-річчю з дня народження професора Зюкова А.М.*  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця



**5-6 листопада**  
Київ/Чернівці

**IV науково-практична конференція з міжнародною участю:**  
**«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА ТА ПРАКТИКА»**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії  
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини  
Буковинський державний медичний університет

**УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА**

**Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – [mediamed.com.ua](http://mediamed.com.ua)**

*Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% відсотків матеріалу.*

*Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.*

**МЕДІАМЕД**

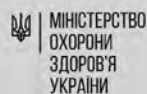
+38 098 080-72-66 E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua)

[www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.ua)



@mediamedconferences

■ **МІЖНАРОДНА НЕВРОЛОГІЧНА  
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦІЯ**



# XIII НЕЙРОСИМПОЗИУМ

✓ **6 – 9 ВЕРЕСНЯ 2021 РОКУ / ОДЕСА**



## ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ



**Смоланка Володимир  
Іванович**

д.м.н., професор, президент  
Української асоціації нейрохірургів,  
ректор Державного вищого  
навчального закладу «Ужгородський  
національний університет»



**Орос Михайло  
Михайлович**

д.м.н., професор, завідувач кафедри  
неврології, нейрохірургії та  
психіатрії Ужгородського  
національного університету.

### НАУКОВІ НАПРЯМКИ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- ✓ сучасні підходи до лікування болю ;
- ✓ захворювання екстрапірамідної нервової системи;
- ✓ гострі кути в діагностиці та лікуванні розсіяного склерозу;
- ✓ сучасні аспекти захворювань периферійної нервової системи;
- ✓ нейроінфекції;
- ✓ сомнологія
- ✓ терапевтичні та нейрохірургічні підходи до лікування епілепсії;
- ✓ нервово-м'язові захворювання та підходи до лікування;
- ✓ сучасні питання лікування хворих з судинною патологією;
- ✓ психосоматичні розлади.

### У РАМКАХ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Інтерактивні клінічні випадки з можливістю голосувати онлайн та отриманням сертифікатів;
- Вебінари з іноземними спікерами (видаються сертифікати з СМЕ);
- Можливість задати питання іноземним експертам;
- Секція «Питання-Відповіді»;
- Симуляційний майстер-клас з інсульту;
- Вікторини в перервах між секціями;
- Щорічна гра «ЩО? ДЕ? КОЛИ?» в режимі online.

- ✓ Робота на стендах з лікарями;
- ✓ Майстер-класи з іноземними лекторами;
- ✓ Розіграш цінних подарунків;

- ✓ Традиційна гра Що? Де? Коли?
- ✓ Офіційне відкриття конференції;
- ✓ Традиційна гра Що? Де? Коли?.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.137

# Вплив пасивного куріння батьків на стан тимуса та надниркових залоз їхніх нащадків на тлі механічної рани

В.М. Ткаченко

Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди

**Резюме.** Тимус і надниркові залози мають особливе значення в дитячому віці. Система «тимус-надниркові залози» забезпечує нормальний розвиток дитини, підтримує імунну реактивність і є провідною ланкою стрес-реалізуючих систем організму. Проте в роботах науковців показано порушення адаптаційних можливостей у дітей курців. Не менш небезпечним для дитячого організму є, так зване, пасивне куріння. **Мета** — дослідити вплив різних варіантів батьківського пасивного куріння залежно від вмісту нікотину та смол у цигарках на тимус і надниркові залози їхніх нащадків на тлі механічної рани. **Матеріал і методи.** Дослідження проводили на дорослих щурах та їхніх нащадках-щурятах. Після обкурювання дорослих щурів із нащадків-щурят сформували групи, що моделювали різні подружні пари, де один із членів подружжя курить або курять обидва: К24 (n=5) і К48 (n=5) — контрольні (інтактні); ПБ24 (n=5) і ПБ48 (n=6) — обкурювали лише самця цигарками з фільтром; ПМБ24 (n=7) і ПМБ48 (n=10) — обкурювали самця і самицю цигарками з фільтром; ВБ24 (n=10) і ВБ48 (n=9) — обкурювали лише самця цигарками без фільтра; ВМБ24 (n=10) і ВМБ48 (n=15) — обкурювали самця і самицю цигарками без фільтра. Дорослих щурів обкурювали в закритій камері об'ємом 27 літрів, у якій перебували 5 щурів впродовж 15 хв. У експерименті були використані цигарки з фільтром із вмістом 0,6 мг нікотину та 12 мг смоли та цигарки без фільтру з вмістом 0,8 мг нікотину та 15 мг смоли. Тіоцианід К (котинін) визначали в сироватці крові спектрофотометричним методом. Щурят-самиць виводили з експерименту через 24 і 48 годин після нанесення механічної рани на зовнішній поверхні правої задньої кінцівки. Ширину пучкової зони надниркових залоз виміряно за допомогою мікроскопа «ЛОМО» з окуляр-мікрометром «АМ2-9». У пучковій зоні підраховували кількість спонгіоцитів. Проводили комп'ютерну каріометрію спонгіоцитів та епітеліоцитів тимуса. Імовірність відмінностей оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента при  $p < 0,05$ . **Результати.** Виявлено вірогідне підвищення в сироватці крові вмісту головного метаболіту нікотину — котиніну, що свідчить про тютюнову інтоксикацію щурів. Найбільші морфофункціональні зміни тимуса відбулися в щурят через 48 год після нанесення механічної рани в групі, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав самець (група ПБ48), та через 24 год після нанесення механічної рани в групі, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягали самець і самиця (групи ПМБ24 і ВМБ24). У цих групах відмічали збільшення відносної маси тимуса і площі ядер епітеліоцитів. Установлено гіперплазію пучкової зони кори надниркових залоз (групи ПМБ24 і ПМБ48), зменшення проліферації спонгіоцитів (групи ПБ24, ПБ48, ВБ24, ВМБ24, ВБ48 і ВМБ48). Рановий процес у щурят-нащадків характеризувався наявністю гнійного запалення з гістолізом (група ВБ24), розвитком флегмони (група ПМБ24), великими некротичними змінами та патологічним розвитком грануляційної тканини (група ВМБ48).

## Оригінальні дослідження

**Висновки.** Отримані дані свідчать про комплексний вплив тютюнового диму на тимус та надниркові залози нащадків, батьки яких тривалий час обкурювалися, що в результаті призводить до порушення загоєння ран внаслідок зниження реактивності.

**Ключові слова:** пасивне куріння, тимус, епітеліоцити, надниркові залози, пучкова зона, спонгіоцити.

Широка розповсюдженість тютюнокуріння є глобальною проблемою людства, на вирішення якої спрямовані зусилля багатьох учених і фахівців. Куріння набуло характеру епідемії, широко поширеною серед чоловіків, жінок і дітей. Загалом куріння виступає фактором ризику більш ніж 20 хвороб, які становлять майже 75% у структурі причин смертності населення [1].

На виникнення захворювань впливає як активне, так і пасивне куріння, оскільки активні й пасивні курці вдихають однакову кількість токсинів. Особливо страждає дитяче населення, яке дуже часто потрапляє під вплив тютюнового диму від куріння своїх батьків чи інших членів родини [2, 3]. Найчастіше в дітей курців виявляються захворювання імунної та ендокринної систем.

Основним маркером імунних порушень є морфологічні дефекти тимуса, що виникають зокрема в дитячому віці — періоді його найбільшої функціональної активності [4, 5]. Враховуючи, що з сучасних позицій патогенез змін розмірів тимуса розглядають як апоптоз кортизолчутливих лімфоцитів (переважно коркової зони) під дією глюкокортикостероїдів кори надниркових залоз у відповідь на стресовий вплив (зокрема й больовий — рану), актуальним є визначення стану надниркових залоз.

Морфологія ранового процесу завжди привертала увагу дослідників у зв'язку з теоретичним і прикладним значенням. Теоретичні аспекти загоєння ран шкіри зумовлюються з'ясуванням компенсаторних можливостей. Встановлено негативний вплив куріння на загоєння ран у безпосередніх курців [6]. Питання реактивності дитячого організму на запальні процеси під час загоєння ран, обтяжені батьківським курінням, залишається недостатньо вивченим.

Аналіз літературних джерел показав відсутність досліджень комплексного впливу різних

варіантів пасивного куріння батьків на тимус, надниркові залози й рановий процес у їхніх нащадків.

**Мета роботи** — дослідити вплив різних варіантів батьківського пасивного куріння й вмісту нікотину та смол у цигарках на тимус і надниркові залози їхніх нащадків на тлі механічної рани.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилося на 137 щурах (40 самиць-матерів, 15 самців-батьків і 82 нащадків-самиць) лінії Вістар. Тварин утримували в стандартних умовах віварію кафедри анатомії і фізіології людини ім. д-ра мед. наук, проф. Я.Р. Синельникова Харківського національного педагогічного університету ім. Г.С. Сковороди при природному освітленні, харчуванні *ad libitum* і вільному вживанні води.

При роботі з тваринами дотримувались вимог положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і норм біомедичної етики відповідно до закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [7].

Для моделювання залежності від хронічної дії тютюнового диму застосовували закриту камеру об'ємом 27 літрів (пріоритетна довідка № 3991837 від 13.12.1985 р. Держкомвинахід СРСР) [8], що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці. Цей об'єм повітря закритої камери є достатнім для 5 щурів, в якому вони можуть вільно перебувати без зовнішніх проявів гіпоксії. В експерименті було використано цигарки з фільтром із вмістом 0,6 мг нікотину і 12 мг смоли та цигарки без фільтра з вмістом 0,8 мг нікотину і 15 мг смоли. Тютюновий дим, що утворювався від горіння 1/2 сигарети, за допомогою спеціально сконструйованої системи дозовано подавався до закритої камери. У камері одночасно перебувало 5 тварин однієї

статі впродовж 15 хв. Тварини контрольної групи також перебували впродовж 15 хв у закритій камері, але не обкурювалися. Під час перших 2-3 обкурювань тварини перебували в камері 10 хв. Експеримент тривав 5 місяців. Всього під час дослідження проведено 51 обкурювання.

Після обкурювання дорослих щурів із нащадків-щурят сформували групи, що моделювали різні подружні пари, де один із членів подружжя курить або курять обидва (**табл.**).

**Таблиця.** Кількість тварин за групами

**Table.** Number of animals by groups

Експозиція Exposition	К K	ПБ PB	ПМБ PMB	ВБ VB	ВМБ VMB
24 год 24 hours	5	5	7	10	10
48 год 48 hours	5	6	10	9	15

*Примітка: експозиція — час від моменту нанесення механічної рани до моменту проведення морфологічних досліджень; К — контрольні (інтактні); ПБ — обкурювали лише самця цигарками з фільтром; ПМБ — обкурювали самця і самицю цигарками з фільтром; ВБ — обкурювали лише самця цигарками без фільтра; ВМБ — обкурювали самця і самицю цигарками без фільтра.*

*Note: exposition — the time from the moment of application of a mechanical wound to the moment of morphological research; K — control (intact) rats; PB — only male was fumigated with filter cigarettes; PMB — male and female were fumigated with filter cigarettes; VB — only male was fumigated without filter cigarettes; VMB — male and female were fumigated with filter cigarettes.*

Критерієм оцінювання хронічної дії тютюнового диму на тварин при зазначеній концентрації тютюнового диму та обраному часі їх перебування в закритій камері є ознаки довготривалої гіпоксії, що проявлялися в щурів акроціанозом, візуальним збільшенням частоти дихальних рухів та серцевих скорочень. У контрольних тварин ознак наявності гіпоксії не спостерігали. Для визначення ступеня інтоксикації щурів тютюновим димом використовували спектрофотометричний метод визначення кількості головного метаболіту нікотину в сироватці крові — тиоціаніду К (котиніну) за методом G. Giraudi & C. Grillo (1981).

Двомісячним щурятм всіх експериментальних груп наносили механічну рану довжиною 10 мм і шириною 3 мм на зовнішній поверхні правої задньої кінцівки.

Морфофункціональний стан тимуса, надниркових залоз і ранового процесу в щурят-самиць досліджували через 24 і 48 год після

нанесення механічної рани. Для цього після декапітації в нащадків забирали тимус, надниркові залози та ділянки шкіри з механічною ранною для морфологічних досліджень. Залози фіксували в 10% нейтральному формаліні, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації та заливали в парафінові блоки. Зрізи товщиною 5-6 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином. Світлову мікроскопію проводили на мікроскопі «Carl Zeiss» (Німеччина). Морфометрію тимуса і надниркових залоз щурят здійснювали за допомогою мікроскопа «Біолам» (Російська Федерація) при збільшенні  $\times 400$ . Мікрофотографування проводилося на мікроскопі «Olympus» (Японія).

Морфофункціональну активність надниркових залоз визначали підрахунком кількості спонгіоцитів (клітин пучкової зони надниркових залоз) та проводили комп'ютерну каріометрію на цифрових зображеннях за допомогою програми, придатної до мікроскопа «Olympus» (Японія). Для встановлення функціональної активності надниркових залоз виміряно ширину пучкової зони за допомогою мікроскопа «ЛОМО» (Росія) з окуляр-мікрометром «АМ2-9». У кожному препараті методом випадкової вибірки оцінювали 10 полів зору по 30 ядер. Для вивчення морфофункціональної активності тимуса проведено каріометрію епітеліоцитів.

Імовірність відмінностей оцінювали за допомогою критерія t Стьюдента при  $p < 0,05$ .

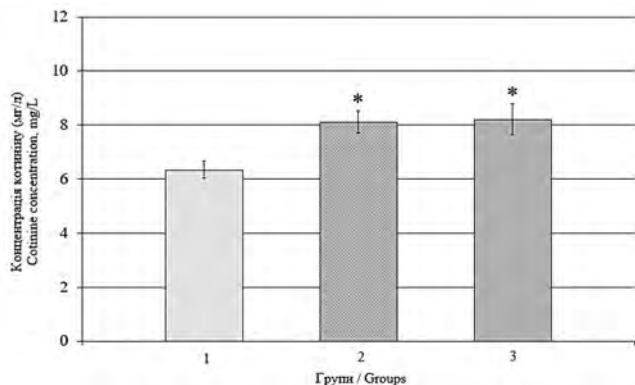
## Результати та обговорення

Проведене 51 обкурювання щурів викликало в них тютюнову інтоксикацію, доказом чого стало вірогідне збільшення в їхній крові головного метаболіту нікотину — котиніну (контроль —  $6,34 \pm 0,32$  мг/л, цигарки з фільтром —  $8,12 \pm 0,42$  мг/л ( $p < 0,05$ ) і цигарки без фільтра —  $8,22 \pm 0,57$  мг/л ( $p < 0,05$ )) (**рис. 1**).

Отже, підвищення вмісту котиніну в сироватці крові щурів-батьків порівняно з контрольною групою є безсумнівним доказом хронічної інтоксикації тютюновим димом.

Щурята, народжені від батьків, які обкурювалися цигарками з фільтром, склали групи ПБ24, ПМБ24, ПБ48 і ПМБ48. У групі ПБ24 (нанесення механічної рани щурятм у двомісячному віці) встановлено, що відносна

## Оригінальні дослідження



**Рис. 1.** Концентрація котиніну в сироватці крові щурів контрольної та експериментальних груп (мг/л).

Примітка: 1 — контроль, 2 — цигарки з фільтром, 3 — цигарки без фільтра, \* — різниця вірогідна по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 1.** The cotinine concentration of rat serum in control and experimental groups (mg/L).

Note: 1 — control, 2 — cigarettes with a filter, 3 — cigarettes without a filter, \* — the difference is probable in relation to the control ( $p < 0.05$ ).

маса тимуса і площа ядер епітеліоцитів залишаються без змін. Проте, порівняно з групою К24 зменшуються відносна маса надниркових залоз ( $-25\%$ ,  $p < 0,01$ ), ширина пучкової зони ( $-26\%$ ,  $p < 0,01$ ) і кількість спонгіоцитів пучкової зони ( $-28\%$ ,  $p < 0,01$ ); площа ядер останніх, навпаки, збільшується ( $+21\%$ ,  $p < 0,01$ ).

Морфогістологічні зміни тимуса і надниркових залоз групи ПБ24 можуть свідчити про ступінь напруження організму щурят із механічною раною, батьки яких підлягали тривалій тютюновій інтоксикації.

Стан ранового процесу в щурят групи ПБ24 порівняно з групою К24 характеризувався більш вираженим набряком м'язового шару біля рани й менш вираженою інфільтрацією дерми нейтрофілами.

У нащадків-щурят групи ПБ48, виведених з експерименту через 48 годин після нанесення механічної рани, збільшується (порівняно з групою К48) площа ядер епітеліоцитів ( $+21\%$ ,  $p < 0,01$ ). Відносна маса тимуса залишається без змін.

У щурят групи ПБ48 (порівняно з групою К48) зменшуються відносна маса надниркових залоз ( $-23\%$ ,  $p < 0,01$ ), ширина пучкової зони ( $-34\%$ ,  $p < 0,01$ ) і кількість спонгіоцитів пучкової зони ( $-23\%$ ,  $p < 0,01$ ); площа ядер останніх, навпаки, збільшується ( $+10\%$ ,  $p < 0,01$ ).

Зменшення загальної кількості спонгіоцитів у щурят цієї групи свідчить про появу

ознак декомпенсації в пучковій зоні надниркових залоз. Встановлені морфологічні зміни тимуса і надниркових залоз у нащадків групи ПБ48 призвели до порушення протікання в них ранового процесу, а саме до високого рівня васкуляризації грануляційної тканини, під якою наявні ділянки гнійного запалення.

У групах, де обкурюванню підлягали і самець і самиця (групи ПМБ24 і ПМБ48), зміни тимуса і надниркових залоз у їх нащадків на тлі механічної рани мали певні особливості.

Так, у щурят групи ПМБ24 (порівняно з тваринами групи К24, де щури-батьки не обкурювалися) встановлено збільшення відносної маси тимуса ( $+50\%$ ,  $p < 0,01$ ), площі ядер епітеліоцитів тимуса ( $+17\%$ ,  $p < 0,01$ ), відносної маси надниркових залоз ( $+50\%$ ,  $p < 0,01$ ), ширини пучкової зони ( $+15\%$ ,  $p < 0,01$ ) і кількості спонгіоцитів ( $+17\%$ ,  $p < 0,01$ ). Площа ядер спонгіоцитів залишалася без змін. Навколо ран було виражене почервоніння, по краях надрізу під епідермісом, далеко від рани, спостерігається розпад дерми, відбувається формування об'ємного скупчення некротизованої тканини. Ймовірно, йде процес більш інтенсивного гістолізу.

У щурят групи ПМБ48 (порівняно з тваринами групи К48, де щури-батьки не обкурювалися) встановлено збільшення відносної маси тимуса ( $+50\%$ ,  $p < 0,01$ ), площі ядер епітеліоцитів ( $+34\%$ ,  $p < 0,01$ ), відносної маси надниркових залоз ( $+12\%$ ,  $p < 0,01$ ) і ширини пучкової зони ( $+14\%$ ,  $p < 0,01$ ). Кількість спонгіоцитів і площа їх ядер залишалися без змін. Навколо рани спостерігалися мало розвинена грануляційна тканина, руйнування колагену, рана просякнена гноем, є ділянки прогресування за типом флегмони.

У групах, де батьки-щури обкурювалися цигарками без фільтра з більшим вмістом нікотину та смол (групи ВБ24, ВМБ24, ВБ48 і ВМБ48), зафіксовані такі зміни.

У нащадків групи ВБ24 (порівняно з тваринами групи К24) встановлено збільшення відносної маси тимуса ( $+50\%$ ,  $p < 0,01$ ) і площі ядер спонгіоцитів ( $+17\%$ ,  $p < 0,01$ ). Площа ядер епітеліоцитів тимуса, відносна маса надниркових залоз, ширина пучкової зони та кількість спонгіоцитів залишалися без змін. Навколо рани спостерігалася велика кількість гною та поширення ділянок флегмозного запалення з гістолізом.

У щурят групи ВМБ24 (порівняно з тваринами групи К24) встановлено збільшення відносної маси тимуса (+50%,  $p < 0,01$ ), площі ядер епітеліоцитів (+17%,  $p < 0,01$ ), відносної маси надниркових залоз (+63%,  $p < 0,01$ ) і площі ядер спонгіоцитів пучкової зони (+20%,  $p < 0,01$ ); зменшення кількості спонгіоцитів (-28%,  $p < 0,01$ ); відсутність вірогідних змін ширини пучкової зони. Навколо рани спостерігалось невелике запалення з великими некротичними змінами (рис. 2).

У нащадків групи ВБ48 (порівняно з тваринами групи К48) встановлено збільшення площі ядер епітеліоцитів (+30%,  $p < 0,01$ ). Відносна маса тимуса залишалася без змін.

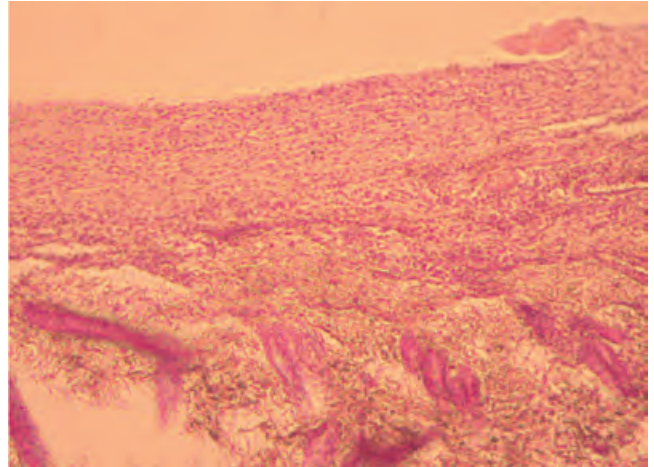
У нащадків групи ВБ48 (порівняно з тваринами групи К48) встановлено зменшення кількості спонгіоцитів (-27%,  $p < 0,01$ ) та збільшення площі їх ядер (+20%,  $p < 0,01$ ). Відносна маса надниркових залоз, ширина пучкової зони залишалися без змін. У стінці порожнини рани спостерігалася грануляційна тканина.

У щурят групи ВМБ48 (порівняно з тваринами групи К48) встановлено збільшення відносної маси надниркових залоз (+30%,  $p < 0,01$ ) і площі ядер спонгіоцитів (+31%,  $p < 0,01$ ); зменшення кількості спонгіоцитів (-32%,  $p < 0,01$ ). Відносна маса тимуса, площа ядер епітеліоцитів і ширина пучкової зони залишалися без змін. На поверхні рани зафіксували велику ділянку з гнійним інфільтратом (рис. 3).

Слід зазначити, що морфофункціональні зміни тимуса і надниркових залоз нащадків щурят контрольних груп відповідали характерним адаптивним реакціям організму при нанесенні механічної рани, які спрямовані на загоєння; загалом рановий процес у цих тварин протікав без ускладнень.

У щурят, батьки яких обкурювалися цигарками з різним вмістом нікотину і смол, виявлені патоморфологічні зміни в структурі тимуса і надниркових залоз, які, ймовірно, викликані тривалою тютюновою інтоксикацією батьків-щурів, що призводило до пригнічення репаративних процесів у рані.

Збільшення відносної маси тимуса в щурят груп ПМБ24, ПМБ48, ВБ24 і ВМБ24 можна пояснити ураженням тимуса в період ембріогенезу, у результаті чого починають спрацьовувати компенсаторно-приспосувальні реакції. Це спостерігали у своїх дослідженнях

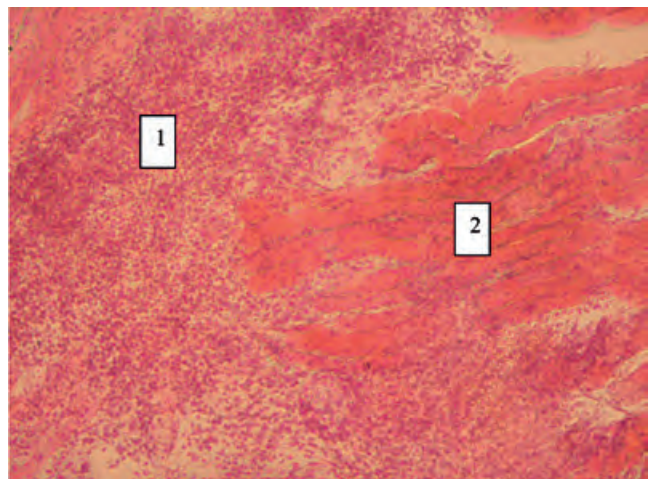


**Рис. 2.** Край рани тварини групи ВМБ24. Виражений некроз у зоні рани. Лейкоцитарний інфільтрат тканин слабо виражений.

*Примітка:* Забарвлення гематоксилином-еозином. Збільшення  $\times 100$ .

**Fig. 2.** Near the wound of an animal of the VMB24 group. Severe necrosis in the wound area. Leukocyte tissue infiltrate is weak.

*Note:* Hematoxylin-eosin staining. Magnification  $\times 100$ .



**Рис. 3.** Ділянка рани тварини групи ВМБ48. Глибоке поширення вторинного пошкодження (1 — область, зайнята гноем, 2 — м'язові волокна, що загинули).

*Примітка:* Забарвлення гематоксилином-еозином. Збільшення  $\times 100$ .

**Fig. 3.** The wound area of the animal group VMB48. Deep spread of secondary damage (1 — area occupied by pus, 2 — dead muscle fibers).

*Note:* Hematoxylin-eosin staining. Magnification  $\times 100$ .

Сорокіна І.В. і Горянікова І.М. [9]. Проте, Pertsov S.S. та співавт. зауважують, що після гострого стресу тимус у щурів не змінювався, а надниркові залози були гіпертрофовані [10].

У нащадків щурів груп ПМБ24 і ПМБ48 гіпертрофія надниркових залоз на тлі механічної рани є відповіддю на стресовий чинник.

## Оригінальні дослідження

Проте в щурят груп ПБ24 і ПБ48 маса надниркових залоз вірогідно зменшується. Ймовірно, це пов'язано з проявом тератогенного ефекту компонентів тютюнового диму, викликане довготривалим впливом на батьків цих щурят. Так, у низці досліджень показано, що під впливом негативних чинників у сім'яниках піддослідних тварин зростає експресія генів *C-myc* і *Egr1*, пригнічується експресія генів білків клітинного циклу, проапоптичних генів (зокрема *Casp3*) і генів білків, що беруть участь у репарації ДНК [11]. Це свідчить про більшу чутливість чоловічого гаметогенезу до впливу негативних факторів середовища.

Для визначення активного стану кори надниркових залоз при запаленні слід звертати особливу увагу на зміну площі спонгіоцитів. У нашому експерименті в переважній більшості щурят, батьки яких обкурювалися, площа ядер спонгіоцитів збільшувалася. Відомо, що збільшення розміру ядер у гормонопродуруючих клітинах свідчить про підвищення їх секреторної активності [12]. Надалі такі зміни можуть привести до прискорення вичерпаності функціонування надниркових залоз. Стосовно кількості спонгіоцитів пучкової зони надниркових залоз необхідно зазначити, що їхня гіперплазія відмічена тільки в нащадків групи ПМБ24 (самець і самиця обкурювалися цигарками з фільтром). Це, ймовірно, є проявом компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на хронічну тютюнову інтоксикацію батьків.

## Висновки

1. Встановлено, що тютюнова інтоксикація батьків чинить комплексний вплив на тимус та надниркові залози їхніх нащадків, у результаті чого в них порушується загоєння рани, що є свідченням зниження реактивності організму.
2. Найбільші морфофункціональні зміни тимуса (збільшення відносної маси залози й площі ядер епітеліоцитів) відбулися в щурят на 24 годину в тих групах, де обкурюванню підлягали самиця і самець незалежно від вмісту в цигарках нікотину та смол (групи ПМБ24 і ВМБ24), а також на 48 год після нанесення механічної рани в групі, де хронічній тютюновій інтоксикації легкими цигарками підлягав лише самець-батько (ПБ48).
3. У нащадків груп ПМБ24 і ПМБ48 встановлено гіперплазію пучкової зони кори

надниркових залоз, у групах ПБ24, ПБ48, ВБ24, ВМБ24, ВБ48 і ВМБ48 виявлено зменшення проліферації спонгіоцитів, що компенсаторно приводило до підвищення їх функціональної активності.

4. Рановий процес у щурят-нащадків, батьки яких тривалий час обкурювалися тютюновим димом, і на тлі морфофункціональних змін тимуса та надниркових залоз, характеризувався наявністю гнійного запалення з гістолізом (група ВБ24), розвитком флегмони (група ПМБ24) і великими некротичними змінами та патологічним розвитком грануляційної тканини (група ВМБ48).

## Список використаної літератури

1. Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2016;(2):27-33 (Shcherba VV, Lavrin OYa. Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). Clinical Dentistry. 2016;(2):27-33. Ukrainian).
2. Roza SJ, Verburg BO, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, et al. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The generation R study. Eur J Neurosci. 2007 Feb;25(3):611-7.
3. Пікас ОБ. Про стан куріння цигарок у сучасних умовах, його вплив на виникнення захворювань в організмі людини (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2015;19(4):227-30 (Pikas OB. On the state of cigarette smoking in modern conditions, its impact on the occurrence of diseases in the human body (literature review). Bukovinian Medical Herald. 2015;19(4):227-30. Ukrainian).
4. Волошин ВМ. Морфологічні зміни тимуса білих щурів після інгаляційного впливу епіхлоргідрину та можливість їх корекції. Вісник проблем біології і медицини. 2012;2(1):131-5 (Voloshyn VM. Morphological changes in the thymus of white rats after inhalation of epichlorohydrin and the possibility of their correction. Bulletin of problems biology and medicine. 2012;2(1):131-5. Ukrainian).
5. Аравіцький ЄО. Будова та морфогенез тимуса в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження) [дисертація]. Запоріжжя: Запорізький медичний університет; 2019. 210 с. (Aravits'kyi YeO. Structure and morphogenesis of the thymus in the postnatal period after intrauterine administration of staphylococcal toxoid and dexamethasone (anatomical-experimental study) [dissertation]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia Medical University; 2019. 210 p. Ukrainian).
6. Thomsen SF, Sorensen LT. Smoking and skin disease. Skin Therapy Lett. 2010 Jun; 15(6):4-7.
7. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 № 3447-IV. [Інтернет]. Київ: Верховна рада; 2006 [оновлено 2021 Лют 04; цитовано 2021 Бер 20] Доступно: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> (The Law of Ukraine «About protection of animals from cruel treatment» dated 21.02.2006 No. 3447-IV. [Internet]. Kyiv: Verkhovna Rada; 2006 [updated 2021 Feb 04; cited 2021 Mar 20] Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>. Ukrainian).
8. Гарбузова СН. Лимбико-неокортикальные механизмы формирования зависимости от курения (экспериментальное исследование) [автореферат]. Харьков: Харківський державний університет; 1986. 17 с. (Garbuzova SN. Limbic-neocortical mechanisms of smoking dependence formation (experimental study) [abstract]. Kharkov: Kharkiv State University; 1986. 17 p. Ukrainian).

9. Сорокіна ІВ, Горянікова ІМ. Вплив способу життя матері на показники відносної маси селезінки та тимуса дітей. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2015;4:50-4 (Sorokina IV, Horianikova IM. The influence of the mother's lifestyle on the relative mass of the spleen and thymus of children. Problems of uninterrupted medical training and science. 2015;4:50-4. Ukrainian).
10. Pertsov SS, Grigorchuk OS, Koplik EV, Abramova AY, Chekmareva NY, Chekhlov VV. State of stress-marker organs in rats with various behavioral characteristics during repeated stress exposures. Bull Exp Biol Med. 2015 Nov;160(1):20-3.
11. Антоняк ГЛ, Бабич НО, Білецька ЛП, Панас НЄ. Кадмій в організмі людини і тварин. III. Вплив на репродуктивну систему. Біологічні Студії. 2011;5(2):141-52 (Antonyak HL, Babych NO, Biletska LP, Panas NE. Cadmium in human and animal organisms. III. Effect on reproductive system. Studia Biologica. 2011;5(2):141-52. Ukrainian).
12. Скотаренко ТА, Шепітько КВ. Реакція кіркової речовини наднирників при гострому асептичному перитоніті та його корекції введенням криоконсервованої плаценти. Світ медицини та біології. 2016; 1(55):158-61 (Skotarenko TA, Shepit'ko KV. The reaction of the adrenal cortex in acute aseptic peritonitis and its correction by the introduction of cryopreserved placenta. World of Medicine and Biology. 2016;1(55):158-61. Ukrainian).

## Влияние пассивного курения родителей на состояние тимуса и надпочечников их потомков на фоне механической раны

**В.Н. Ткаченко**

Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды

**Резюме.** Тимус и надпочечники имеют особое значение в детском возрасте. Система «тимус-надпочечники» обеспечивает нормальное развитие ребенка, поддерживает иммунную реактивность и является ведущим звеном стресс-реализующих систем организма. Однако в работах ученых показаны нарушения адаптационных возможностей у детей курильщиков. Не менее опасным для детского организма является, так называемое, пассивное курение.

**Цель** — исследовать влияние разных вариантов пассивного курения родителей и содержания никотина и смол в сигаретах на тимус и надпочечники их потомков на фоне механической раны.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на взрослых крысах и их потомках-крысятах. После обкуривания взрослых крыс из потомков-крысят сформировали группы: K24 (n=5), K48 (n=5) — контрольная (интактная), ПБ24 (n=5), ПБ48 (n=6) — обкуривали только самца сигаретами с фильтром; ПМБ24 (n=7), ПМБ48 (n=10) — обкуривали и самца, и самку сигаретами с фильтром; ВБ24 (n=10), ВБ48 (n=9) — обкуривали только самца сигаретами без фильтра; ВМБ24 (n=10), ВМБ48 (n=15) — обкуривали и самца, и самку сигаретами без фильтра. То есть созданы экспериментальные группы, которые моделировали разные супружеские пары, где один из членов семьи курит или курят оба. Взрослых крыс обкуривали в закрытой камере объемом 27 литров, в которой находились 5 крыс в течение 15 минут. В эксперименте использовались сигареты с фильтром с содержанием 0,6 мг никотина и 12 мг смолы и сигареты без фильтра с содержанием 0,8 мг никотина и 15 мг смолы. Тиоцианид К (котинин) определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. Крысят-

самок выводили с эксперимента через 24 часа и 48 часов после нанесения механической раны на внешней поверхности правой задней конечности. Ширину пучковой зоны надпочечников измеряли с помощью микроскопа «ЛОМО» с окуляр-микрометром «АМ2-9». В пучковой зоне подсчитывали количество спонгиоцитов. Проводили компьютерную кариометрию спонгиоцитов и эпителиоцитов тимуса. Достоверность отличий оценивали с помощью критерия t Стьюдента при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение в сыворотке крови содержание главного метаболита никотина — котинина, по сравнению с показателями контрольных животных, что является доказательством никотиновой интоксикации крыс. Наибольшие морфофункциональные изменения тимуса были у крысят через 48 часов после нанесения механической раны в группе, где хронической табачной интоксикации подвергался самец (группа ПБ48) и через 2 часа после нанесения механической раны в группе, где хронической табачной интоксикации подвергались самец и самка (группы ПМБ24 и ВМБ24). В этих группах фиксировали увеличение относительной массы тимуса и площади ядер эпителиоцитов. Установлено гиперплазию пучковой зоны надпочечников (группы ПМБ24 и ПМБ48), уменьшение пролиферации спонгиоцитов (группы ПБ24, ПБ48, ВБ24, ВМБ24, ВБ48 и ВМБ48). Раневой процесс у крысят-потомков характеризовался наличием гнойного воспаления с гистологией (группа ВБ24), развитием флегмоны (группа ПМБ24), большими некротическими изменениями и патологическим развитием грануляционной ткани (группа ВМБ48). **Выводы.** Полученные данные в ходе исследования свидетельствуют, что табачный дым осуществляет комплексное влияние на тимус и надпочечники, что в результате приводит к нарушениям заживления раны, что является свидетельством снижения реактивности у потомков, родители которых длительное время обкуривались.

**Ключевые слова:** пассивное курение, тимус, эпителиоциты, надпочечники, пучковая зона, спонгиоциты.

## The effect of secondhand smoking on the thymus and adrenal gland conditions of their offspring against the background of a mechanical wound

**V.M. Tkachenko**

H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University

**Abstract.** The thymus and adrenal glands are especially important in childhood. The «thymus-adrenal glands» system ensures the child normal development, supports the immune reactivity and it is the stress-implementing system guide link of the body. However, a disorder of the smokers' children adaptive capacity is elucidated in some scientific researches. The secondhand smoking is also dangerous for child's body. **The aim** is to study the effect of different variants of the parental secondhand smoking on the thymus and adrenal glands of their offspring against the background of a mechanical wound depending on the content of nicotine and tar in cigarettes. **Materials**

## Оригінальні дослідження

**and methods.** The study was carried out on adult rats and their offspring. After fumigating adult rats, there were formed groups from the offspring of the rat cubs which were simulated different couples where one of the spouses smoked or smoked both: K24 (n=5), K48 (n=5) — control (intact) group, PB24 (n=5), PB48 (n=6) — only the male was fumigated with filtered cigarettes; PMB24 (n=7), PMB48 (n=10) — both male and female were fumigated with filter cigarettes; VB24 (n=10), VB48 (n=9) — only the male was fumigated with cigarettes without a filter; VMB24 (n=10), VMB48 (n=15) — both male and female were fumigated with cigarettes without a filter. That is, experimental groups were formed that simulated different couples, where one of spouses smoked or smoked two. The adult rats were fumigated in a closed 27-liter chamber containing 5 rats for 15 minutes. Filter cigarettes containing 0.6 mg of nicotine and 12 mg of tar and unfiltered cigarettes containing 0.8 mg of nicotine and 15 mg of tar were used in the experiment. Thiocyanide K (cotinine) was determined in blood serum by the spectrophotometrical method. Female rat cubs were removed from the experiment 24 hours and 48 hours after applying a mechanical wound on the outer surface of the right hind limb. The width of the adrenal zona fasciculata was measured using the microscope «ЛОМО» with an eyepiece micrometer «AM2-9». The number of spongiocytes was counted in the zona fasciculata. Spongiocytes and thymus epitheliocytes were calculated by the computer karyometry. The probability of differences was evaluated using the Student t-test at  $p < 0.05$ . **The results.** A statistically significant increase in main metabolite of nicotine — cotinine — in the serum blood content, which is evidence of tobacco intoxication in rats, was revealed compared to the control animal indices. The greatest morphofunctional changes in the thymus occurred in rat cubs 48 h after mechanical injury in the group where the male was exposed to chronic tobacco intoxication (group PB48) and 24 h after mechanical injury in the group where male and female (groups PMB24 and VMB24) were exposed to chronic tobacco intoxication. There was an increase in the relative thymus mass and the nuclei area of epitheliocytes in these groups. Adrenal hyperplasia of the zona fasciculata (groups PMB24 and PMB48), and decrease in spongiocyte proliferation (groups PB24, PB48, VB24, VMB24, VB48 and VMB48) were determined. The wound process in rat cub offspring was characterized by the presence of purulent inflammation with histolysis (group VB24), the development process of phlegmon (group PMB24), large necrotic changes and granulation tissue pathological development (group VMB48). **Conclusion.** The obtained data show that tobacco smoke has a complex effect on the thymus and adrenal glands in offspring whose parents were fumigated for a long time, which as a result leads to impaired wound healing due to reduced reactivity.

**Keywords:** secondhand smoking, thymus, epitheliocytes, adrenal glands, zona fasciculata, spongiocytes.

**Для цитування:** Ткаченко ВМ. Вплив пасивного куріння батьків на стан тимуса та надниркових залоз їхніх нащадків на тлі механічної рани. Ендокринологія. 2021;26(2):137-144. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.137.

**Адреса для листування:** Ткаченко Вікторія Миколаївна; annetka1999@ukr.net; Харківський педагогічний національний університет ім. Г.С. Сковороди, провулок Фанінський, 3, Харків, 61000, Україна.

**Відомості про автора:** Ткаченко Вікторія Миколаївна, пошукувач наукового ступеня, ORCID: 0000-0001-8871-2763.

**Особистий внесок:** аналіз літературних джерел, морфологічне дослідження надниркових залоз і тимуса, виготовлення зразків для гістології, підрахунок та кариометрія спонгіоцитів і епітеліоцитів, аналіз, статистична обробка даних.

**Фінансування:** дослідження проводилось в рамках бюджетного фінансування за планом наукової теми Харківського національного педагогічного університету ім. Г.С. Сковороди, № держреєстрації теми 0187.0228336.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 11.05.2021 р.; перероблена 06.06.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Ткаченко ВМ. Влияние пассивного курения родителей на состояние тимуса и надпочечников их потомков на фоне механической раны. Эндокринология. 2021;26(2):137-144. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.137.

**Адрес для переписки:** Ткаченко Виктория Николаевна; annetka1999@ukr.net; Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды, переулок Фанинский, 3, Харьков, 61000, Украина.

**Сведения об авторах:** Ткаченко Виктория Николаевна, соискатель научной степени, ORCID: 0000-0001-8871-2763.

**Личный вклад:** анализ литературных источников, морфологическое исследование надпочечников и тимуса, изготовление образцов для гистологии, подсчет и кариометрия спонгиоцитов и эпителиоцитов, анализ, статистическая обработка данных.

**Финансирование:** исследование проводилось в рамках бюджетного финансирования Харьковского национального педагогического университета им. Г.С. Сковороды.

**Декларация по этике:** автор задекларировала отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 11.05.2021 г.; переделана 06.06.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

**For citation:** Tkachenko VM. The effect of secondhand smoking on the thymus and adrenal glands conditions of their offspring against the background of a mechanical wound Endokrynologia. 2021;26(2):137-144. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.137.

**Correspondence address:** Tkachenko Victoria Mykolaivna; annetka1999@ukr.net; H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Faninsky Lane, 3, Kharkiv, 61000, Ukraine.

Information about the authors: Tkachenko Victoria Mykolaivna, the scientific degree applicant, ORCID: 0000-0001-8871-2763.

**Authors' contributions:** analysis of literature sources, morphological examination of the adrenal glands and thymus, production of samples for histology, counting and karyometry of spongiocytes and epitheliocytes, analysis, statistical data processing.

**Funding:** an article was prepared within the budget funding of H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University.

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

**Article:** received 11 May 2021; revised 06 June 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.145

# Корекція профілю статевих гормонів самців щурів за умови зміни світлового режиму

А.В. Мамотенко,  
Т.Є. Комісова

Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди

**Резюме.** Проведено дослідження з вивчення ефекту підсилення запобіжної та відновлювальної дії препарату мелатоніну на репродуктивну систему експериментальних тварин, що знаходилися в умовах тривалого світлового навантаження, шляхом введення в раціон адаптогену природного походження — харчової добавки спіруліни. **Мета** роботи — вивчення наслідків деструктивного впливу тривалої пролонгації режиму освітлення на гормональний профіль статевих гормонів та обґрунтування ефективності комбінованого введення мелатоніну і спіруліни для запобігання процесу дерегуляції репродуктивної функції та її відновлення в самців щурів. **Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 140 статевозрілих самцях щурів популяції Wistar у літньо-осінній період на тлі зменшення тривалості світлової доби (липень-жовтень). За характером дії та інтенсивності освітлення було сформовано 7 груп по 20 особин: контрольна група К — тварини знаходилися в умовах природної зміни дня і ночі; група 12/12 — щури утримувалися при штучному освітленні впродовж 12 годин на добу; група 24/00 — тварини утримувалися при цілодобовому штучному освітленні; групи 12/12+М та 24/00+М — на тлі зміненого світлового режиму щури отримували препарат «Віта-мелатонін» (М) ввечері; групи 12/12+М+С та 24/00+М+С — на тлі зміненого світлового режиму щурам вводили біодобавку «Spirulina» (С) вранці й «Віта-мелатонін» ввечері. Змінений фотоперіод для щурів моделювався впродовж 3,5 місяців шляхом застосування електричного освітлення з використанням ламп розжарення потужністю 100 Вт. Рівень тестостерону (Т) та естрадіолу ( $E_2$ ) у плазмі крові щурів визначали імуноферментним методом. Імовірність відмінностей оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента при  $p < 0,05$ . **Результати.** Спостерігалася тенденція до зростання рівня Т та зменшення вмісту  $E_2$  в крові щурів групи 12/12 при самостійному введенні мелатоніну, що призводило до вірогідного зростання індексу Т/ $E_2$  на 25% ( $p < 0,05$ ). За умови сумісного введення М+С відмічено вірогідне підвищення рівня Т до контрольних величин та пропорційне зниження вмісту  $E_2$  в крові (на 23%,  $p < 0,05$ ). Відповідно, практично до нормальних значень підвищувалося співвідношення Т/ $E_2$  (до  $342,7 \pm 29,7$  проти  $386,8 \pm 36,7$  в контролі, що становило +54% від показників групи 12/12). У групі щурів 24/00 при введенні мелатоніну рівень Т зростав більш ніж на третину відносно групи патологічного контролю та не мав вірогідних відмінностей від значень у групі інтактних щурів, що знаходилися в умовах природного освітлення. Водночас естрогенемія в таких тварин зменшувалася в меншому ступені — на 25% від групи 24/00. При цілодобовому освітленні на тлі сумісного курсового введення М+С рівень Т у групі щурів 24/00+М+С зростав на 47% від патологічного контролю та практично не відрізнявся від показників інтактних щурів (відповідно  $31,8 \pm 0,9$  нмоль/л та  $33,0 \pm 0,6$  нмоль/л). Хоча рівень  $E_2$  в групі тварин, що підлягали цілодобовому освітленню, і знижувався на 31% від показників групи 24/00, однак був вищим за контрольні значення на 22%. Виходячи з цього, співвідношення Т/ $E_2$ , хоча і зростало більш ніж вдвічі, все ж не досягало показників

## Оригінальні дослідження

групи контролю ( $289,8 \pm 21,1$  і  $386,8 \pm 36,7$  відповідно,  $p < 0,05$ ). **Висновки.** 1. У самців щурів на фоні світлового навантаження виявлено глибокі зміни профілю статевих гормонів, які прогресують та поглиблюються зі зростанням часу освітлення. 2. Курсове введення мелатоніну сприяло вірогідному підвищенню рівня Т у самців, знижувало рівень  $E_2$ , що призводило до відповідного падіння співвідношення  $T/E_2$ , однак не призводило до повної нормалізації показників. 3. Показана висока ефективність використаної схеми курсового сумісного профілактичного застосування мелатоніну і спіруліни для превентивного зниження ризику репродуктивних розладів у самців щурів.

**Ключові слова:** світловий режим, тестостерон, естрадіол, мелатонін, спіруліна.

На сьогодні світлове забруднення (електричне освітлення в нічні години), яке стало суттєвою частиною сучасного стилю життя, несе ризики для здоров'я людей [1]. Зі штучним подовженням тривалості світлового дня, поряд з іншими чинниками, пов'язують появу «хвороб цивілізації», до яких, зокрема, належать і поліендокринопатії (цукровий діабет, метаболічний синдром, патологія щитоподібної та статевих залоз) [2]. Із високим ступенем ймовірності причинно-наслідкові відносини існують між порушенням природного світлового режиму, розбалансуванням ритму секреції мелатоніну і виникненням захворювань статевих залоз невизначеного генезу (ідіопатичні форми).

Безперечним є той факт, що вплив світла вночі призводить до пригнічення синтезу й секреції мелатоніну, збільшення синтезу й секреції пролактину, підвищення порогу чутливості гіпоталамуса до гальмування естрогенами, зниження репродуктивної функції у ссавців, зокрема індукування ановуляції та порушення сперматогенезу [3, 4]. Проте і до теперішнього часу, немає єдиної точки зору щодо характеру змін гормональної активності статевих залоз за умови пролонгованого світлового періоду [5, 6]. Однак, попри суперечність літературних даних, безумовним залишається факт позитивного впливу екзогенного та ендogenous мелатоніну на відновлення репродуктивної функції за умови світлового десинхронозу [3, 7].

Крім проблеми світлового забруднення, незбалансоване харчування є також одним із найважливіших чинників метаболічних розладів. При неадекватному харчуванні знижується імунітет і стійкість до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища,

порушується обмін речовин в організмі, що в підсумку призводить до розвитку різних захворювань, у тому числі й ендокринного генезу.

На сьогодні одним із джерел поповнення дефіциту основних поживних речовин є високоякісні біологічно активні добавки. Вони дозволяють враховувати фізіологічні потреби організму в різні періоди життя. Однією з таких добавок є синьо-зелена водорість *Spirulina platensis* [8]. Результати досліджень підтверджують унікальні лікувально-профілактичні властивості *Spirulina platensis*, зокрема, як адаптогену, при атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, цукровому діабеті та ін. [9-11].

Виходячи з вищевикладеного, проведено дослідження, що спрямоване на вивчення ефекту підсилення запобіжної та відновлювальної дії препарату мелатоніну на репродуктивну систему тварин, що знаходилися в умовах тривалого світлового навантаження, шляхом введення в раціон експериментальних щурів адаптогену природного походження — харчової добавки спіруліни.

**Мета роботи** — вивчення наслідків деструктивного впливу тривалої пролонгації режиму освітлення на гормональний профіль статевих гормонів та обґрунтування ефективності комбінованого введення мелатоніну і спіруліни для запобігання процесу дерегуляції репродуктивної функції та її відновлення в самців щурів.

### Матеріал і методи

Дослідження проведено на 140 статевозрілих самцях щурів популяції Wistar вихідною масою 120-140 г і кінцевою масою 280-320 г. Дослідження проведено в літньо-осінній період

(липень-жовтень) на тлі зменшення тривалості світлової доби. Щурів утримували в стандартних умовах віварію при природному та штучному освітленні.

За характером дії та інтенсивності освітлення на початку експерименту сформовано 7 груп по 20 особин:

- контрольна група К — тварини знаходилися в умовах природної зміни дня і ночі, світловий період зменшувався з 16 до 11 годин;
- група 12/12 — щури утримувалися при штучному освітленні впродовж 12 годин на добу (із 6-ї години ранку до 18-ї години вечора);
- група 24/00 — тварини утримувалися при цілодобовому штучному освітленні;
- група 12/12+М — на тлі зміненого світлового режиму щури отримували препарат «Віта-мелатонін» (М) ввечері;
- група 12/12+М+С — на тлі зміненого світлового режиму щурам вводили біодобавку «Spirulina» (С) вранці, а препарат «Віта-мелатонін» (М) ввечері;
- група 24/00+М — на тлі цілодобового освітлення тварини отримували препарат «Віта-мелатонін» ввечері;
- група 24/00+М+С — на тлі цілодобового освітлення тварини отримували біодобавку «Spirulina» та препарат «Віта-мелатонін» вранці.

Змінений фотоперіод для щурів моделювався впродовж 3,5 місяців шляхом застосування електричного освітлення з використанням ламп розжарення потужністю 100 Вт, які розміщувалися над клітками на відстані 0,5 м. Препарати у 2% розчині крохмалю вводили тваринам внутрішньошлунково за допомогою зонда. Спіруліну («Solgar», США) в дозі 100 мг/кг м. т. вводили щурам 1 раз на добу з 9-ї до 10-ї години натщесерце. Препарат «Віта-мелатонін» (АТ «Київський вітамінний завод», Україна) в дозі 0,15 мг/кг м. т. вводили тваринам 1 раз на добу з 19-ї до 20-ї години трьома курсами тривалістю по 1 міс. із тижневими перервами.

Рівень Т і  $E_2$  у плазмі крові щурів визначали імуноферментним методом за допомогою наборів «130202010M Testosterone» («Snibe Co., Ltd», Китай) і «Estradiol ELISA» («DRG», США) відповідно.

Експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводили відповідно до положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [12, 13].

Отримані дані обробляли методами параметричної та непараметричної статистики за допомогою програми «Excel 7» («Microsoft office», США). Перевірку на нормальний розподіл проводили з використанням критерію W Шапіро-Уїлка. Порівняння груп проводили: при нормальному розподілі ознак — із використанням критерію Стьюдента (t), при розподілі ознак, відмінних від нормального, — із використанням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Розходження вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Виявлено, що зміна режиму освітлення призводила до вірогідних змін профілю статевих гормонів, а саме, до зменшення рівня Т і збільшення  $E_2$  в плазмі крові самців пропорційно тривалості освітлення (**таблиця**).

Отримані дані свідчать не тільки про стимуляцію процесу біосинтезу  $E_2$  в статевих залозах самців щурів із гіпопінеалізмом, викликаним тривалою дією світла [5], а й ймовірним підсиленням конверсії андрогенів, зокрема Т, в естрогени в периферичних тканинах під впливом глюкокортикоїдів [14, 15]. Внаслідок цього механізму (крім зниження секреції Т в яєчках тварин) може бути, частково обумовлене, значуще його зниження в крові самців щурів на тлі тривалого освітлення. Відповідно в самців, які зазнали впливу зміни режиму освітлення, співвідношення Т/ $E_2$  значимо зменшувалося порівняно з контрольною групою (див. таблицю).

Слід зазначити, що вірогідне падіння рівня Т на 23,4% ( $p < 0,05$ ), зростання концентрації  $E_2$  на 24,3% ( $p < 0,05$ ) та зменшення співвідношення Т/ $E_2$  на 40% ( $p < 0,05$ ) спостерігалося в групі самців 24/00 порівняно з групою 12/12. Тобто, виразність виявлених гормональних змін, що розвивалися на тлі гіпопінеалізму, що прогресує, безпосередньо пов'язана з тривалістю світлового навантаження, а вірогідне падіння співвідношення

## Оригінальні дослідження

**Таблиця.** Концентрація Т, E<sub>2</sub> та співвідношення Т/E<sub>2</sub> в самців щурів в умовах природного та штучно подовженого фотоперіоду (M±m, n=20)

**Table.** The concentration of testosterone (T), estradiol (E<sub>2</sub>) and the T/E<sub>2</sub> ratio in the in male rats under conditions of natural and artificially extended photoperiod (M±m, n=20)

Групи Groups	Показники Т Indicators	Т (нмоль/л) T, nmol/l	E <sub>2</sub> (нмоль/л) E <sub>2</sub> , nmol/l	Співвідношення Т/E <sub>2</sub> T/E <sub>2</sub> ratio
К 12/12	M ±m	33,0±0,6	0,09±0,01	386,8±26,7
	M ±m	28,0±0,7	0,13±0,01	221,9±15,7
	p <sub>к-12/12</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
	% <sub>к-12/12</sub>	-15	+44	-43
12/12+М	M ±m	30,60±2,15	0,11±0,02	278,1±18,4
	p <sub>к-12/12+М</sub>	-	-	<0,05
	p <sub>12/12-12/12+М</sub>	-	-	<0,05
	% <sub>12/12-12/12+М</sub>	+9	-15	+25
12/12+ +М+С	M ±m	34,2±0,4	0,10±0,01	342,7±29,7
	p <sub>к-12/12+М+С</sub>	-	-	-
	p <sub>12/12-12/12+М+С</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
	% <sub>12/12-12/12+М+С</sub>	+22	-23	+54
24/00	M ±m	21,5±0,7	0,16±0,01	135,1±9,2
	p <sub>к-24/00</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
	% <sub>к-24/00</sub>	-36	+78	-65
24/00+М	M ±m	28,8±1,8	0,12±0,05	240,0±19,8
	p <sub>к-24/24;</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
	p <sub>24/00-24/00+М</sub>	<0,05	-	<0,05
	% <sub>24/00-24/00+М</sub>	+34	-25	+77
24/00+ +М+С	M ±m	31,8±0,9	0,11±0,02	289,8±21,1
	p <sub>к-24/00+М+С</sub>	-	-	-
	p <sub>24/24-24/24+М+С</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
	% <sub>24/24-24/24+М+С</sub>	+47	-31	+114

T/E<sub>2</sub> значною мірою відбувалося внаслідок фотозалежного процесу естрогенізації [5], яка розвивалася в самців більшою мірою порівняно зі зниженням рівня Т.

Загалом, пригнічення тестостерон-продуруючої активності сім'яників у самців, які утримувалися при зміні фотоперіоду, імовірно, лежить в основі зниження співвідношення Т/E<sub>2</sub>, та може спровокувати в них передчасне старіння статевої функції та зниження репродуктивного потенціалу [16].

Самостійне введення мелатоніну самцям призводило до значущої зміни балансу статевих гормонів у бік нормалізації. Спостерігалася тенденція до зростання рівня Т та зменшення вмісту E<sub>2</sub> в крові щурів групи 12/12, що призводило до вірогідного зростання співвідношення Т/E<sub>2</sub> на 25% (p<0,05). Тобто показаний протективний ефект зростання в крові концентрації мелатоніну на зниження ступеня естрогенізації тварин цієї групи.

Сумісне введення М+С показало кращі результати. У щурів за цих умов відмічено вірогідне підвищення рівня Т до контрольних величин і пропорційне зниження вмісту E<sub>2</sub> в крові (на 23%, p<0,05). Відповідно практично до нормальних значень підвищувалося співвідношення Т/E<sub>2</sub> (до 342,7±29,7 проти 386,8±36,7 у контролі), що становило + 54% від показників групи 12/12 (див. таблицю).

У групі щурів 24/00 введення мелатоніну також запобігало розвитку гіпотестостеронемії ще більшою мірою, ніж при 12-годинному освітленні. Рівень Т зростав більш ніж на третину відносно групи патологічного контролю та не мав вірогідних відмінностей від значень у групі інтактних щурів, що знаходилися в умовах природного освітлення. Водночас естрогенемія в таких тварин зменшувалася в меншому ступені – на 25% від групи 24/00. Внаслідок такого дисбалансу під самостійною дією мелатоніну не відбувалося відновлення співвідношення Т/E<sub>2</sub>: хоча цей показник і зростав на 75% від величини в групі 24/00, він не досягав контрольних значень (240,0±19,8 відносно 386,8±36,7 у контролі, p<0,05).

При цілодобовому освітленні, на тлі більш значного дисбалансу статевих гормонів сумісне курсове введення М+С проявляло більш виразний протективний ефект. Рівень Т у групі щурів 24/00+М+С зростав на 47% від патологічного контролю та практично не відрізнявся від показників інтактних щурів (31,8±0,9 нмоль/л та 33,0±0,6 нмоль/л відповідно) (див. таблицю). Однак рівень E<sub>2</sub> в цій групі тварин, що

підлягали цілодобовому освітленню, хоча і знижувався на 31% від показників групи 24/00, однак був вищим за контрольні значення на 22%. Виходячи з цього, співвідношення T/E<sub>2</sub>, хоча і зростало більш ніж вдвічі, все ж не досягало показників групи контролю (289,8±21,1 та 386,8±36,7 відповідно, p<0,05).

Таким чином, можна припустити, що додаткове застосування біодобавки спіруліни підсилювало протективну й антиоксидантну дію мелатоніну, що призводило до явища синергізму. Це, своєю чергою, в умовах світлового десинхронозу, забезпечило поліпшення стану репродуктивної системи самців щурів, імовірно, внаслідок відновлення добових ритмів гормональної активності.

## Висновки

1. У самців щурів на фоні світлового навантаження виявлено глибокі зміни профілю статевих гормонів, які прогресують та поглиблюються зі зростанням часу освітлення. Вірогідне зниження рівня T та зростання концентрації E<sub>2</sub> в плазмі крові самців, особливо при цілодобовому освітленні, значною мірою пов'язано зі зменшенням рівня мелатоніну.
2. Курсове введення мелатоніну сприяло вірогідному підвищенню рівня T у самців, знижувало рівень E<sub>2</sub>, що призводило до відповідного падіння індексу співвідношення T/E<sub>2</sub>, однак не доводило до повної нормалізації проаналізованих показників.
3. Показана висока ефективність використаної схеми курсового сумісного профілактичного застосування мелатоніну і спіруліни для превентивного зниження ризику репродуктивних розладів у самців щурів. Однак, на відміну від біосинтезу андрогена, який практично відновлювався до контрольних значень, периферичне перетворення андрогенів в естрогени більш важко піддавалося повноцінній корекції застосованими засобами.

## Список використаної літератури

1. Kyba CCM, Kuester T, Sánchez de Miguel A, Baugh K, Jechow A, Höllker F, et al. Artificially lit surface of Earth at night increasing in radiance and extent. *Sci Adv*. 2017 Nov 22;3(11): e1701528.
2. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017 Mar 15;173:94-106.
3. Jain P, Jain M, Haldar C, Singh TB, Jain S. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Oct;6(4):253-8.
4. Hsieh CY, Hung CH, Lee YH, Wu ST, Hu CJ. Effects of light-dark cycle on hippocampal iNOS expression and CREB activation in rats. *Chin J Physiol*. 2015 Feb 28;58(1):19-26.
5. Пішак ВП. Фотоперіодизм і функціонування репродуктивної системи у ссавців і людини. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;(2):77-80 Pishak VP. Photoperiodism and function of the reproductive system in mammals and human. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2013;(2):77-80. Ukrainian).
6. Pévet P. Melatonin and biological rhythms. *Biol Signals Recept*. 2000 May-Aug;9(3-4):203-12.
7. Prata Lima MF, Baracat EC, Simões MJ. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Jul;37(7):987-95.
8. Finamore A, Palmery M, Bensehaila S, Peluso I. Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly Spirulina. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3247528.
9. Nawrocka D, Kornicka K, Śmieszek A, Marycz K. Spirulina platensis improves mitochondrial function impaired by elevated oxidative stress in adipose-derived mesenchymal stromal cells (ASCs) and intestinal epithelial cells (IECs), and enhances insulin sensitivity in equine metabolic syndrome (EMS) horses. *Mar Drugs*. 2017 Aug 3;15(8):237.
10. Ngo-Matip ME, Pieme CA, Azabji-Kenfack M, Moukette BM, Korosky E, Stefanini P, et al. Impact of daily supplementation of Spirulina platensis on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial. *Nutr J*. 2015 Jul 21;14:70.
11. Lee J, Park A, Kim MJ, Lim HJ, Rha YA, Kang HG. Spirulina Extract Enhanced a Protective Effect in Type 1 Diabetes by Anti-Apoptosis and Anti-ROS Production. *Nutrients*. 2017 Dec 15;9(12):1363.
12. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Ендокринологія. 2003;8(1):142-5 (Reznikov OG. General ethical principles of animal experiments. The first national congress on bioethics. *Endokrynolohiia*. 2003;8(1):142-5. Ukrainian).
13. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, № 3447-IV. 2006. URL: [Інтернет]. Доступно: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>. (The Law of Ukraine «On the capture of creatures from zhorstoky povodzhennya» dated 21.02.2006, No. 3447-IV. 2006. URL: [Internet]. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>. Ukrainian).
14. Gonçalves D, Saraiva J, Teles M, Teodósio R, Canário AV, Oliveira RF. Brain aromatase mRNA expression in two populations of the peacock blenny *Salaria pavo* with divergent mating systems. *Horm Behav*. 2010 Feb;57(2):155-61.
15. Pierce BN, Clarke IJ, Turner AI, Rivalland ET, Tilbrook AJ. Cortisol disrupts the ability of estradiol-17beta to induce the LH surge in ovariectomized ewes. *Domest Anim Endocrinol*. 2009 May;36(4):202-8.
16. Lonstein JS, Linning-Duffy K, Yan L. Low Daytime Light Intensity Disrupts Male Copulatory Behavior, and Upregulates Medial Preoptic Area Steroid Hormone and Dopamine Receptor Expression, in a Diurnal Rodent Model of Seasonal Affective Disorder. *Front Behav Neurosci*. 2019 Apr 12;13:72.

## Коррекция профиля половых гормонов самцов крыс в условиях изменения светового режима

А.В. Мамотенко, Т.Е. Комисова

Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды

**Резюме.** Проведено исследование по изучению эффекта усиления предупредительного и восстановительного действия препарата мелатонина на репродуктивную систему экспериментальных жи-

## Оригінальні дослідження

вотных, находившихся в условиях длительной световой нагрузки, за счет введения в рацион питания крыс адаптогена естественного происхождения — пищевой добавки спирулины. **Цель работы** — изучение последствий деструктивного влияния длительной пролонгации режима освещения на гормональный профиль половых гормонов и обоснование эффективности комбинированного введения мелатонина и спирулины для предотвращения процесса дерегуляции репродуктивной функции и ее восстановления у самцов крыс. **Материал и методы.** Исследование проведено на 140 половозрелых самцах крыс популяции Wistar в летне-осенний период на фоне уменьшения продолжительности светового дня (июль-октябрь). По характеру действия и интенсивности освещения было сформировано 7 групп по 20 особей: контрольная группа К — животные находились в условиях естественной смены дня и ночи; группа 12/12 — крысы содержались при искусственном освещении в течение 12 часов в сутки; группа 24/00 — животные содержались при круглосуточном искусственном освещении; группы 12/12+М и 24/00+М — на фоне измененного светового режима крысы получали препарат «Вита-мелатонин» (М) вечером; группы 12/12+М+С и 24/00+М+С — на фоне измененного светового режима крысам вводили биодобавку «Spirulina» (С) утром и «Вита-мелатонин» вечером. Измененный фотопериод для крыс моделировался в течение 3,5 месяцев путем применения электрического освещения с использованием ламп накаливания мощностью 100 Вт. Уровень тестостерона (Т) и эстрадиола ( $E_2$ ) в плазме крови крыс определяли иммуноферментным методом. Вероятность различий оценивали с помощью критерия t-Стьюдента при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Наблюдалась тенденция к росту уровня Т и уменьшение содержания  $E_2$  в крови крыс группы 12/12 при самостоятельном введении мелатонина, что привело к достоверному увеличению индекса Т/ $E_2$  на 25% ( $p < 0,05$ ). В условиях совместного введения М+С отмечено достоверное повышение уровня Т до контрольных величин и пропорциональное снижение содержания эстрадиола в крови (на 23%,  $p < 0,05$ ). Соответственно, практически до нормальных значений повысилось соотношение Т/ $E_2$  (до  $342,7 \pm 29,7$  против  $386,8 \pm 36,7$  в контроле, что составляло +54% от показателей группы 12/12). В группе крыс 24/00 при введении мелатонина уровень Т повысился более чем на треть относительно группы патологического контроля и не имел достоверных отличий от значений в группе интактных крыс, находившихся в условиях естественного освещения. В то же время, эстрогенемия у таких животных уменьшилась в меньшей степени — на 25% от группы 24/00. При круглосуточном освещении на фоне совместного курсового введения М+С уровень Т в группе 24/00+М+С повысился на 47% от патологического контроля и практически не отличался от показателей интактных крыс (соответственно  $31,8 \pm 0,9$  нмоль/л и  $33,0 \pm 0,6$  нмоль/л). Хотя уровень эстрадиола в группе животных, подлежащих круглосуточному освещению, и снижался на 31% от показателей группы 24/00, однако был выше контрольных значений на 22%. Исходя из этого, соотношение Т/ $E_2$ , хотя и увеличилось более чем вдвое, все же не достигло показателей группы контроля ( $289,8 \pm 21,1$  и  $386,8 \pm 36,7$  со-

ответственно,  $p < 0,05$ ). **Выводы.** 1. У самцов крыс на фоне световой нагрузки выявлены глубокие изменения профиля половых гормонов, которые прогрессируют и усугубляются с ростом времени освещения. 2. Курсовое введение мелатонина способствовало достоверному повышению уровня Т у самцов, снижало уровень эстрадиола, что привело к соответствующему падению соотношения Т/ $E_2$ , однако не приводило к полной нормализации показателей. 3. Показана высокая эффективность использованной схемы курсового совместного профилактического применения мелатонина и спирулины для превентивного снижения риска репродуктивных расстройств у самцов крыс.

**Ключевые слова:** световой режим, тестостерон, эстрадиол, мелатонин, спирулина.

## Correction of the profile of sex hormones in male rats under conditions of changing the light regime

A.V. Mamotenko, T.Ye. Komisova

H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University

**Abstract.** A study is aimed to determine the effect of enhancing the preventive and restorative effects of the drug melatonin on reproductive system of experimental animals, which have been exposed to prolonged light exposure, due to the introduction of adaptogen (natural origin — food supplement spirulina) into their diet. **The aim** of the study is to establish the destructive influence of the long-term prolongation of the lighting regime on the hormonal profile of sex hormones and justification of efficiency of combined melatonin and spirulina administration for preventing the process of dysregulation of reproductive function and its recovery in male rats. **Materials and methods.** The study has been performed on 140 adult male Wistar rats in summer and autumn periods, against the background of reducing the duration of been daylight (July-October). At the beginning of the experiment, 7 groups of 20 rats were formed according to the nature of light effect and intensity: control group K — the animals have been in a natural change of day and night; group 12/12 — rats have been kept under artificial lighting for 12 hours a day; group 24/00 — animals have been kept in round-the-clock artificial lighting; groups 12/12+M and 24/00+M — rats, which, against the background of altered light regime, have received the drug «Vita-melatonin» (M) in the evening; groups 12/12+M+C and 24/00+M+C — rats, which, against the background of changed light regime, have been injected a bioadditive «Spirulina» (C) in the morning, and «Vita-melatonin» — in the evening. The modified photoperiod for rats was simulated for 3.5 months using electric lighting with **100-watt incandescent bulbs**. The concentration of testosterone (T) and estradiol ( $E_2$ ) in the blood plasma of rats was determined by immunoenzyme method. Likelihood of differences was evaluated by using the Student's t-test at  $p < 0.05$ . **Results.** There has been a tendency to increase the testosterone level and decrease the estradiol content in the blood of rats from group 12/12 with administration of melatonin only one, which led to a significant increase in the Т/ $E_2$  index by 25% ( $p < 0.05$ ). Under the conditions of co-administration of М+С a probable increase in testosterone level

to control values and a proportional decrease in blood estradiol (by 23%,  $p < 0.05$ ) were noted. In accordance with almost normal values, the ratio of  $T/E_2$  increased (to  $342.7 \pm 29.7$  versus  $386.8 \pm 36.7$  in the control, which was +54% of the indicators of group 12/12). In the group of rats 24/00 with the administration of melatonin, testosterone level increased by more than a third relative to the group of pathological control and had no significant differences from the values in the group of intact rats exposed to natural light. At the same time, estrogenemia in such animals decreased to a lesser extent — by 25% from group 24/00. In round-the-clock lighting, against the background of a complex course of M+C testosterone levels in group of rats 24/00+M+C increased by 47% from pathological control and practically did not differ from indicators of intact rats ( $31.8 \pm 0.9$  nmol/l and  $33.0 \pm 0.6$  nmol/l, respectively). Although the level of  $E_2$  in the group of animals which were subjected to round-the-clock lighting, decreased by 31% from values of group 24/00, however, it was higher than the control values by 22%. Based on this, the  $T/E_2$  ratio, although it grew more than twice, still not reached the values of the control group ( $289.8 \pm 21.1$  and  $386.8 \pm 36.7$ , respectively,  $p < 0.05$ ). **Conclusions.** 1. Profound changes in the profile of sex hormones, which progress and deepen with increasing light time were revealed in male rats against the background of light load. 2. Course administration of melatonin contributed to a significant increase in testosterone level in male rats, reduced the estradiol level, which led to a corresponding drop in the  $T/E_2$  ratio, but did not lead to complete normalization of the analyzed indicators. 3. The high efficiency of the used scheme of course compatible prophylactic use of melatonin in combination with spirulina for preventive decrease in the risk of reproductive disorders in male rats was shown.

**Keywords:** melatonin, spirulina, altered photoperiod, testosterone, estradiol.

**Для цитування:** Мамотенко АВ, Комісова ТЄ. Корекція профілю статевих гормонів самців щурів за умови зміни світлового режиму. *Ендокринологія.* 2021;26(2):145-151. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.145.

**Адреса для листування:** Мамотенко Алла Віталіївна; allamamotenko@gmail.com; Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди; провулок Фанінський, 3, Харків, 61000, Україна.

**Відомості про авторів:** Мамотенко Алла Віталіївна, старший викладач кафедри анатомії й фізіології людини ім. д-ра мед. наук, проф. Я.Р. Синельникова, ORCID: 0000-0001-6101-9723; Комісова Тетяна Євгенівна, канд. біол. наук, доцент кафедри анатомії й фізіології людини ім. д-ра мед. наук, проф. Я.Р. Синельникова, ORCID: 0000-0003-3959-8575.

**Особистий внесок:** А.В. Мамотенко — аналіз літературних джерел, набір і обчислювання матеріалу, аналіз результатів, написання тексту і переклад резюме; Т.Є. Комісова — визначення напрямку дослідження, консультація під час виконання дослідження та редагування статті.

**Фінансування:** дослідження виконано в рамках наукової теми, прийнятої рішенням вченої ради Харківського національного педагогічного університету ім. Г.С. Сковороди «Вплив факторів середовища на організм в онтогенезі» (№ держреєстрації 0187.0228336) при бюджетному фінансуванні.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 12.05.2021 р.; перероблена 17.05.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Мамотенко АВ, Комісова ТЄ. Корекція профіля половых гормонов самцов крыс в условиях изменения светового режима. *Эндокринология.* 2021;26 (2):145-151. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.145.

**Адрес для переписки:** Мамотенко Алла Витальевна; allamamotenko@gmail.com; Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды, переулок Фанинский, 3, Харьков, 61000, Украина.

**Сведения об авторах:** Мамотенко Алла Витальевна, старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии человека им. д-ра мед. наук, проф. Я.Р. Синельникова, ORCID: 0000-0001-6101-9723; Комісова Тетяна Євгенівна, канд. біол. наук, доцент кафедри анатомії й фізіології людини ім. д-ра мед. наук, проф. Я.Р. Синельникова, ORCID: 0000-0003-3959-8575.

**Личный вклад:** А.В. Мамотенко — анализ литературных источников, набор и вычисление материала, анализ результатов, написание текста и перевод резюме; Т.Є. Комісова — определение направления исследования, консультация при выполнении исследования и редактирование статьи.

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках научной темы, принятой решением ученого совета Харьковского национального педагогического университета им. Г.С. Сковороды «Влияние факторов среды на организм в онтогенезе» (№ госрегистрации 0187.0228336) при бюджетном финансировании.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 12.05.2021 г.; переработана 17.05.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

**For citation:** Mamotenko AV, Komisova TY. Correction of the profile of sex hormones in male rats under conditions changing the light regime. *Endokrynologia.* 2021;26(2):145-151. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.145.

**Correspondence address:** Mamotenko Alla Vitalievna; allamamotenko@gmail.com; H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University; Fanyinsky Lane, 3, Kharkiv, 61000, Ukraine.

**Information about the authors:** Mamotenko Alla Vitalievna, Senior Lecturer of Department of Human Anatomy and Physiology named after MD, prof. Ya.R. Sinelnikova, ORCID: 0000-0001-6101-9723; Komisova Tetyana Yevhenivna, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of Department of Human Anatomy and Physiology, MD, prof. Ya.R. Sinelnikov, ORCID: 0000-0003-3959-8575.

**Authors' contributions:** A.V. Mamotenko — analysis of literary sources, selection and calculation of material, analysis of results, writing the text and editing the article; T.Y. Komisova — determining the design of the study, consultation during the study and editing the article.

**Funding:** the study was performed within the scientific theme adopted by the Academic Council of H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University «Influence of environmental factors on the organism in ontogenesis» (№ state registration 0187.0228336) with budget funding.

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

**The article:** received 12 May 2021; revised 17 May 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

# Психобіотики як перспективні засоби для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті

О.В. Зінич,  
В.В. Корпачев,  
В.В. Ховака

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

**Резюме.** Розвиток цукрового діабету (ЦД) пов'язаний із такими ускладненнями, як депресія, тривожність, зниження когнітивності. Актуальною проблемою є пошук засобів, які дозволять поліпшити психосоматичний стан пацієнтів. Останнім часом дослідники в багатьох країнах світу стали вивчати пробіотики як засоби, здатні впливати на функціонування мозку. Такі пробіотики отримали назву психобіотиків — живих бактерій, здатних впливати на функції мозку і покращувати психофізіологічний стан шляхом взаємодії з кишковою мікробіотою. Ряд дослідників включають до психобіотиків і пребіотики, які сприяють збільшенню кількості корисних кишкових бактерій. Кишкова мікробіота охоплює всі мікроорганізми, які населяють простір від порожнини рота до прямої кишки. Вона слугує фундаментальною складовою кишково-мозкової вісі — біспрямованої системи, за допомогою якої мозок модулює функції шлунково-кишкового тракту. Кишкова мікробіота виконує важливу роль у формуванні гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі, яка бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів. Її стимуляція супроводжується підвищеною продукцією глюкокортикоїдів, зокрема, кортизолу і кортикостерону, відомих як маркерів стресу. Концентрації глюкокортикоїдів, що циркулюють, зростають у відповідь на психічний та фізичний стрес. Вони також посилюють відчуття загрози і пригнічують настрій, знижують пам'ять та інші когнітивні функції. Психобіотики виявляють анксиолітичний та антидепресивний ефекти, які характеризуються позитивними змінами в емоційній та когнітивній сферах. Виявилось, що психобіотики впливають на патогенетичні ланки стресорної реакції, які залучені до формування негативних психосоматичних ускладнень при ЦД. Отримані обнадійливі результати експериментальних та клінічних досліджень психобіотиків, які свідчать про перспективність їх використання в лікуванні пацієнтів із ЦД та ожирінням, а також в антиейджингових програмах. Перспективним є подальше дослідження застосування психобіотиків у лікуванні психосоматичних порушень при ЦД.

**Ключові слова:** пробіотики, психобіотики, цукровий діабет, депресія, тривожність, когнітивність.

Захворювання на ЦД супроводжується негативними психосоматичними проявами, такими як депресія, тривожність, зниження когнітивних функцій [1, 2]. Через це значний інтерес

становить пошук засобів, які дозволяють їх лікувати. Перспективним виглядає застосування як таких препаратів психобіотиків.

Психобіотики — живі бактерії (пробіотики), здатні впливати на функції мозку і покращувати

психофізіологічний стан шляхом взаємодії з кишковою мікробіотою [3]. Вони виявляють анксиолітичний та антидепресивний ефекти, які характеризуються позитивними змінами в емоційній, когнітивній та нервовій сферах. Низка дослідників включають до психобіотиків і пребіотики, які сприяють збільшенню кількості корисних кишкових бактерій [4].

Кишкова мікробіота охоплює усі мікроорганізми, які населяють простір від порожнини рота до прямої кишки. Вона слугує фундаментальною складовою кишково-мозкової вісі (КМВ) — біспрямованої системи, за допомогою якої мозок модулює функції шлунково-кишкового тракту [5].

Кишкова мікробіота виконує важливу роль у формуванні гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової вісі (ГГНВ), яка бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів, зокрема, електрофізіологічної активності ентеральної нервової системи. Остання являє собою підсистему нервової системи, структурно залучену в усі відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яка регулює усі його функції: моторику, секрецію, кровообіг та ендокринну активність [6-9]. Стимуляція ГГНВ супроводжується підвищеною продукцією глюкокортикоїдів, зокрема, кортизолу і кортикостерону, відомих як маркери стресу. Концентрації глюкокортикоїдів, що циркулюють, зростають у відповідь на психічний та фізичний стрес. Збільшення їх секреції порушує метаболізм глюкози. Вони також посилюють відчуття загрози й пригнічують настрій, знижують пам'ять та інші когнітивні функції. У людей усі ці прояви обумовлені дією кортизолу. Через те, що глюкокортикоїди підвищують готовність організму до зустрічі з небезпекою чи невизначеністю, дерегуляція активності ГГНВ і підвищення рівнів глюкокортикоїдів, що циркулюють, супроводжується відчуттям тривоги та депресією [4].

Основну масу мікробіоти складають комменсальні кишкові бактерії, чи комменсали, які співіснують у симбіотичній єдності з організмом. Комменсали включають 1000 різних видів (species) і 7000 штамів (strains). Головними резидентами мікробної спільноти є анаероби, представлені *Firmicutes* і *Bacteroidetes* (близько 75%), до яких долучаються менші бактеріальні групи: *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* й *Verrucomicrobia*. Крім бактерій,

у ШКТ мешкають малі спільноти археїв, грибів, найпростіших та вірусів [4]. До групи бактерій-пробіотиків, відносять родини грампозитивних *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, які виявляють корисний вплив на здоров'я людини [10, 11]. Загальна кількість мікроорганізмів, які населяють різні відділи людського тіла, складає  $1 \times 10^{14}$ . 75-78% усієї мікрофлори населяє ШКТ, досягаючи найбільшої щільності в товстій кишці та складаючи біля 50% її вмісту [12].

Сукупність генів мікробіоти — мікробіом — перевищує кількість генів людини в кілька сотень разів [13]. Існує погляд, що поєднання усіх мікроорганізмів і макроорганізму формує «суперорганізм» [5, 12].

Взаємозв'язок між травною та нервовою системами вивчався І.П. Павловим [5]. Роль першовідкривача загальних позитивних ефектів застосування продуктів, які містили представників нормальної мікрофлори, належить І.І. Мечникову [14, 15]. Саме він у 1907 р. припустив, що застосування *Lactobacillus delbrueckii subsq. Bulgaris* здатне загальмувати старіння. Інтерес психіатрів до шлунково-кишкового дискомфорту активувався після того, як було відзначено існування кореляції між частотою закріпів і депресією [16], на взаємозв'язок яких звертав увагу ще Гіппократ [5, 16]. Відзначено, що кишкові інфекції і хронічні запальні захворювання супроводжуються тривожними, депресивними та когнітивними порушеннями в 60% пацієнтів [16, 17]. Перше припущення щодо можливості використання представників нормальної мікрофлори в терапії депресивних розладів зроблено в 1923 р. лікарем Джорджем Поттером Філіпсом, який відзначав покращення настрою в пацієнтів із меланхолією після курсу лікування живими кисломолочними бактеріями [14, 15].

Доклінічні дослідження пробіотиків-психобіотиків проводили на експериментальних моделях (щури, миші) в умовах індукції стресу і тестування реакцій поведінки для оцінки показників тривоги й депресії. Досліджували їх вплив на емоційні та когнітивні процеси.

Встановлено, що експериментальний стрес викликав неадекватну активацію ГГНВ у гнотобіотичних мишей, яка супроводжувалась збільшенням продукції адренкортикотропного гормону (АКТГ) і кортикостерону. Стан ГГНО повертався до норми після

## Огляди

комбінованої колонізації ШКТ цих мишей мікробіотою, отриманою від SPF-мишей, та введенням *Bifidobacterium infantis* [18].

Встановлено, що стрес раннього віку, викликаний відлученням щурят від матері, супроводжувався зниженням працездатності при форсованому плаванні, розвитком системного запалення (підвищення рівня IL-6 у крові), зменшенням вмісту норадреналіну в головному мозку і підвищенням концентрації mRNA кортикотропінвизивляючого фактора в міндалевидному тілі головного мозку. Введення щурам психобіотика *B. infantis* із кормом супроводжувалось нормалізацією всіх досліджуваних показників, порівняно з дією антидепресанта циталопрама (селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну) [19].

Щури, які отримували психобіотик *L. rhamnosus JB-1*, демонстрували значне зниження депресії і тривожності в тестах із форсованим плаванням і вирішенням завдань у лабіринті. У цих тварин знижувався рівень кортикостероїдів [20].

В експериментах зі здоровими мишами лінії BALB/c, які отримували психобіотик *Mycobacterium vaccae*, продемонстровано, що він сприяв кращому подоланню тваринами лабіринту і зниженню в них тривожності [21].

Ефекти психобіотиків вивчали в стресовій ситуації, модельованій шляхом тривалого знеухомлення на щурах лінії Sprague–Dawley. Тварини отримували психобіотик *L. helveticus NS8*, циталопрам чи плацебо. Щури, яким вводили психобіотик, продемонстрували суттєво нижчу тривожність і кращу пам'ять. Рівні кортикостерону та АКТГ в їх крові були суттєво нижчі. Ефекти цього психобіотика та антидепресанта циталопрама були однонаправленими і порівнянними [22].

Бактерії *L. helveticus NS8* здатні зменшувати прояви симптомів тривоги й поліпшувати когнітивні функції в щурів лінії Sprague–Dawley в експериментальній моделі гіпераммоніємії, яка супроводжувалась печінковою енцефалопатією. Введення цього психобіотика приводило до зниження виразності симптомів тривогоподібної реакції, покращенню когнітивних функцій, оцінених за допомогою тесту водного лабіринту [23].

Психобіотик *L. Lactobacillus pentosus var. plantarum C29* знижував прояви депресії в щурів

лінії Фішер, а також покращував у них когнітивні функції [24].

Крім пробіотиків, позитивні психобіотичні ефекти викликали і пребіотики. Пребіотики, являють собою сполуки, які при їх ферментації в кишківнику викликають специфічні зміни в складі мікробіоти чи її активності [25]. Пребіотики підтримують ріст ендогенних бактерій-комменсалів. Найбільшу активність у цих процесах мають фруктани та олігосахариди. Вони слугують субстратним джерелом харчування для *Bifidobacteria* та *Lactobacilli*, одночасно стимулюючи їх активність та заселення кишківника [4].

Щурам лінії Sprague–Dawley вводили пребіотики галактоолігосахарид (GOS (B-GOS)) та фруктоолігосахарид (FOS). Пребіотики підвищували експресію мозкового нейротрофічного фактора (МНТФ, brain-derived neurotrophic factor, BDNF) у гіпокампі і експресію mRNA МНТФ у зубчатій звивині головного мозку. Одночасно в гіпокампі підвищувалась експресія субодиниць рецептора N-метил-D-аспартата. Ці рецептори відіграють суттєву роль в оптимізації пам'яті [26]. Подібні ефекти пребіотиків зберігались протягом тривалого часу [27, 28]. МНТФ виконує важливу роль у процесах навчання і запам'ятовування, включаючи просторове навчання, розпізнавання об'єктів, зниження відчуття страху [29, 30]. Концентрація МНТФ зменшується при тривозі і депресії [31].

Ефекти психобіотиків, встановлені в експериментах на тваринах, підтвердилися результатами клінічних досліджень. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні на здорових добровольцях, які приймали комбінацію психобіотиків (*L. helveticus R0052* у *B. longum*) чи плацебо, учасники з групи психобіотиків відзначали значне зменшення негативної емоційності та дистресу. У них також знижувався вміст кортизолу в добовій сечі [32].

У рандомізованому дослідженні на здорових добровольцях, які приймали комбінацію психобіотиків (*B. bifidum W23*, *B. lactis W52*, *L. acidophilus W37*, *L. brevis W63*, *L. casei W56*, *L. salivarius W24*, *L. lactis W19* та *W58*) протягом 4 тижнів, встановлено зниження негативної психосоматики та покращення когнітивності порівняно з групою плацебо [33].

У плацебо контрольованому дослідженні психобіотика *L. casei Shirota* встановлено, що він

знижував рівень кортизола в студентів у день здачі екзаменів [34]. Приймання цього психобіотики здатне зменшувати виразність симптомів тривоги в пацієнтів із синдромом хронічної втоми [14]. Було досліджено позитивний вплив вищезгаданого психобіотики на емоційний стан 124 здорових добровольців, які його отримували протягом 20 днів, і опитувались за анкетною POMS (Profiles of Mood States) [16].

Встановлено зниження тривожності (оцінюваної за шкалою Гамільтона) у пацієнтів, які перенесли ларінгектомію і приймали психобіотик *Cl. butyricum* [35].

Психобіотична композиція, яка містила *L. Helveticus R0052* та *Bifidobacterium longum R0175*, знижувала вміст кортизолу в сечі, а також вираженість тривоги і депресії, сприяла підвищенню кількості балів за шкалою вирішення проблем при обранні копінг-стратегії в здорових добровольців [36].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів із депресією, які отримували психобіотичну композицію з *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei* та *Bifidobacterium bifidum*, встановлено зменшення виразності депресії, оціненої за шкалою Бека. У цих пацієнтів також було відзначено зниження інсулінемії [37].

Приймання здоровими добровольцями пребіотики В-GOS супроводжувалось зниженням рівня кортизолу в момент пробудження, а також проявів тривоги і депресії [38-40].

Встановлені різні механізми впливу психобіотиків на негативну психосоматику:

- 1) Сприяють зниженню активації ГГНВ, зокрема, знижують і нормалізують рівень кортизолу [5];
- 2) Здатні пригнічувати неспецифічне запалення, беруть участь в антиоксидантному захисті організму, стимулюють виділення МНТФ, залученого в процеси росту і розвитку нейронів і патогенез тривоги та депресії [41-43];
- 3) Впливають на метаболізм таких нейротрансмітерів, як гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), дофамін, адреналін, норадреналін, серотонін і мелатонін [44].

Нейротрансмітери відіграють важливу роль у реалізації ефектів психобіотиків.

ГАМК синтезується ГАМК-ергічними нейронами центральної нервової системи. Це

гальмівний медіатор, зв'язування якого зі специфічними рецепторами приводить до зупинки нервового імпульсу. ГАМК виконує імуномодульну та гіпотензивну функції, стимулює синтез інсуліну. Дисбаланс ГАМК-ергічної системи мозку грає важливу роль у патогенезі тривоги і депресії [43, 45]. Здатність до синтезу ГАМК виявлено в багатьох бактерій, виділених із кишківника людини [46]. Знайдені штами здатні продукувати ГАМК у значних кількостях [47]. Крім того, у бактерій родини *L. rhamnosus* була виявлена здатність підвищувати експресію ГАМК-рецепторів у мозку [23].

Катехоламіни — дофамін, адреналін і норадреналін — синтезуються з L-тирозину в різних відділах мозку, наднирниках, деяких симпатичних нервових волокнах. В організмі людини адреналін і норадреналін є нейротрансмітерами та гормонами, які відповідають за розвиток стрес-реакції. Разом з АКТГ, кортикостероном та кортизолом, адреналін і норадреналін є основними продуктами активації ГГНВ, дисфункція якої супроводжується гіперактивністю симпатичної нервової системи, що спостерігається в пацієнтів із депресією та тривогою. Різні позитивні психологічні процеси сприяють збільшенню рівня дофаміну в мозку. Вплив адреналіну та норадреналіну на кишкову мікробіоту виявляється в посиленні росту та вірулентності умовно-патогенних бактерій, що спостерігається в людей у стресових умовах [5].

90-95% серотоніну синтезується ентерохромафінними клітинами кишківника. Його попередником є амінокислота триптофан. Із неї також синтезується ендогенний адаптоген — мелатонін, якому притаманний широкий спектр позитивних ефектів [5]. Серотонін являє собою нейротрансмітер, залучений у регуляцію сну, апетиту, настрою, навчання, пам'яті. Низька активність серотонінергічної системи головного мозку вважається найважливішим нейробіологічним підґрунтям тривоги і депресії. У пацієнтів, які страждають на депресію, встановлено зниження секреції мелатоніну і серотоніну [43]. В основі антидепресивного та анксиолітичного ефектів психобіотиків може лежати мікробний синтез триптофану [5].

Таким чином, наявні численні переконливі докази позитивних ефектів психобіотиків на нормалізацію патофізіологічних порушень, які формують негативну психосоматику.

## Огляди

Відомо про існування зв'язків між порушенням ранньої бактеріальної колонізації чи мікроекології кишківника з ожирінням [12, 14, 17], ЦД 2-го типу [48], нейродегенеративними захворюваннями, аутизмом [49], синдромом хронічної втоми [14] і синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю [17].

У хворих на ЦД спостерігається активація, зокрема, ГГНВ. Для них характерними є пов'язані з цією активацією прояви тривоги, депресії, зниження когнітивних функцій. Тому цілком обґрунтованим і перспективним є призначення пробіотиків для усунення психосоматичних порушень при ЦД.

Останнім часом були проведені експериментальні та клінічні дослідження, які продемонстрували позитивні ефекти пробіотиків на метаболічні процеси при порушенні вуглеводного обміну. У метааналізі, в основу якого покладено результати 13 доклінічних та 7 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, продемонстровано позитивні ефекти пробіотиків родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* на маркери оксидативного стресу, неспецифічного запалення, вміст інкретинів та інші біохімічні показники при ЦД [50]. Зокрема, у дослідях на мишах лінії C57BL / 6J, у яких ЦД 2-го типу було модельовано призначенням дієти з високим вмістом жиру, продемонстровано позитивні зміни низки біохімічних показників та маркерів оксидативного стресу після введення пробіотичних штамів МТСС5690 та МТСС5689 [51]. В іншому дослідженні ЦД 2-го типу в щурів моделювався шляхом призначення дієти з високим вмістом жиру протягом 3 тижнів та введенням стрептозотоцину в низькій дозі. Щури протягом 6 тижнів отримували пробіотик *Lactobacillus rhamnosus NCDC17*. У цих тварин покращувалися біохімічні показники (толерантність до глюкози, рівень глікемії та інсулінемії натще, глікозильованого гемоглобіну, вміст вільних жирних кислот, тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів високої й низької щільності), маркери оксидативного стресу (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, активність каталази в крові та печінці), нормалізувався вміст біфідобактерій та лактобактерій у сліпій кишці [52].

На моделі ЦД 2-го типу, отриманої шляхом призначення щурам Вістар дієти багатої

жиром та введенням стрептозотоцину в дозі 35 мг/кг, було продемонстровано позитивний ефект при введенні пробіотика *Lactobacillus plantarum*, інуліну та їх комбінації. У щурів, які отримували ці засоби, відзначалися позитивні біохімічні зміни окислювальних маркерів крові (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, малонового діальдегіду та загальної антиоксидантної активності), а також вмісту серотоніну та рівня МНТФ. Крім того, ці щури продемонстрували кращі показники при проходженні тестів із подоланням лабіринту та форсованого плавання [53].

Дослідження пробіотика *L. Plantarum* продемонструвало, що він усував дисбактеріоз у кишківнику, зменшував прояви оксидативного стресу та покращував нейропсихологічні та когнітивні показники в щурів з експериментально-модельованим ЦД 2-го типу [54, 55].

Експериментальні дослідження встановили значну кореляцію між окислювальними маркерами крові, інсулінемією та глікемією натще з депресивною та тривожною поведінкою. Пробіотики здатні поліпшувати вищезазначені показники і давати позитивний психотропний ефект [53].

В експериментальних дослідженнях на тваринах встановлено, що мікробіота кишківника впливає на старіння організму, змінюючись із віком. За допомогою пробіотиків можливо загальмувати процеси старіння, нормалізуючи склад мікробіоти [56, 57].

Отримані експериментальні підтвердження позитивного впливу пробіотиків при ожирінні [12, 14].

Таким чином, результати всебічних досліджень пробіотиків беззаперечно свідчать про їх анксиолітичну та антидепресивну дію, яка характеризується позитивними змінами в емоційності та когнітивності. Пробіотики впливають на патогенетичні ланки стресорної реакції, які задіяні у формуванні негативних психосоматичних ускладнень при ЦД. Отримані обнадійливі результати експериментальних та клінічних досліджень пробіотиків, які свідчать про перспективність їх використання в лікуванні пацієнтів із ЦД та ожирінням, а також в антиейджингових програмах. Перспективним є подальше дослідження застосування пробіотиків у лікуванні психосоматичних порушень при ЦД.

## Список використаної літератури

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
- Coleman SM, Katon W. Treatment implications for comorbid diabetes mellitus and depression. *Psychiatric Times*. 2013 Jan;30(1): 3-10.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6.
- Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018; 28(1):4-12. (Ivashkin VT, Ivashkin KV. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):4-12. Russian).
- Кирпиченко АА, Ким ИЮ. Психобиотики: способна ли микробиота кишечника оказывать влияние на психическое здоровье хозяина? *Вестник ВГМУ*. 2017;16(2):26-42. (Kirpichenko AA, Kim IY. Psychobiotics: can gut microbiota influence host's mental health? *Vestnik VGMU*. 2017;16(2):26-42. Russian).
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1268-73.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):541-6.
- Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Dec;12(6):667-72.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):305-12.
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014 Nov 12;34(46):15490-6.
- Burnet PW, Cowen PJ. Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):708-9.
- Шульпекова ЮО, Бабаева ГГ, Русяев ВЮ. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):7-14. (Shulpekova Yu.O., Babaeva G.H., Rusyaev V.Yu. Pathogenetic Substantiation of the Therapeutic Impact on Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(4):7-14. Russian).
- Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium. *Nature*. 2012 Jun;486(7402):207-214.
- Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 2009 Mar;1(1):1-6.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313-23.
- Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Mar; 61(3):355-61.
- Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Sep;25(9):713-19.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-Ni, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul;558(1):263-75.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010 Nov 10;170(4):1179-88.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Sep 20;108(38):16050-5.
- Matthews DM, Jenks SM. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes*. 2013 Jun;96:27-35.
- Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Duan Y, Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015 Dec 3;310:561-77.
- Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci*. 2014 Mar;57(3):327-335.
- Jeong JJ, Woo JY, Kim KA, Han MJ, Kim DH. *Lactobacillus pentosus* var. *plantarum* C29 ameliorates age-dependent memory impairment in Fischer 344 rats. *Lett Appl Microbiol*. 2015 Apr;60(4):307-14.
- Ouweland A, Vesterlund S. Health aspects of probiotics. *IDrugs*. 2003 Jun;6(6):573-80.
- Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spancer JP, Tzortzis G, Burnet PW. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*. 2013 Dec;63(8):756-64.
- Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, Barranco A, Gruart A, Delgado-Garcia JM, Buck R, Rueda R, Martin MJ. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem*. 2016 May;31:20-7.
- Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Mar;61(3):355-61.
- Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Mar;89(3):312-23.
- Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry*. 2007 Jul;12(7):656-70.
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):73-83.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011 Mar;105(5):755-64.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015 Aug;48:258-64.
- Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol*. 2016 May 31;82(12):3649-58.
- Yang H, Zhao X, Tang S, Huang H, Zhao X, Ning Z, et al. Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Mar;12(1): e92-6.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011 Mar;105(5):755-64.
- Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016 Mar;32(3):315-20.
- Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 May;232(10):1793-801.
- Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Oct;182(1):54-7.
- Mannie ZN, Harmer CJ, Cowen PJ. Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *Am J Psychiatry*. 2007 Apr;164(4):617-21.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12.
- Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):533-8.

## Огляди

43. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013 May;36(5):305-12.
44. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:221-39.
45. Kalueff AV, Nutt D. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety.* 2007;24(7):495-517.
46. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. Gamma-aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012 Aug;113(2): 411-17.
47. Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2007 Jan;17(1):104-9.
48. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-60.
49. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 May;24(5):405-13.
50. Bordalo Tonucci L, Dos Santos KM, De Lucus Fortes Ferreira CL, Ribeiro SM, De Oliveira LL, Martino HS. Gut microbiota and probiotics: Focus on diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Jul 24;57(11):2296-2309.
51. Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Rokana N, Kumar R, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr.* 2018 Feb;57(1):279-95.
52. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. *Lactobacillus rhamnosus* NCD17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocin-treated rats. *Benef Microbes.* 2017 Apr 26;8(2):243-55.
53. Morshedi M, Valenlia KB, Hosseinfard ES, Shahabi P, Abbasi MM, Ghorbani M, et al. Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala. *J Nutr Biochem.* 2018 Jul;57:145-52.
54. Hosseinfard ES, Morshedi M, Bavafa-Valenlia K, Saghafi-Asl M. The novel insight into anti-inflammatory and anxiolytic effects of psychobiotics in diabetic rats: possible link between gut microbiota and brain regions. *Eur J Nutr.* 2019 Dec;58(8):3361-75.
55. Morshedi M, Saghafi-Asl M, Hosseinfard ES. The potential therapeutic effects of the gut microbiome manipulation by symbiotic containing-*Lactobacillus plantarum* on neuropsychological performance of diabetic rats. *J Transl Med.* 2020 Jan 10;18(1):18.
56. Starovoitova S. Probiotics as a remedy against stress. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology.* 2018;2:1-11.
57. Tang F, Reddy BL, Saier MH Jr. Psychobiotics and their involvement in mental health. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2014;24(4):211-4.

## Психобиотики как перспективные средства для лечения психосоматических осложнений сахарного диабета

**А.В. Зинич, В.В. Корпачев, В.В. Ховака**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Развитие сахарного диабета (СД) связано с такими осложнениями, как депрессия, тревожность, снижение когнитивности. Актуальной проблемой является поиск средств, которые позволяют улучшить психосоматическое состояние пациентов. В последнее время исследователи во многих странах мира стали изучать пробиотики в качестве средств, способных влиять на функционирование мозга. Такие пробиотики получили название психобиотиков — живых бактерий, способных влиять на функции мозга и улучшать его психофизиологическое состояние путём

взаимодействия с кишечной микробиотой. Ряд исследователей включают к психобиотикам и пребиотики, которые способствуют увеличению количества полезных кишечных бактерий. Кишечная микробиота охватывает все микроорганизмы, которые населяют пространство от ротовой полости до прямой кишки. Она служит фундаментальной составляющей кишечно-мозговой оси — би-направленной системы, с помощью которой мозг модулирует функции желудочно-кишечного тракта. Кишечная микробиота выполняет важную роль в формировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечной оси, которая принимает участие в регуляции многих физиологических процессов. Её стимуляция сопровождается повышенной продукцией глюкокортикоидов, в частности, кортизола и кортикостерона, известных как маркеры стресса. Концентрации циркулирующих глюкокортикоидов возрастают в ответ на психический и физический стресс. Они также усиливают чувство угрозы и угнетают настроение, снижают память и другие когнитивные функции. Психобиотики проявляют анксиолитический и антидепрессивный эффекты, которые характеризуются положительными изменениями в эмоциональной и когнитивной сферах. Оказалось, что психобиотики влияют на патогенетические звенья стрессорной реакции, которые задействованы в формировании негативных психосоматических осложнений при СД. Получены обнадеживающие результаты экспериментальных и клинических исследований психобиотиков, которые свидетельствуют о перспективности их использования в лечении пациентов с СД и ожирением, а также в антиэйджинговых программах. Перспективным является дальнейшее исследование применения психобиотиков в лечении психосоматических нарушений при СД.

**Ключевые слова:** пробиотики, психобиотики, сахарный диабет, депрессия, тревожность, когнитивность.

## Psychobiotics as prospective means for treatment of psychosomatic complications of diabetes mellitus

**A.V. Zinich, V.V. Korpachev, V.V. Hovaka**

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

**Abstract.** The development of diabetes mellitus (DM) is associated with such complications as depression, anxiety, and cognitive decline. An urgent problem is the search for means which can improve the psychosomatic state of patients. Recently, researchers in many countries around the world have begun to study probiotics as agents that can influence the brain functioning. Such probiotics are called psychobiotics — living bacteria that can influence on brain function and improve its psychophysiological state by interacting with the intestinal microbiota. A number of researchers includes prebiotics to psychobiotics, which contribute the increase in beneficial gut bacteria. The gut microbiota encompasses all microorganisms that inhabit the space from the mouth to the rectum. It serves as a fundamental component of the cerebro-intestinal axis — the bidirectional system by which

the brain modulates the functions of the gastrointestinal tract. The intestinal microbiota plays an important role in the formation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which is involved in the regulation of many physiological processes. Its stimulation is accompanied by increased production of glucocorticoids, in particular cortisol and corticosterone, known as stress markers. Circulating glucocorticoid concentrations are increased in response to mental and physical stress. They also increase the sense of threat and depress mood, memory and other cognitive functions. Psychobiotics exhibit anxiolytic and antidepressant effects, which are characterized by positive changes in the emotional and cognitive spheres. It turned out that psychobiotics affect the pathogenetic links of the stress response, which are involved in the formation of negative psychosomatic complications in DM. Encouraging results of experimental and clinical studies of psychobiotics have been obtained, which indicate the promise of their use in the treatment of patients with DM and obesity, as well as in antiaging programs. Further research on the use of psychobiotics in the treatment of psychosomatic disorders in DM is promising.

**Keywords:** probiotics, psychobiotics, diabetes mellitus, depression, anxiety, cognition.

**Для цитування:** Зінич ОВ, Корпачев ВВ, Ховака ВВ. Психобіотики як перспективні засоби для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті. *Ендокринологія*. 2021;26(1):152-159. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152.

**Адреса для листування:** Ховака Віталій Васильович; haviki33@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Зінич Олеся Вадимівна, д-р мед. наук, завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID:0000-0002-0516-0148; Корпачев Вадим Валерійович, д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0003-0182-9753; Ховака Віталій Васильович, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0001-7358-8843.

**Особистий внесок:** О.В. Зінич — аналіз проблеми і розробка концепції статті; В.В. Корпачев — аналіз даних; В.В. Ховака — підготовка статті.

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

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

**Стаття:** надійшла до редакції 25.02.2021 р.; перероблена 02.03.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Зинич АВ, Корпачев ВВ, Ховака ВВ. Психобиотики как перспективные средства для лечения психосоматических осложнений при сахарном диабете. *Эндокринология*. 2021;26(1):152-159. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152..

**Адрес для переписки:** Ховака Виталий Васильевич; haviki33@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Зинич Олеся Вадимовна, д-р мед. наук, заведующая отделом возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Корпачев Вадим Валериевич, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-0182-9753; Ховака Виталий Васильевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7358-8843.

**Личный вклад:** А.В. Зинич — анализ проблемы и разработка концепции статьи; В.В. Корпачев — анализ данных; В.В. Ховака — подготовка статьи.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 25.02.2021 г.; переработана 02.03.2021 г.; принята в печать 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

**For citation:** Zinich OV, Korpachev VV, Hovaka VV. Psychobiotics as prospective means for treatment of psychosomatic complications of diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2021;26 (1):152-159. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152.

**Correspondence address:** Hovaka Vitaliy Vasilievich; haviki33@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Zinich Olesya Vadimovna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0002-0516-0148; Korpachev Vadim Valerievich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0003-0182-9753; Hovaka Vitaliy Vasilievich, Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0001-7358-8843.

**Authors' contributions:** O.V. Zinich — problem analysis and development of the concept of the article; V.V. Korpachev — analysis of data; V.V. Hovaka — preparation of an article.

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

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

**Article:** received 25 February 2021; revised 02 March 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

# Ефекти вітаміну D при різних патологіях

Л.К. Соколова,  
В.М. Пушкаръов,  
М.Д. Тронько

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

**Резюме.** Вітамін D (vitamin D, VD), це універсальний стероїдний гормон, який регулює активність кількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, зокрема інсулінорезистентність (ІР), метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ), рак та когнітивні порушення. Крім того, дослідження 2020 року показали, що VD може впливати на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширення дефіциту або недостатності VD у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є важкі хронічні захворювання. Потенціал VD терапії для хворих на ЦД очевидний. Його імуномодулювальні ефекти сприяють індукції імунної толерантності та енергії Т-клітин, пригнічують активність В-клітин та вироблення антитіл, зменшують запальну реакцію, корисні для профілактики та лікування ЦД 1-го типу. VD здійснює прямий та побічний вплив на гомеостаз глюкози — секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення, яке спостерігається при ЦД 2-го типу та ожирінні. Сигналінг VD необхідний для серцево-судинної функції, особливо для регуляції судинного тону, а також як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. Оскільки VD регулює нейромедіатори та нейротрофіни, багато досліджень свідчать про важливість VD для запобігання когнітивних порушень та ретинопатії. VD посилює протизапальну та противірусну реакцію епітеліальних клітин у дихальній системі при респіраторних вірусних інфекціях. Показано, що введення VD пацієнтам з його дефіцитом допомагає при інфікуванні вірусами, такими як COVID-19. Приймання VD в осінньо-зимовий період для пацієнтів із високим ризиком розвитку захворювань дихальних шляхів надає їм додатковий захист. Під час пандемії бажано приймати 1000-2000 МО на день у формі полівітамінів або добавок VD. Щоденне вживання VD рекомендується через короткий період його напіврозпаду в циркуляції. VD може бути основною допоміжною терапією при лікуванні пацієнтів, які постраждали від COVID-19, а також для осіб з його дефіцитом.

**Ключові слова:** вітамін D, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, COVID-19, когнітивні порушення, ожиріння, ретинопатія, імунна система.

## Загальна характеристика вітаміну D (VD)

За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, але не пов'язані зі скелетом, зокрема ІР, метаболічний синдром, ЦД 2-го типу

(ЦД2), ССЗ, когнітивні порушення та ретинопатія. Крім того, останні дослідження показали, що VD може впливати на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби [1-3].

VD — жиророзчинний стероїдний гормон, що надходить із харчового раціону, а також шляхом синтезу за дії сонячних променів на шкіру, клітинні мембрани якої багаті на кератини. Вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) і вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) виробляються при ультрафіолетовому випромінюванні В (UVB; довжина хвилі від 290 до 315 нм). Вітамін D<sub>3</sub> утворюється з превітаміна D<sub>3</sub>, який модифікується при УФ-опроміненні з провітаміну D<sub>3</sub> [4, 5]. Значна частина 25(OH)D (кальцидіолу) надходить через перетворення в шкірі під дією UVB. Альтернативним джерелом є харчовий раціон. Тварини й риби містять вітамін D<sub>3</sub>, гриби містять вітамін D<sub>2</sub>. VD може зберігатися в жировій тканині або перетворюється у 25(OH)D у печінці. VD шляхом двох гідроксильовань перетворюється в активний метаболіт.

Перше гідроксильовання VD відбувається в печінці, де він метаболізується до 25(OH)D цитохромом P450 2R1 (CYP2R1). 25(OH)D зв'язується з VD-зв'язуючим білком (vitamin D binding protein, DBP) і може надходити в кров у стабільній формі. 25(OH)D-DBP комплекс виводиться з організму з сечею і реабсорбується через мегалін (low density lipoprotein-related protein 2, LRP2) — мультилігандний сміттєвий (scavenger) рецептор у проксимальних канальцях, де комплекс перетворюється 25-гідроксивітамін D-1 $\alpha$ -гідроксилазою (CYP27B1) в його активну форму 1,25-дигідроксивітамін D [6]. Зараз відомо, що й інші тканини містять 1 $\alpha$ -гідроксилазну ферментативну активність [7]. Експресія гена *CYP27B1* у нирках опосередковується різними факторами. Паратгормон, гіпокальціємія, гіпофосфатемія і кальцитонін активують *CYP27B1* і можуть збільшувати рівень 1,25(OH)<sub>2</sub>D. З іншого боку, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, за механізмом зворотного зв'язку, і фактор росту фібробластів 23 (FGF23) інгібують *CYP27B1* і можуть зменшувати кількість активованої форми VD [8]. Зв'язування 1,25(OH)<sub>2</sub>D із рецептором VD (VDR) в ядрах, діючи на респонсивні елементи (VDRE), впливає на транскрипцію багатьох генів, зокрема й генів, що регулюють клітинний цикл і ангіогенез. На додаток, висунута гіпотеза щодо існування мембранозв'язаних VDR, що опосередковують швидкі негеномні ефекти [9].

1,25(OH)<sub>2</sub>D сприяє всмоктуванню дієтального кальцію і фосфору в кишківнику і регулює реабсорбцію кальцію в ниркових канальцях. Оскільки VDR експресуються в різних органах (серце, печінка, кровоносні судини й ЦНС), 25-гідроксивітамін D-1 $\alpha$ -гідроксилаза також експресується в цих тканинах. Вважається, що 25(OH)D є єдиним попередником 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Недавні роботи показали, що 25(OH)D має слабку афінність до VDR і впливає на деякі тканини в аутокринній або паракринній системах. Контроль ферментативної активності позаниркової D-1 $\alpha$ -гідроксилази відрізняється від регуляції ферменту в клітинах ниркових канальців [6, 10].

Численні фактори впливають на рівень 25(OH)D в організмі, включаючи харчування, вплив сонячного світла, фізичну активність на свіжому повітрі та колір шкіри. Однак наразі немає єдиної думки щодо визначення оптимального рівня VD у сироватці крові та його харчових потреб. Наприклад, дефіцитом вважається рівень 25(OH)D нижче 50 нмоль/л (20 нг/мл) і рекомендовані рівні вище принаймні 75 нмоль/л (30 нг/мл), а краще від 100 до 150 нмоль/л (40-60 нг/мл) [11], інші рекомендують використовувати значно нижчий показник 12,5 нг/мл для визначення дефіциту VD. Крім того, поріг достатності може бути різним для різних захворювань та станів, що ускладнює встановлення оптимальних контрольних значень [7, 11].

Зараз VD приписують різні ролі: він сприяє розвитку, захисту, сигналінгу і пластичності нервової системи, пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), здійснює захисну дію щодо ендотелію судин і покращує чутливість до інсуліну. Статус VD було запропоновано як біомаркер загального стану здоров'я, а гіповітаміноз корелює за наявності метаболічного синдрому, ССЗ, раку, інфекцій, нервово-м'язових розладів і загальної смертності [9].

### **Вітамін D і цукровий діабет**

*Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1).* ЦД1 — це хронічне аутоімунне захворювання, пов'язане з дегенерацією  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що призводить до неможливості виробляти інсулін і, як наслідок, необхідності екзогенного введення інсуліну. Численні дослідження,

## Огляди

проведені в багатьох країнах показали, що у хворих на ЦД1 значно нижчий рівень 25(OH)D та вища поширеність дефіциту VD порівняно з контролем [12].

Дефіцит VD пов'язаний із секрецією інсуліну, IP і дисфункцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози [13, 14]. Секреція інсуліну підшлунковою залозою пригнічується при дефіциті VD. Він бере участь у метаболізмі глюкози, про що свідчить зв'язування VD із VDR на  $\beta$ -клітинах, експресія  $1\alpha$ -гідроксилази в  $\beta$ -клітинах, посилення секреції інсуліну шляхом регулювання концентрації позаклітинного кальцію і транспорту іона через клітинну мембрану  $\beta$ -клітин та підтримання внутрішньоклітинного цитозольного пулу кальцію [15]. VD регулює функцію кальбіндину — кальцій-зв'язуючого білка, знайденого в панкреатичних  $\beta$ -клітинах, який виступає як модулятор стимульованої деполяризацією клітинної мембрани секреції інсуліну, через регуляцію концентрації внутрішньоклітинного кальцію. PTH, концентрація якого регулюється вітаміном D, також пов'язаний із синтезом і секрецією інсуліну в підшлунковій залозі. Введення VD відновлює секрецію глюкозо-стимульованого інсуліну і сприяє виживанню  $\beta$ -клітин шляхом модулювання утворення та ефектів цитокінів [6].

Окрім впливу сонячного світла, дієтарних звичок та добавок VD, поліморфізм генів (SNP), що беруть участь у метаболізмі VD, особливо тих, що кодують VD-гідроксилази, VDBP та VDR — може впливати на ризик розвитку аутоімунності щодо острівців та, як наслідок, ЦД1. Встановлено, що SNP у генах, критичних для синтезу, транспорту та дії VD, можуть підвищувати ризик розвитку ЦД1. Зокрема, ці SNP можуть бути пов'язані зі зниженням активності та експресії VDR, 25-гідроксилази та  $1\alpha$ -гідроксилази, а також зі зниженою афінністю VDBP до метаболітів VD, потенційно впливаючи на рівень VD, що циркулює, та його імуномодуляторні ефекти [14].

*Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2).* Дослідження на тваринах показали, що VD є основним фактором, необхідним для нормальної секреції інсуліну. VD знижує IP, ймовірно, через його вплив на метаболізм кальцію і фосфору і через up-регуляцію гена рецептора інсуліну. Порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів

із ЦД2 концентрація 25(OH)D в крові значно нижча. Крім того, дефіцит VD більше поширений у жінок із ЦД2, а літні люди з дефіцитом VD, секретують більше інсуліну після приймання глюкози. Обстеження 5677 пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози показало, що застосування VD підвищувало чутливість до інсуліну на 54% [16]. В іншій роботі на 126 здорових людях, показано, що існує прямий зв'язок між чутливістю до інсуліну і рівнем 25(OH)D, і дефіцит VD негативно впливає на функцію панкреатичних  $\beta$ -клітин. Подальше обстеження 4843 пацієнтів із ЦД2 протягом 20 років, показало, що споживання VD пов'язано зі зниженням поширеності ЦД2 [17].

З вітаміном D також пов'язана чутливість до інсуліну, яка регулюється шляхом стимуляції експресії рецепторів інсуліну. Крім того, VD підвищує чутливість до інсуліну, сприяючи експресії PPAR $\delta$ , який є широко розповсюдженим членом сімейства ядерних рецепторів PPAR — сенсорів жирних кислот і їх регуляторів в скелетних м'язах і жировій тканині [18]. Внутрішньоклітинний кальцій є ключовим фактором IP в периферичних тканинах через порушення трансдукції сигналів, що призводить до зниження рівня активності транспортерів глюкози [6]. Непрямий вплив VD здійснює, регулюючи транспорт кальцію через клітинну мембрану і впливаючи на рівень внутрішньоклітинного кальцію. Низький рівень VD викликає вторинний гіперпаратиреоз, а підвищені рівні паратгормону також пов'язані з ЦД. Обстеження 494 жінок показало, що знижений рівень VD разом із підвищеним вмістом паратгормону, є незалежними предикторами дисфункції  $\beta$ -клітин, IP і глікемії [19].

VD також впливає на резистентність до інсуліну через РААС. Дослідження на тваринах показали, що VD негативно регулює експресію генів реніну. Зниження рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  збільшувало продукцію реніну нирками та активувало систему РААС [20]. Показано також, що ангіотензин II пригнічує дію інсуліну в судинах і скелетних м'язах, порушуючи засвоєння глюкози [21].

Системне запалення відіграє важливу роль в IP і ССЗ у пацієнтів із ЦД2. Оскільки  $\beta$ -клітини в підшлунковій залозі піддаються

індукованому цитокінами апоптозу, високий рівень запалення є причиною погіршення глікемічного контролю. VD знижує ефекти системного запалення і захищає  $\beta$ -клітини від загибелі за допомогою прямої модуляції експресії та активності цитокінів, як це було продемонстровано на тваринних моделях [6]. У пацієнтів із ЦД2, інкубація ізольованих моноцитів з  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  знижувала експресію запальних цитокінів, що впливають на резистентність до інсуліну, таких як інтерлейкіни-1 і -6 (IL-1 та IL-6), і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) [22]. Дослідження механізмів впливу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на експресію цитокінів показало, що в основі пригнічення секреції IL-6 в адипоцитах людини лежить інгібування фосфорилування і деградації інгібітора I $\kappa$ B (inhibitor  $\kappa$ B), а отже — неактивність NF- $\kappa$ B [23].

У досліджах *in vitro* моноцити від пацієнтів із діабетом та дефіцитом VD культивували або в сироватці пацієнта або в VD-дефіцитних середовищах із додаванням  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Додавання  $25(\text{OH})\text{D}_3$  до моноцитів знижувало їх адгезію до фібронектину і здатність до міграції, стимульовану хемоаттрактантом моноцитів-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1). Відповідно,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  знижував експресію хемокінового рецептора CCR2 і маркерів адгезії  $\beta$ 1- і  $\beta$ 2-інтегринів.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  пригнічує в моноцитах стрес ендоплазматичного ретикулуму (ER-стрес) і експресію скавенджер-рецептора SR-A1. Відсутність SR-A1 запобігає підвищеній адгезії та міграції макрофагів, викликаних дефіцитом VD. Крім того, пригнічення експресії SR-A1 знімає індукцію тапсігаргінном (індуктор ER-стресу) адгезії, міграції та експресії пов'язаних із ними мембранних рецепторів. Ці результати вказують на активацію сигнальної взаємодії моноцитів/макрофагів із VD через  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , як потенційного механізму, що може модулювати адгезію і міграцію клітин у діабетичних хворих [24-26].

Обстеження великої когорти людей показали, що базовий рівень концентрації  $25(\text{OH})\text{D}$  у пацієнтів без ЦД був пов'язаний обернено пропорційною залежністю з ризиком розвитку гіперглікемії та IP в десятирічній перспективі. Отже, низькі рівні  $25(\text{OH})\text{D}$  є фактором ризику для ЦД2 [6, 27].

Як вказувалося, VD зменшує IP і сприяє секреції інсуліну. Тому в клінічних випробуваннях часто використовують оцінку IP, рівня глюкози в плазмі натще і рівня гемоглобіну A1c. Деякі клінічні випробування оцінювали комбіновані ефекти VD і добавок кальцію на гомеостаз глюкози у хворих на ЦД і здорових людей [28]. Ці дослідження показують, що VD разом з адекватними рівнями кальцію можуть бути необхідні для поліпшення глікемічного статусу.

Отже, низькі рівні  $25(\text{OH})\text{D}$  є фактором ризику для ЦД2. VD здійснює прямий та побічний вплив на гомеостаз глюкози — секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення. Показано, що пероральні добавки VD збільшують рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові та ефективно знижують резистентність до інсуліну. Цей ефект був особливо помітним, коли VD застосовували у великих дозах і протягом короткого періоду, а також у пацієнтів, які не страждали на ожиріння із дефіцитом VD або з оптимальним глікемічним контролем [29].

**Ожиріння.** Недостатність VD найчастіше зумовлена недостатнім синтезом холекальциферолу в шкірі та надходженням VD з їжею, але може також виникнути внаслідок такого патологічного стану, як ожиріння. При ожирінні концентрація  $25(\text{OH})\text{D}$  в сироватці крові є низькою і суттєво не збільшується після приймання VD, а втрата ваги покращує його статус [30]. В осіб з ожирінням спостерігався зворотний зв'язок між ІМТ та вмістом  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці [31]. Припускається, що секвестрація VD у жирових тканинах та розведення вжитого або синтезованого в шкірі VD у великій жировій масі пацієнтів з ожирінням пояснюють цей ефект. Хоча є й альтернативний механізм, який обмежує утворення  $25(\text{OH})\text{D}$  через зменшення експресії CYP2R1, основної печінкової вітаміну D/25-гідроксилази [30]. Ожиріння пригнічує експресію цього цитохрому як у мишей, так і в людей. У мишачій моделі ожиріння, індукованого дієтою, рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  у плазмі крові помітно зменшувався. Відповідно, у печінці експресія CYP2R1 була сильно пригнічена. Крім того, ожиріння гальмувало експресію CYP2R1 у кількох позапечінкових тканинах: нирках, коричневій жировій тканині та яєчках. Крім того, у мишей ожиріння пригнічувало експресію VDR у коричневій

## Огляди

жировій тканині. Вважається, що в мишей репресія CYP2R1 у печінці відіграє важливу роль у дефіциті VD, спричиненому ожирінням. На тепер незрозуміло, чи може зниження регуляції CYP2R1 у позапечінкових тканинах сприяти зниженню вмісту 25(OH)D у плазмі, однак ожиріння може впливати принаймні на локальні концентрації 25(OH)D [32].

*Гестаційний цукровий діабет (ГЦД).* VD відіграє значну роль при вагітності, онкологічних захворюваннях, гіпертонії, ЦД, завдяки наявності VDR у більшості тканин. ГЦД — це стан, при якому вагітна жінка втрачає толерантність до глюкози внаслідок змін метаболізму вуглеводів у матері, що прогресують. Рівень глюкози при цьому підвищується і симптоми ЦД стають помітними. ГЦД в основному діагностується під час другого або третього триместру вагітності.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові <20 нг/мл може бути пов'язаний із розвитком ГЦД. Показано, що у вагітних із ГЦД рівень 25(OH)D у сироватці крові був нижчим порівняно зі здоровими вагітними жінками. Факти свідчать, що VD відіграє важливу роль у толерантності до глюкози через контроль секреції інсуліну, тому його низька концентрація пов'язана з розвитком ГЦД [15].

### Вітамін D і серцево-судинна система

Спостереження за сезонними змінами артеріального тиску та подальша ідентифікація VDR та 1 $\alpha$ -гідроксилази в кардіоміоцитах, у клітинах ендотелію та гладкої мускулатури судин вказують на участь VD у функції серцево-судинної системи (ССС). Дослідження на тваринах надали переконливі докази того, що сигналінг VD є необхідним для підтримки цілісності ССС, регуляції судинного тону та як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. Крім того, спостереження і дослідження показали зв'язок між дефіцитом VD та ризиком гіпертонії, атеросклерозу і серцевої недостатності. Відмічена сезонність у пацієнтів, які страждають на ССЗ, може пояснюватися низьким рівнем 25(OH)D у пацієнтів взимку [7]. Епідеміологічні дані вказують на те, що дефіцит VD у людей пов'язаний із жорсткістю артерій, гіпертонічною хворобою, гіпертрофією лівого шлуночка та дисфункцією ендотелію в пацієнтів із хронічними захворюваннями

нирок, а також у здорових осіб, що вказує на захисну роль VD при ССЗ та можливість зниження ризику серцевої недостатності [7, 33].

*Експресія VDR та 1 $\alpha$ -гідроксилази в ССС.* Рецептор VD виявлений у серцево-судинних тканинах. Присутність у серці специфічного рецептора свідчить про пряму роль VD у підтримці серцево-судинної функції. У серці VDR експресується в шлуночкових кардіоміоцитах, а також у фібробластах [34]. Експресія VDR була виявлена також у культивованих ендотеліальних клітинах бичачої аорти та клітинах, що вистилають аорту щурів. Пізніше це було підтверджено у веноулярних та капілярних ендотеліальних клітинах шкіри людини. На додаток, культивовані кардіоміоцити та серцеві фібробласти також експресують 1 $\alpha$ -гідроксилазу як на рівні мРНК, так і білка, а утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D із міченого субстрату 25(OH)D спостерігається в ендотеліальних клітинах та в клітинах гладких м'язів судин. Крім того, експресія VDR підвищувалась, коли кардіоміоцити стимулювали ендотеліном *in vitro* та *in vivo*. Отже, існують вагомі докази експресії як VDR, так і 1 $\alpha$ -гідроксилази в серці та судинах [7].

*Порушення функції ендотелію.* Вітаміну D відводиться важлива роль у регулюванні функції ендотелію [35]. Ендотеліальна дисфункція тісно пов'язана з патогенезом кількох ССЗ, таких як атеросклероз (АС) та захворювання периферичних артерій (ЗПА). Оксид азоту (NO), який є одним із найбільш значущих вазоактивних чинників, характеризується сильною судинорозширювальною дією, що забезпечує захист від запалення судин та утворення судинних уражень. Припускають, що VD і VDR можуть відігравати ключову роль у регулюванні синтезу NO [36]. Дослідження виявили зв'язок між недостатнім рівнем VD та підвищеним окислювальним стресом і зниженою антиоксидантною здатністю. Крім того, концентрації 25(OH)D в циркуляції зворотно корелювали з дисфункцією ендотелію. За відсутності VDR, ендотеліальні клітини демонструють погіршення судинорозширювальної реакції на ацетилхолін. Це вказує на взаємозв'язок між VD та функцією ендотелію, а також на зв'язок між дефіцитним рівнем вітаміну в сироватці крові та ССЗ. Однак, попри ці перспективні дані, які підтверджують

зв'язок між геномним ефектом VD та регуляцією функції ендотелію, що включає контроль біодоступності NO та його біоактивності, потрібні додаткові докази того, що добавки VD можуть покращити функцію ендотелію в людини [35, 37].

*Атеросклероз (АС).* АС є наслідком взаємодії генетичних особливостей організму та факторів навколишнього середовища. Найбільш поширеними факторами, що сприяють розвитку цього стану є гіпертонія та підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в крові. У клінічних спостереженнях та експериментальних дослідженнях одержані докази того, що сигналінг VD може впливати на патофізіологію АС шляхом модуляції запальної реакції, знижуючи експресію TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 та IL-8 в моноцитах крові [38]. Пригнічення IL-6 призводить до зниження синтезу гострофазного запального С-реактивного білка (СРБ), концентрація якого в сироватці крові пов'язана з АС і служить провісником серцево-судинних подій [38, 39]. IL-1 і TNF- $\alpha$  викликають або підсилюють синтез ендотеліальними клітинами молекул адгезії VCAM-1 і ICAM-1. Своєю чергою, викид цитокінів клітинами судинної стінки стимулюється модифікованими ліпопротеїдами, що утворює порочне коло.

Показано, що дефіцит VD прискорює прогресування ішемічної хвороби шляхом посиленої активації NF- $\kappa$ B, що підкреслює протизапальну роль VD [40]. Утворення ксантомних (пінистих) клітин за участі інфільтрованих макрофагів є ознакою прогресування АС. Показано, що VD зменшує накопичення холестерину в макрофагах та поглинання ЛПНЩ [41]. До того, він модулює експресію тромбомодуліну та тканинного фактора в моноцитах, впливаючи на агрегацію тромбоцитів та тромбогенну активність. 1,25(OH) $_2$ D зменшує експресію матриксних металопротеїназ MMP-2 та MMP-9, запобігаючи дестабілізації та розриву бляшок та тромбозу. Подібним чином, утворення пінистих клітин із макрофагів, виділених від хворих на гіпертонію, ЦД та ожиріння, пригнічувалось 1,25(OH) $_2$ D. Запропонований механізм дії вітаміну передбачає зменшення поглинання ЛПНЩ [7].

Одним з основних наслідків АС є руйнування бляшки, що спричиняє гостру непрохідність коронарної артерії та, як наслідок, розвиток

інфаркту міокарда (ІМ). Докази щодо ролі VD у розвитку ІМ дещо суперечливі. Повідомлялося про шкідливі наслідки глобального дефіциту VDR на моделі експериментального ІМ у мишей із нокаутом VDR, які перебували на нормальній дієті. На відміну від цього, серцева функція після експериментального ІМ не відрізнялася в мишей із мутаціями в VDR від мишей дикого типу [42]. Клінічні дані щодо ролі VD у розвитку АС обмежені. При ЗПА, стані, який виникає в результаті АС та характеризується оклюзією менших артерій, що перешкоджає припливу крові до нижніх кінцівок, низький рівень 25(OH)D у сироватці крові був пов'язаний із більшою поширеністю захворювання. Також спостерігали значно нижчий рівень 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів із ЗПА порівняно зі здоровими пацієнтами репрезентативними за віком [7]. Вивчення ролі добавок VD при АС, показало, що в пацієнтів із недіалізною хронічною хворобою нирок висока доза VD позитивно впливала на функцію ендотелію [43]. Подібним чином, добавка VD у кількості 50 000 МО кожні два тижні протягом шести місяців призводила до значного ослаблення судинного запалення та збільшення концентрації NO в плазмі крові в пацієнтів із ЦД2 та ішемічною хворобою серця (ІХС) [44]. Крім того, у пацієнтів із високим ризиком розвитку таких хронічних захворювань, як ЦД, добавка холекальциферолу або ергокальциферолу протягом чотирьох місяців приводила до поліпшення швидкості пульсової хвилі [45].

Дослідження на хворих з ІМ гострого впливу щоденних добавок VD на рівень молекул адгезії та прозапальних цитокінів показало, що щоденне введення 4000 МО протягом п'яти днів впливало на деякі маркери запалення, такі як СРБ та IL-6, тоді як інші маркери залишились незмінними. У пацієнтів з ІХС щотижневе введення ергокальциферолу не призвело до значного покращення маркерів судинної та ендотеліальної функції через 12 тижнів. Однак, у суб'єктів, що мали ІМ в анамнезі, дві високі дози (100 000 МО) холекальциферолу суттєво впливали на СРБ. Крім того, показник SYNTAX Score значно зменшився через шість місяців щоденного введення кальцитріолу, що вказує на сприятливу роль 1,25(OH) $_2$ D при ІХС [46]. Отже, дані експериментальних та

## Огляди

клінічних досліджень щодо ролі сигналінгу VD у патогенезі АС неоднозначні. Але враховуючи ключову роль утворення пінистих клітин у патогенезі АС та надійно встановлений вплив VD на моноцити/макрофаги, вважається, що сигналінг VD може мати сприятливі ефекти при АС через його протизапальну дію.

Дані досліджень на генетично-модифікованих мишах забезпечили переконливі докази того, що сигналінг VD необхідний для серцево-судинної функції, особливо для регуляції судинного тону, а також як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. VD необхідний для виживання більшості хребетних [47]. Отже, під час еволюції розвинулись потужні регуляторні системи, що здатні підтримувати концентрації VD в організмі, як гормону, у вузьких межах, незважаючи на коливання концентрації молекули-попередника 25(OH)D, що циркулює. Менше відомо про регулювання локального утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D у серцево-судинних клітинах.

**Високий артеріальний тиск (АТ) або гіпертонія.** Відома важлива роль реніну в регуляції АТ, а деякі антигіпертензивні агенти діють на рівні РААС. Помітне збільшення експресії реніну та продукції ангіотензину II спостерігалися в мишей та людей з інактивованими VDR. Це спостереження свідчить, що дефіцит VD може активувати РААС, яка спричиняє гіпертрофію ЛШ та збільшує ризик ССЗ [48]. Можна зробити висновок, що дефіцит VD може сприяти стійкій активації РААС, збільшуючи рівень ангіотензину з наступним ущільненням артерій, дисфункцією ендотелію та розвитком гіпертонії. Численні тваринні моделі та спостереження на людях підтверджують гіпотезу про те, що дефіцит VD сприяє підвищенню артеріального тиску. Однак слід зазначити, що в деяких дослідженнях антигіпертензивний ефект VD не спостерігався, що могло бути пов'язано з неоптимальною структурою дослідження.

Експресія VDR підвищувалась, коли кардіоміоцити піддавали гіпертрофічним стимулам (ендотелін) *in vitro* та *in vivo* після обробки ізопротеренолом. Вже згадувалось, що існують вагомі докази експресії як VDR, так і 1 $\alpha$ -гідроксилази в серці та судинах. Спостереження зв'язку між високим кров'яним тиском та рівнем 25(OH)D насправді було відправною точкою для розгляду участі VD

у патогенезі ССЗ. Гіпертонія є основним навантаженням на охорону здоров'я та основним фактором ризику інфаркту міокарда, серцевої і ниркової недостатності та інсульту [7].

**Імуномодулювальні властивості VD**

У результаті вивчення плейотропних ефектів VD з'являється все більше свідчень того, що існує зв'язок між гомеостазом VD і імунними реакціями. Припускають, що аутоімунні захворювання, включаючи ЦД1, аутоімунний тиреоїдит, запальні захворювання кишківника, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та розсіяний склероз, можуть бути пов'язані з дисбалансом VD. У цьому контексті VD може відігравати важливу роль у модуляції вродженого й адаптивного імунітету [9].

Імуномодулювальний ефект VD базується, головним чином, на його впливі на геном, здатності модифікувати транскрипцію генів. З точки зору аутоімунних захворювань, найважливішою роллю цього метаболіту є його здатність регулювати всі механізми, пов'язані з адаптивним імунітетом, індукувати імунологічну толерантність, а також протизапальний ефект [49]. VD прискорює дозрівання моноцитів у макрофаги, але одночасно знижує їх здатність презентувати антигени, зменшуючи експресію комплексу поверхневої гістосомісності (МНС-II), CD1a, ко-стимулюючих молекул, включаючи CD40, CD80 та CD86, та хемотаксичних молекул, таких як CCL4 та CCL19 [50]. Він також гальмує дозрівання дендритних клітин (DC), що призводить до утворення толерогенних DC без молекул МНС на поверхні, які, таким чином, не можуть презентувати антигени [51, 52]. Крім того, лікування вітаміном D також призводить до зменшення продукції IL-12 та IL-23 клітинами DC. Порушення презентації антигенів антигенпрезентуючими клітинами (APC) призводить до анергії (відсутність реакції) Т-клітин, яка інгібує проліферацію В-клітин, їх диференціювання, формування В-клітин пам'яті та вироблення імуноглобулінів, включаючи аутоантитіла [13]. Крім того, VD, пригнічуючи секрецію IL-12, сприяє диференціюванню CD4+ Т-клітин до Th2 і регуляторних Т-клітин (Treg), а також зменшує кількість Th1 і Th17 клітин, що знижує співвідношення Th1/Th2 [53]. VD також впливає на

вироблення цитокінів. Він стимулює імунні клітини до вивільнення протизапальних цитокінів, таких як IL-4, IL-10 та TGF- $\beta$ , і одночасно зменшує продукцію прозапальних цитокінів, включаючи IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-21, IL-22, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  [13, 51] (рис).

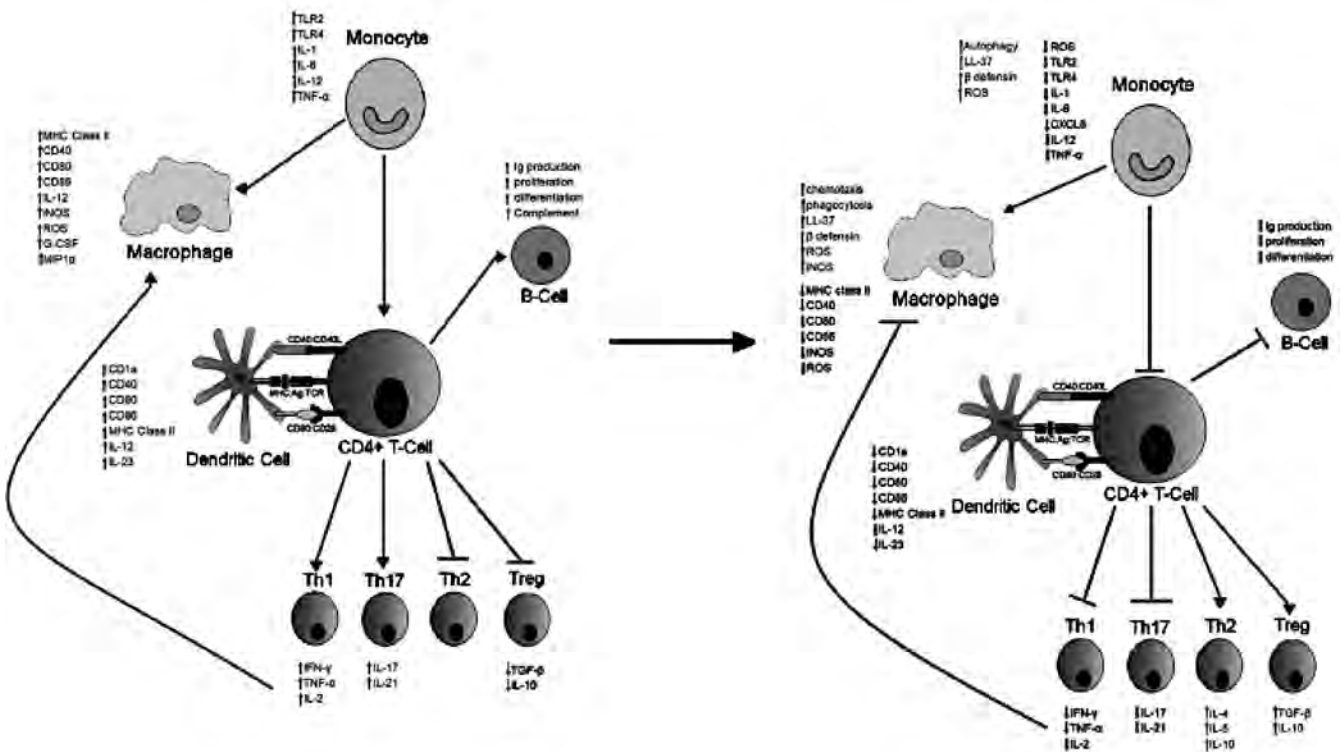
Імуномодулювальний ефект VD, а саме сприяння індукції імунної толерантності та анергії Т-клітин, пригнічення активності В-клітин та вироблення антитіл, а також зниження запальної реакції, передбачає терапевтичний потенціал VD при аутоімунних захворюваннях, включаючи ЦД1 та аутоімунний тиреоїдит. VD, ймовірно, відіграє важливу роль у зниженні ризику розвитку аутоімунних захворювань та полегшує перебіг захворювання.

Майже всі клітини імунної системи експресують VDR. Клітинні лінії моноцитів можуть навіть виробляти локальний VD. VD відіграє важливу роль у вродженій імунній відповіді щодо елімінації патогенних мікроорганізмів.

Після взаємодії VDR із мікроорганізмами відбувається активація кількох антимікробних факторів, таких як кателіцидин, CD14, NOD2 (nucleotide oligomerization domain protein 2) та багато інших сигнальних молекул. VDR також присутні у Т-лімфоцитах, де вони діють як інгібітор їх активації. VD пригнічує опосередковане Т-клітинами запалення та посилює дію протизапальних клітин Treg. Отже, 1,25(OH) $_2$ D стимулює вроджену імунну систему, що складається в основному з моноцитів/макрофагів, і здійснює регуляторний вплив на адаптивну імунну систему (головним чином клітини залежні від Т-хелперів) [54].

### Вітамін D і COVID-19

Запальні процеси при інфекції COVID-19 та VD. Вірус SARS-CoV-2 містить у своєму капсиді білки, які є частково гідрофобними. Коли вони потрапляють у сприйнятливі еукаріотичні клітини, вірусні білки викликають реакцію клітинного стресу (ER-стрес), відому як



**Рис.** Імуномодулююча дія вітаміну D: можливі механізми дії COVID-19 на імунну систему (зліва), механізми дії VD на вроджену та адаптивну імунну систему, які послаблюють дію вірусу (справа). За Kumar et al., 2021 [50].

Примітка: пояснення в тексті.

**Fig.** Immunomodulatory effect of vitamin D: possible mechanisms of COVID-19 action on the immune system (left), mechanisms of VD action on the innate and adaptive immune system, which weaken the action of the virus (right). For Kumar et al., 2021 [50].

Note: explanation in the text.

## Огляди

реакція на незгорнуті білки — UPR (unfolded protein response) [55, 56]. Білки експонують гідрофобні пептидні послідовності, які в нормі захищені від внутрішньоклітинного водного середовища, коли вони денатуровані чи неправильно складені. При потрапленні гідрофобних сегментів білка в багату білками цитоплазму, процеси клітинного обміну ускладнюються. Це викликає добре відому реакцію на метаболічний стрес, яка виникає при пошкодженні клітин або при захворюваннях, і метою якої є видалення незгорнутих білків та збереження життєздатності клітин [55, 56].

UPR активує шлях NF-κB, який посилює експресію багатьох прозапальних генів, що беруть участь у системній запальній відповіді, пов'язаній із COVID-19. Початковим етапом є фосфорилування IκBα, яка інгібує NF-κB. NF-κB — головний транскрипційний фактор імунної відповіді, який повсюдно експресується, є надзвичайно важливим для захисту еукаріотичних клітин і активує сотні генів, що кодують запальну реакцію [57-60]. Активація NF-κB сприяє реплікації вірусної РНК та системному запаленню. Цей процес призводить до збільшення кількості гідрофобних білків в ендоплазматичній мережі та клітинних органелах, що спричиняє активацію мітохондріальних шляхів апоптозу [61]. Така сигнальна динаміка є характерною стратегією для респіраторних вірусів і подібна до механізму, за допомогою якого інші смертельні коронавіруси, такі як MERS та SARS-CoV, беруть під свій контроль шлях NF-κB. Припускають, що це відбувається внаслідок множинних каталітичних взаємодій між вірусними нуклеокапсидними білками та факторами, опосередкованими NF-κB. VD є інгібітором NF-κB і пригнічує продукцію прозапального цитокіну TNF-α, інтерлейкінів та інших ключових активаторів клітинного імунного захисту. Крім того, VD сприяє зміщенню клітинного імунітету до протизапального фенотипу. Клінічні дослідження вказують, що дефіцит VD пов'язаний із більшим ризиком зараження верхніх дихальних шляхів, а також зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби [31, 62]. Ця асоціація сильніша, коли є клінічні прояви хронічного дефіциту VD, такі як астма та хронічна обструктивна хвороба легень. Терапевтичний ефект VD при респіраторних вірусних інфекціях найбільш

виражений у хворих із дефіцитом VD. У випадку респіраторно-синцитіального вірусу VD збільшує в епітелії дихальних шляхів синтез інгібітора NF-κB — IκBα, що призводить до зниження експресії прозапальних генів. Ця реакція є специфічною для VD, оскільки, за умов гальмування експресії VDR за допомогою siRNA, зниження експресії прозапальних генів не спостерігалось. Крім того, відомо, що деякі SNP у гені VDR пов'язані з важкими наслідками при зараженні респіраторно-синцитіальним вірусом [55].

У випадку COVID-19 альвеолярні макрофаги виявляють асоційовані з патогенами молекулярні структури, які присутні на частинках вірусу, використовуючи рецептори розпізнавання патернів, генерують місцеве запалення і секретують потік цитокінів та хемокінів, включаючи IL-6, IFN-γ, MCP-1 та IP-10 (interferon gamma-induced protein 10) у циркуляцію [63]. Ця секреція приваблює різні імунні клітини до ураженого органу, включаючи моноцити та Т-лімфоцити, тим самим формуючи лімфопенію, а також підвищене співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, як це спостерігається у 80% випадків COVID-19 [50]. У більшості пацієнтів із COVID-19 ці рекрутовані клітини викоринюють інфекцію, але в деяких важких випадках виникає дефект імунної відповіді, який активує цитокіновий шторм, що спричиняє екстенсивне запалення легень. У важких пацієнтів із COVID-19 підвищений рівень IL-2, IL-7, MCP-1, G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), IP-10, IL-10, MIP-1 (macrophage inflammatory proteins) та TNF-α [63]. Є дані, що рівні IL-6 були значно вищими в померлих, порівняно з хворими, що вижили [64]. Крім того, підвищений відсоток прозапальних моноцитів CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>, що додатково ініціює вивільнення цитокінів (рис.), також спостерігався в периферичній крові тяжких пацієнтів із COVID-19, порівняно з пацієнтами з легкою формою інфекції [50].

Клітини, які беруть участь у формуванні вродженого імунітету, такі як макрофаги, моноцити, дендритні та епітеліальні клітини, можуть синтезувати 1,25(OH)<sub>2</sub>D із 25(OH)D шляхом 1α-гідроксилювання. Клітини легеневого епітелію також можуть експресувати 1α-гідроксилазу та локально продукувати VD,

що посилює експресію генів, регульованих вітаміном D, завдяки чому він демонструє імуномодулювальні ефекти та захист господаря від патогенів [11]. VD впливає як на адаптаційні, так і на вроджені імунні реакції. Він активує диференціювання моноцитів у макрофаги, активує сигнальний шлях PI3K із наступною генерацією ROS та активацією iNOS в моноцитах та макрофагах, що є важливим противірусним механізмом [50].

Дослідження *in vitro* показали, що VD впливає на розвиток опосередкованого Th1 імунітету, пригнічуючи його. Цитокіни, які залежать від активності NF-κB у кількох типах клітин, включаючи макрофаги, безпосередньо модулюються 1,25(OH)<sub>2</sub>D, який блокує активацію p65 NF-κB за допомогою up-регуляції інгібітора NF-κB – IκBα [65]. Рецептори TLR (Toll-like receptors) – трансмембранні білки, які розпізнають молекулярні мотиви вірусного і бактеріального походження та ініціюють вроджену імунну реакцію. TLR3, який, головним чином, бере участь у захисті від вірусів, розпізнає вірусну РНК. VD знижує індуковану комплексом РНК-TLR3 експресію IL-8 у клітинах дихального епітелію. Також, 1,25(OH)<sub>2</sub>D впливає на експресію CD14 – компонента рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2 [66].

Як 25(OH)D, так і 1,25(OH)<sub>2</sub>D модулюють залежний від Т-клітин адаптаційний імунітет. Механізм полягає в зменшенні прозапальних цитокінів 1-го типу, таких як IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN-γ, IL-17 та TNF-α, а також шляхом збільшення кількості регуляторних Т-клітин та протизапальних цитокінів 2-го типу, таких як IL-4, IL-5 та IL-10 [11, 51]. VD підвищує клітинний імунітет, пригнічуючи цитокінний шторм, спричинений вродженою імунною системою. Вважається, що дефіцит VD також є елементом ризику для самого ARDS (acute respiratory distress syndrome). В експериментах на тваринах з ARDS також було показано, що інфікування вірусом легень може бути зменшене шляхом модуляції активності РААС та експресії ACE2 при лікуванні вітаміном D [1].

Лікування VD також знижує рівень стимульованих інтерфероном генів разом з іншими важливими компонентами (IFN-β, CXCL10, STAT1, MxA та ISG15), реплікацію вірусу та

вірусне навантаження, тим самим зменшуючи запальну реакцію на інфекцію, зберігаючи противірусний статус. Подібним чином, в альвеолярних клітинах A549, інфікованих вірусом, лікування 1,25(OH)<sub>2</sub>D збільшувало експресію білка IκBα і знижувало експресію фосфорильованого STAT-1 разом із нижчими рівнями мРНК IRF1, IRF7, IFN-β та CXCL8 [67].

Вважається, що адекватне щоденне споживання VD стримує вірусні інфекції. Введення VD стимулювало зв'язування рецептора входження клітин SARS-CoV-2ACE2 з рецептором ангіотензину-II типу 1, зменшуючи кількість частинок вірусу, які могли приєднатися до ACE2 і потрапити в клітину. Отже, добавки VD можуть потенційно зменшити частоту важких захворювань COVID-19. У рандомізованих контрольованих дослідженнях VD для профілактики інфекції дихальних шляхів VD показав захисний ефект проти інфекції дихальних шляхів, причому щоденне дозування виявляється найбільш ефективною стратегією [31].

Проте, нещодавно одержані дані, які свідчать, що системне запалення знижує в людини рівень 25(OH)D, що циркулює. Цей механізм може відповідати за низькі концентрації 25(OH)D, що спостерігаються в пацієнтів, які страждають на інфекційні захворювання, включаючи COVID-19. Практично у всіх цих пацієнтів початок захворювання передуює госпіталізації щонайменше на кілька днів. Результати дослідження показують, що рівень 25(OH)D знижується вже протягом декількох годин після розвитку системного запалення. Таким чином, запальна реакція в пацієнтів із COVID-19, можливо, знижує рівень 25(OH)D ще до проведення його визначення в лікарні та, отже, дослідники плутають причину і наслідок. Ці висновки не виключають цілющих ефектів добавок VD, але вони підкреслюють, що зворотний причинно-наслідковий зв'язок може пояснити спостережувану асоціацію між низькими концентраціями 25(OH)D та COVID-19 [3].

IL-6. Старість, ожиріння, колір шкіри та чоловіча стать пов'язані з вищими рівнями IL-6, що пов'язують із гіршими наслідками при важкій інфекції COVID-19 [68]. Можливо, що конститутивне (преморбідне) підвищення рівня IL-6 може збільшувати ймовірність зараження COVID-19. Для літніх

## Огляди

людей, осіб з ожирінням, а також темношкірих характерний низький рівень VD. Ці групи також характеризуються непропорційно високою захворюваністю та смертністю від COVID-19. Припускають, що підвищення рівня IL-6 пов'язано з низьким рівнем VD і опосередковані інтерлейкіном ризику можуть бути зменшені за допомогою добавок VD, які пригнічують його експресію [69].

За даними щодо здорових людей — спостерігали кореляцію між стратифікованою за віком смертністю та рівнями IL-6. Щоб визначити, чи може VD бути корисним для зниження рівня IL-6 у пацієнтів, були проаналізовані дані з 2015 року. Вісім з 11 досліджень показали суттєвий знижувальний ефект VD на IL-6. Враховуючи, що IL-6, ймовірно, полегшує потрапляння вірусу в клітину та його реплікацію, рівні IL-6 до зараження можуть прогнозувати летальність. Це зумовлює необхідність профілактичних та терапевтичних заходів, спрямованих на зниження рівня IL-6, включаючи призначення VD.

Дані щодо статі, ожиріння, віку та етнічної приналежності, свідчать про те, що IL-6 може відігравати набагато важливішу роль у патогенезі вірусної інфекції, ніж вважалося раніше. IL-6 підвищує продукцію катепсину L, який потім розщеплює вірус, дозволяючи інфікувати клітини епітелію легенів. IL-6 також підвищує регуляцію рецептора ангіотензину II — AT1 [70] і, ймовірно, підвищує експресію рецепторів ACE2 в легневих епітеліальних клітинах. Показана позитивна кореляція між рівнями IL-6 та ACE2 при бронхоальвеолярному лаважі в пацієнтів із важким запаленням легенів. Потім розмноження вірусів у легневих епітеліальних клітинах рекрутує прозапальні клітини, які, зі свого боку, виробляють цитокіни, включаючи IL-6, що спричиняє цитокіновий шторм [71].

Отже, IL-6 забезпечує зв'язування та реплікацію вірусів як за допомогою up-регуляції рецепторів ACE2, так і індукції катепсину L у макрофагах. Дія IL-6 відбувається за схемою: 1) вірус досягає епітелію легень; 2) катепсин L, який виділяється макрофагами дає можливість вірусу зв'язатись із рецепторами; 3) інфіковані клітини виробляють IL-6, який рекрутує більше макрофагів і збільшує кількість епітеліальних рецепторів; 4) інфіковані

клітини епітелію продукують нові копії вірусу; 5) макрофаги продукують IL-6 у відповідь на вірусну інфекцію; 6) IL-6 зв'язується з макрофагами, індукуючи продукцію катепсину L. Показана також участь CCL5 (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES) у підвищенні рівня IL-6 [72].

Ці дані зумовлюють стратегію для цілого ряду терапевтичних варіантів, включаючи призначення VD, який безпосередньо знижує вміст IL-6 у макрофагах [69].

**Антимікробні пептиди.** VD, що генерується легневим епітелієм, і VDR, що експресуються в цьому ж епітелії, після взаємодії регулюють велику кількість генів.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  активує в дихальних шляхах дозрівання НК-клітин, нейтрофілів та макрофагів. У багатьох масштабних дослідженнях показано, що VD підвищує клітинний імунітет, індукуючи антимікробні пептиди, такі як кателіцидини (hCAP-18/LL-37), що секретуються моноцитами, В-клітинами, НК-клітинами, епітеліальними клітинами,  $\gamma\delta\text{T}$ -клітинами, та дефензини (зокрема, дефензин  $\beta 4$ ) [50, 73], які демонструють противірусний (переважно протигрипозний) ефект. Кателіцидини характеризуються прямою антимікробною дією на грампозитивні, грамнегативні бактерії, грибки та віруси. Ці пептиди вбивають патогенні мікроорганізми, порушуючи їх клітинні мембрани [66].

Показано, що VD гальмує реплікацію вірусу грипу А, а також ротавірусу *in vitro* та *in vivo*. У клінічному дослідженні також повідомлялося, що добавки 4000 МО на добу VD зменшують ступінь тяжкості при захворюванні вірусом денге [1].

**Аутофагія.** Підвищена активність макрофагів зменшує активність аутофагії під час зараження. Аутофагія — процес, індукований цитокінами, що підтримує клітинний гомеостаз. Аутофагія поєднується з вивільненням IFN- $\alpha$ /CXCL10 для зупинки реплікації вірусу під час інфікування, наприклад, вірусом грипу. VD, обмежуючи аутофагію, може контролювати вірусне респіраторне захворювання легенів. Вроджена імунна реакція за дії VD розширюється, активуючи рух мієлоїдних дендритних клітин до лімфатичних органів, для стимуляції специфічних Th-/В-клітин [74]. VD також перешкоджає утворенню прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IFN- $\beta$  та RANTES

в епітеліальному шарі легень. Останній цитокін, поряд з IL-6, бере участь у порушенні імунного гомеостазу при інфекції COVID-19 [66].

**Вітамін D, ЦД, ожиріння і COVID-19.** ЦД визнаний фактором ризику щодо необхідності госпіталізації та зростання смертності від інфекції COVID-19. Діабет також був фактором ризику при важких захворюваннях та смертності при попередніх коронавірусних інфекціях SARS, MERS (Близькосхідний респіраторний синдром) та важкій пандемії грипу A H1N1 у 2009 році [75]. При інфекції COVID-19 VD був запропонований для лікування хворих на ЦД з інфекцією COVID-19, особливо за наявності його дефіциту. Дефіцит VD є загальносвітовим через відсутність добавок до харчових продуктів [54]. У хворих на ЦД порушена імунна реакція на інфекцію як щодо цитокінового профілю, так і змін імунної відповіді, включаючи активацію Т-клітин та макрофагів. Поганий контроль рівня глікемії порушує імунну відповідь на вірусну інфекцію, а також на потенційну вторинну бактеріальну інфекцію в легенях [54, 76]. Показано, що навіть короткочасна гіперглікемія тимчасово супресує вроджену імунну систему. Крім того, ЦД, як і ожиріння, характеризується високим вмістом прозапальних цитокінів, особливо IL-1, IL-6 і TNF- $\alpha$  [77, 78].

Також було показано, що ожиріння в поєднанні з метаболічними розладами та недостатністю вітаміну D значно збільшує ризик інфікування та захворювання на COVID-19, а також пов'язане зі значно вищим ризиком тяжкості COVID-19, особливо для дорослих 65 років і старше [79].

Ожиріння згубно впливає на легеневу функцію. По-перше, ожиріння негативно впливає на функціональну залишкову місткість та резервний об'єм видиху, як наслідок закриття дихальних шляхів через накопичення жиру в середостінній, грудній та черевній порожнині [80]. Крім того, з підвищенням вмісту жиру в організмі, надмірна секреція адипокінів та цитокінів із жирової тканини одночасно порушує реакцію імунної системи на інфекцію та викликає системне запалення. Рівні вільних жирних кислот (free fatty acid, FFA) та ліпополісахаридів (lipopolysaccharides, LPS), що виділяються кишковими бактеріями, зростають під час ожиріння, що ініціює активацію TLR4-сигналіну,

макрофагів жирової тканини, а також шляху NF- $\kappa$ B. Макрофаги фенотипу M1, які ініціюють та регулюють запальні реакції через IFN- $\gamma$ , TLR4, LPS та стимуляцію FFA, стають основними елементами імунної системи в жировій тканині [81]. Багато запальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-12 та IL-18, секретуються макрофагами M1. Ожиріння збільшує співвідношення Th1/Th2, і рівень Th17, що призводить до імунного дисбалансу [82]. Макрофаги M1 також відіграють важливу роль при ожирінні в розвитку IP на рівні тканин. Це частково пов'язано з підвищеним рівнем запальних факторів, які порушують функцію каскадів c-Jun-N-кінцевої протеїнкінази-1 і I $\kappa$ B-кінази/NF- $\kappa$ B, які контролюють фосфорилування субстратів рецепторів інсуліну IRS1/2 [4, 31, 60].

Крім того, венозна тромбоемболія частіше трапляється в осіб з ожирінням через протромботичні ефекти хронічного низько-рівневого запалення. Ці ефекти провокуються активацією тромбоцитів, підвищенням активності факторів згортання крові (фактор VIIa, VIII, IX, X, фібриноген та фактор фон Віллебранда), стимуляцією адгезійними молекулами (P-селектином) та зниженням регуляції ендогенних антикоагулянтних факторів — антитромбіну та білка С. Крім того, інгібітор активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), протромботичний адипокін, також сприяє посиленню венозної тромбоемболії при ожирінні. Коагулопатія, включаючи дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, є однією з основних причин смертності від COVID-19 [31, 83].

Дослідження показали, що дорослі з високим індексом маси тіла (ІМТ) більш сприйнятливі до COVID-19. Так ІМТ від 35 до 40 кг/м<sup>2</sup> може збільшити ризик смерті від COVID-19 на 40-44%, а ІМТ понад 40 кг/м<sup>2</sup> — на 90%. Отже, цей показник може бути корисним в умовах первинної медичної допомоги та в лікарнях для оцінки ризику ускладненого перебігу захворювання в пацієнтів із позитивним тестом на SARS-CoV-2 [31].

### **Вітамін D і нейро- та ретинопатії**

VD — це нейростероїдний гормон, який регулює нейромедіатори та нейротрофіни. Багато доклінічних досліджень підтверджують

## Огляди

гіпотезу про важливість VD для запобігання когнітивних порушень. Перехресні дослідження виявили, що рівень VD значно нижчий в осіб із хворобою Альцгеймера та іншими когнітивними порушеннями порівняно зі здоровими дорослими [2]. Довготривалі дослідження та мета-аналіз також показали зв'язок низького вмісту VD із когнітивними порушеннями та хворобою Альцгеймера. VD проникає в мозок, перетинаючи гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) шляхом пасивної дифузії. Активна форма,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , зв'язується з VDR і впливає на експресію генів. VDR присутні в нейронах, гліальних клітинах гіпокампу, орбітофронтальній корі, поперечному відділі, мигдалині та таламусі [84]. Його нейропротекторний, протизапальний та антиоксидантний вплив на нейрони сприяє нормальному функціонуванню мозку. VD сприяє виробленню нейротрофічних факторів, таких як фактор росту нервів (*nerve growth factor*, NGF). Є повідомлення про прискорення росту нейронів у культурах клітин гіпокампу щурів, збагачених VD. NGF та інші нейротрофічні фактори сприяють виживанню як нейронів гіпокампу, так і кори [85]. VD також бере участь у регуляції експресії різних нейромедіаторів, таких як ацетилхолін, дофамін, серотонін та гамма-аміномасляна кислота. VD зменшує гіперфосфорилювання тау, пов'язане з віком, утворення олігомерів  $\beta$ -амілоїду, посилює кліренс амілоїду та запобігає загибелі нейронів [2, 86].

Епідеміологічні дані прогнозують різке збільшення поширеності ЦД та діабетичної ретинопатії (ДР) – найпоширенішого ускладнення ЦД, для якого, однак, на сьогодні недостатньо ефективних засобів для профілактики та лікування. Оскільки гіповітаміноз D дуже частий у хворих на ЦД, а VD здійснює захисну дію щодо судин, досліджували зв'язок дефіциту VD із діабетичною ДР, її тяжкістю та прогресуванням. Мета-аналіз показав, що ДР була поширеною у 25,7% пацієнтів і її відсоток був значно вищим у хворих на ЦД1 порівняно з особами із ЦД2 (54,4% проти 25,0%). Багатомірний порядковий регресійний аналіз виявив, що погано контрольований HbA1c асоціюється з більшою тяжкістю ретинопатії [87]. Великі епідеміологічні дослідження показали, що поріг появи ДР дорівнює HbA1c на рівні 6,5%, трохи вище верхньої межі норми [88].

Активованій VD діє через свій когнітивний VDR з двома підтипами: зв'язаний із мембранами mVDR та nVDR, який знаходиться в ядрі і експресується в більшості клітин, що походять із мезенхіми. nVDR регулює геномні ефекти VD, які проявляються протягом від годин до днів після його активації. Після фосфорилювання/активації nVDR утворює тример із ретиноїдним рецептором X. Цей комплекс потім зв'язується з респонсивним елементом VDR, що призводить до змін у транскрипції та експресії генів-мішеней [88].

Ще у 2000 р. виявили зворотну залежність між наявністю та тяжкістю ДР та концентраціями VD, які були найнижчими при проліферативній ДР та найвищими у хворих на ЦД без ДР. Перехресне дослідження, що включало понад 500 пацієнтів, показало, що дефіцит VD пов'язаний зі збільшенням поширеності ДР у хворих на ЦД1 [88].

Факти свідчать, що завдяки своєму впливу на імунну систему VD може відігравати певну роль у патогенезі ДР [89]. Пацієнти з ДР мали нижчий рівень сироваткового VD порівняно з тими, у кого не було ретинопатії [90]. Запальні цитокіни, такі як TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6 та інгібітор активатора плазміногену-1, ур-регулюються при ЦД2. VD зменшує продукцію кількох прозапальних цитокінів, таких як IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF- $\alpha$  [89]. Крім того, VD зменшує кількість індукованих ЦД ROS та надає захисний ефект проти пошкодження судин сітківки та апоптозу клітин у поєднанні з інгібуванням інфламасомного шляху ROS/TXNIP/NLRP3 [91]. VD також збільшує eNOS-залежну продукцію NO; модулює запалення та імунну систему; зменшує кількість TGF- $\beta$ ; регулює активацію каскаду комплементу; пригнічує РААС; зменшує шкідливий вплив кінцевих продуктів глікування (*advanced glycation end products*, AGE); зменшує стрес ендоплазматичного ретикулуму; регулює апоптоз ендотеліальних клітин; може здійснювати свою судинну захисну діяльність також шляхом регулювання діабетичного лейкостазу та/або покращення міогенної реакції мікросудин [88]. VD може впливати на розвиток ДР через механізми ангіогенезу. Активний метаболіт вітаміну D, кальцитріол, є потужним інгібітором неоваскуляризації сітківки *in vivo*. Він також інгібує капілярний морфогенез

ендотеліальних клітин сітківки *in vitro*. Крім того, кальцитріол знижує транскрипційну активність HIF-1 щодо його генів-мішеней, таких як ген судинного фактора росту ендотелію (vascular endothelial growth factor, VEGF). Ускладнення при ДР, такі як набряк жовтої плями та неоваскуляризація, зумовлені синтезом VEGF [88]. Вітамін D може здійснювати свій позитивний ефект завдяки зниженню рівня VEGF. Попередні дослідження показали, що дефіцит вітаміну D прискорює тяжкість ретинопатії. Встановлено, що рівень вітаміну D у сироватці крові  $\leq 18,6$  нг/мл служить чутливим та специфічним біомолекулярним біомаркером для проліферативної хвороби серед пацієнтів із ДР [92].

Розуміння механізмів дії вітаміну D<sub>3</sub> має важливе значення для запобігання та лікування захворювань, пов'язаних із запаленнями, таких як діабетична ретинопатія [91].

Вище розглянуті клінічні та патофізіологічні аспекти передбачають, що дефіцит VD може бути причетним до розвитку та прогресування ДР. Оскільки гіповітаміноз D широко поширений у всьому світі, а також пов'язаний із розвитком ЦД2, доцільним було б визначення рівнів VD у хворих на ДР. Знання того, що VD захищає мікросудини сітківки від діабету та надає цілющий вплив на функцію ендотелію, може мати високу клінічну актуальність. Насправді, оскільки дефіцит VD надзвичайно поширений, особливо в пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком, а його добавки є і безпечними, і недорогими, це може мати потенціал представляти нову стратегію профілактики та лікування не тільки ДР, але й інших діабетичних судинних захворювань [88].

## Висновки

VD — це універсальний стероїдний гормон, який регулює активність кількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, зокрема ІР, метаболічний синдром, ЦД, ССЗ, рак та когнітивні порушення. Крім того, дослідження 2020 року показали, що VD може впливати на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширеності дефіциту або недостатності VD

у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є важкі хронічні захворювання.

Потенціал VD терапії для хворих на ЦД очевидний. Його імуномодулювальні ефекти сприяють індукції імунної толерантності та анергії Т-клітин, пригнічують активність В-клітин та вироблення антитіл, зменшують запальну реакцію, корисні для профілактики та лікування ЦД1. VD здійснює прямий та побічний вплив на гомеостаз глюкози — секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення, яке спостерігається при ЦД2 та ожирінні.

Сигналінг VD необхідний для серцево-судинної функції, особливо для регуляції судинного тону, а також як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. Оскільки VD регулює нейромедіатори та нейротрофіни, багато досліджень свідчать про важливість VD для запобігання когнітивних порушень та ретинопатії.

Таким чином, VD посилює протизапальну та противірусну реакцію епітеліальних клітин у дихальній системі під час респіраторних вірусних інфекцій. Пропонується також приймати VD разом із магнієм, оскільки він необхідний для ферментативних реакцій в організмі. Результати клінічних випробувань показують, що введення VD пацієнтам із його дефіцитом допомагає при інфікуванні вірусами, такими як COVID-19. Приймання VD в осінньо-зимовий період для пацієнтів із високим ризиком надає додатковий захист від розвитку захворювань дихальних шляхів, особливо під час пандемії COVID-19. VD може бути основною допоміжною терапією при лікуванні пацієнтів, які постраждали від COVID-19 для осіб із його дефіцитом.

На сучасному фармацевтичному ринку України представлена достатня кількість препаратів вітаміну D у вигляді БАД, але сьогодні увагу привертає новий лікарський препарат Декрістол® 20 000 МО N20 («Mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина), аналогів якому наразі немає і одна капсула якого містить 20 000 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Препарат показаний для профілактики та лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у дорослих, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорозу в пацієнтів із дефіцитом

## Огляди

вітаміну D<sub>3</sub> або з високим ризиком нестачі цього вітаміну. З метою профілактики дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> рекомендується 1 капсула (20 000 МО) на тиждень незалежно від початкового рівня. Упаковки ж вистачить у такому випадку на 5 місяців. Лікування дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> передбачає два етапи. Початкове лікування дефіциту включає 2 капсули (40 000 МО) на тиждень протягом 6-12 тижнів. На наступному етапі проводиться підтримка його рівня шляхом прийому від 60 000 до 120 000 МО на місяць протягом періоду до 6 міс. Для прикладу: 1 капсула (20 000 МО) на тиждень забезпечить 80 000 МО на місяць.

Поява на ринку Декрістол® 20 000 МО N20 із можливістю щотижневого приймання покращує комплаєнс та є відмінною альтернативою для тих, кого не влаштовує щоденне приймання. Європейське визнання робить його препаратом вибору в лікуванні та профілактиці дефіциту вітаміну D.

## Список використаної літератури

- Aslan MT, Aslan İÖ, Özdemir Ö. Letter to the Editor: Is vitamin D one of the key elements in COVID-19 days? *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):1038-9. doi: 10.1007/s12603-020-1413-5.
- Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. Low vitamin D and its association with cognitive impairment and dementia. *J Aging Res*. 2020 Apr 30;2020:6097820. doi: 10.1155/2020/6097820.
- Smolders J, van den Ouweland J, Geven C, Pickkers P, Kox M. Letter to the Editor: Vitamin D deficiency in COVID-19: Mixing up cause and consequence. *Metabolism*. 2021 Feb;115:154434. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154434.
- Тронько НД, Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ЕІ. Молекулярні механізми патогенеза сахарного діабета і його ускладнень. Київ: Издательский дом Медкнига; 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Kyiv: Publishing house Medkniга; 2018. 264 p. Russian).
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
- Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2016 Mar 10;7(5):89-100. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.89.
- Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 4;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
- Silver J, Naveh-Manly T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Nov;9(11):641-9. doi: 10.1038/nrneph.2013.147.
- Mele C, Caputo M, Bisceglia A, Samà MT, Zavattaro M, Aimaretti G, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in thyroid diseases. *Nutrients*. 2020 May 16;12(5):1444. doi: 10.3390/nu12051444.
- Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007 Oct;195(1):125-31. doi: 10.1677/JOE-07-0267.
- Balla M, Merugu GP, Konala VM, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M, et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020 Oct 29;10(6):529-36. doi: 10.1080/20009666.2020.1811074.
- Federico G, Genoni A, Puggioni A, Saba A, Gallo D, Randazzo E, et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Aug;19(5):923-9. doi: 10.1111/pedi.12673.
- Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus – a narrative review. *Molecules*. 2018 Dec 24;24(1):53. doi: 10.3390/molecules24010053.
- Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*. 2019 Sep 11;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185.
- Tripathi P, Rao YK, Pandey K, Gautam KA. Significance of vitamin D on the susceptibility of gestational diabetes mellitus – a meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 Sep-Oct;23(5):514-24. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_184\_19.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Feb 26;5(1):8. doi: 10.1186/1758-5996-5-8.
- Zehra O, Tahseen A. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2010 Jan;86(1011):18-25; quiz 24. doi: 10.1136/pgmj.2009.078626.
- Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its nuclear receptor. *J Mol Biol*. 2005 Jun 3;349(2):248-60. doi: 10.1016/j.jmb.2005.03.060.
- Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, et al. Prospective associations of vitamin D status with  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, and glycemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes*. 2014 Nov;63(11):3868-79. doi: 10.2337/db14-0489.
- Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int*. 2008 Dec;74(12):1577-81. doi: 10.1038/ki.2008.452.
- Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice. *Diabetologia*. 2013 Mar;56(3):553-62. doi: 10.1007/s00125-012-2801-0.
- Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a proinflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jul;77(1):47-57. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.007.
- Mutt SJ, Karhu T, Lehtonen S, Lehenkari P, Carlberg C, Saarnio J, et al. Inhibition of cytokine secretion from adipocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> via the NF- $\kappa$ B pathway. *FASEB J*. 2012 Nov;26(11):4400-7. doi: 10.1096/fj.12-210880.
- Oh J, Riek AE, Darwech I, Funai K, Shao J, Chin K, et al. Deletion of macrophage Vitamin D receptor promotes insulin resistance and monocyte cholesterol transport to accelerate atherosclerosis in mice. *Cell Rep*. 2015 Mar 24;10(11):1872-86. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.043.
- Riek AE, Oh J, Darwech I, Moynihan CE, Bruchas RR, Bernal-Mizrachi C. 25(OH) vitamin D suppresses macrophage adhesion and migration by downregulation of ER stress and scavenger receptor A1 in type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:172-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.016.
- Riek AE, Oh J, Darwech I, Worthy V, Lin X, Ostlund RE Jr, et al. Vitamin D<sub>3</sub> supplementation decreases a unique circulating monocyte cholesterol pool in patients with type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Mar;177:187-92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.011.
- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2013 Feb;59(2):381-91. doi: 10.1373/clinchem.2012.193003.
- Tabesh M, Azadbakht L, Faghihmani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation

- on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2014 Oct;57(10):2038-47. doi: 10.1007/s00125-014-3313-x.
29. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018 Mar 19;10(3):375. doi: 10.3390/nu10030375.
  30. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):1068-73. doi: 10.1002/jbmr.3686.
  31. Sahin E, Orhan C, Uckun FM, Sahin K. Clinical impact potential of supplemental nutrients as adjuncts of therapy in high-risk COVID-19 for obese patients. *Front Nutr*. 2020 Oct 22;7:580504. doi: 10.3389/fnut.2020.580504.
  32. Elkhwanky MS, Kumm O, Pilttonen TT, Laru J, Morin-Papunen L, Mutikainen M, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBM Plus*. 2020 Nov;4(11): e10397. doi: 10.1002/jbm4.10397.
  33. Al Mheid I, Patel R, Morrow J, Morris A, Rahm A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 5;58(2):186-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.051.
  34. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the T-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):558-64. doi: 10.1210/en.2007-0805.
  35. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020 Feb;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575.
  36. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin d in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 3;19(2):455. <https://doi.org/10.3390/ijms19020455>.
  37. De la Guña-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
  38. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013 Dec 3;128(23):2517-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002654.
  39. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J*. 2015 June;67(2):89-97. doi: 10.1016/j.ehj.2014.11.005.
  40. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Aug;36(8):1651-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307586.
  41. Yin K, You Y, Swier V, Tang L, Radwan MM, Pandya AN, et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2432-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306132.
  42. Ford K, Latic N, Slavic S, Zeitz U, Dolezal M, Andrukhov O, et al. Lack of vitamin D signalling per se does not aggravate cardiac functional impairment induced by myocardial infarction in mice. *PLoS ONE*. 2018 Oct 1;13(10): e0204803. doi: 10.1371/journal.pone.0204803.
  43. Zhang Q-Y, Jiang C-M, Sun C, Tang TF, Jin B, Cao DW, et al. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2015 Aug;28(4):471-6. doi: 10.1007/s40620-014-0167-8.
  44. Farrokhian A, Raygan F, Bahmani F, Talari HR, Esfandiari R, Esmailzadeh A, et al. Long-Term vitamin D supplementation affects metabolic status in vitamin D-deficient type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *J Nutr*. 2017 Mar;147(3):384-9. doi: 10.3945/jn.116.242008.
  45. Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, Mannan N, Timms PM, Martineau AR, et al. Effects of vitamin D2 or D3 supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: Results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Apr;18(4):392-400. doi: 10.1111/dom.12625.
  46. Wu Z, Wang T, Zhu S, Li L. Effects of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy in coronary artery disease patients. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(1):9-16. doi: 10.3109/14017431.2015.1103893.
  47. Bouillon R, Suda T. Vitamin D: Calcium and bone homeostasis during evolution. *BoneKey Rep*. 2014 Jan 8;3:480. doi: 10.1038/bonekey.2013.214.
  48. Al-Ishaq RK, Kubatka P, Brozmanova M, Gazdikova K, Caprnda M, Büsselberg D. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch Physiol Biochem*. 2021 Jun;127(3):195-209. doi: 10.1080/13813455.2019.1628064.
  49. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014 Jan 17;114(2):379-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
  50. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021 Jan 15;292:198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235.
  51. Zhang X, Zhou M, Guo Y, Song Z, Liu B. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes high glucose-induced M1 macrophage switching to M2 via the VDR-PPAR gamma signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015:157834. doi: 10.1155/2015/157834.
  52. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, Gutiérrez ACF, Van Lommel L, Marchal K, et al. Vitamin D<sub>3</sub> induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Rep*. 2015 Feb 10;10(5):711-25. doi: 10.1016/j.celrep.2015.01.013.
  53. Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, Zanola A, Dall'Ara F, Pizzorni C, et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus*. 2015 Apr;24(4-5):490-8. doi: 10.1177/0961203314559090.
  54. Singh SK, Jain R, Singh S. Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1033-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.071.
  55. Campbell PA, Young MW, Lee RC. Vitamin D clinical pharmacology: relevance to COVID-19 pathogenesis. *J Natl Med Assoc*. 2021 Apr;113(2):208-11. doi: 10.1016/j.jnma.2020.09.152.
  56. Пушкарёв ВВ, Соколова ЛК, Ковзун ОI, Пушкарёв ВМ, Тронько МД. Роль стрессу ендоплазматичного ретикулуму та NLRP3-інфламасом у розвитку атеросклерозу. *Cytol Genet*. 2021;55(4):43-53 (Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3-inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytol Genet*. 2021;55(4):43-53. Ukrainian).
  57. Пушкарёв ВМ, Ковзун ОI, Пушкарёв ВВ, Гуда ВВ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF-κB. *Журнал НАМН України*. 2015;20(3-4):287-98 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda VV, Tronko MD. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF-κB (review of literature and own data). *J NAMS Ukraine*. 2015;20(3-4):287-98. Ukrainian).
  58. Пушкарёв ВМ, Соколова ЛК, Ковзун ОI, Пушкарёв ВВ, Тронько МД. Участь ядерного фактора NF-κB у патогенезі діабету 1 типу. *Ендокринологія*. 2016;21(3):225-38 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Involvement of nuclear factor NF-κB in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Endokrinologia*. 2016;21(3):225-38. Ukrainian).
  59. Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ, Пушкарёв ВВ, Тронько НД. Механізми патогенеза атеросклерозу у больных діабетом. Роль NF-κB. *Проблеми ендокринної патології*. 2017;2:64-76 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of the pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (the literature review). *Probl Endocrin Pathol*. 2017;2:64-76. Russian).
  60. Тронько НД, Пушкарёв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарёв ВВ. Участь ядерного фактора NF-κB в трансформації хронічного запалення в діабет 2 типу. *Журнал НАМН України*. 2017;23(1-2):23-39 (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV. Nuclear factor NF-κB involvement in transformation of chronic inflammation into type 2 diabetes (review of literature and own data). *J NAMS Ukraine*. 2017;23(1-2):23-39. Russian).
  61. Jheng JR, Ho JY, Horng JT. ER stress, autophagy, and RNA viruses. *Front Microbiol*. 2014 Aug 5;5:388. doi: 10.3389/fmicb.2014.00388.
  62. Martineau AR, Hooper RL, Bergman P, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute

## Огляди

- respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356: i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
63. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Jan 24;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
  64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020a Mar 28;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  65. Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor  $\kappa$ B activation by interacting with I $\kappa$ B kinase  $\beta$  protein. *J Biol Chem*. 2013 Jul 5;288(27):19450-8. doi: 10.1074/jbc.M113.467670.
  66. Paria K, Paul D, Chowdhury T, Pyne S, Chakraborty R, Mandal SM. Synergy of melanin and vitamin-D may play a fundamental role in preventing SARS-CoV-2 infections and halt COVID-19 by inactivating furin protease. *Transl Med Commun*. 2020;5(1):21. doi: 10.1186/s41231-020-00073-y.
  67. Stoppelenburg AJ, von Hegedus JH, Huis in't Veld R, Bont L, Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signalling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: vitamin D receptor and RSV infection. *J Pathol*. 2014 Jan;232(1):57-64. doi: 10.1002/path.4267.
  68. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020 Jun;50(4):382-3. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.002.
  69. Silberstein M. Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for Vitamin D. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106995. doi: 10.1016/j.intimp.2020a.106995.
  70. Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, Granger DN, Gavins FNE. Novel role of T Cells and IL-6 (Interleukin-6) in angiotensin II-induced microvascular dysfunction. *Hypertension*. 2019 Apr;73(4):829-38. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286.
  71. Silberstein M. Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020b Jul;140:109767. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109767.
  72. Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, Corley MJ, Kazempour K, Lalezari JP, et al. Disruption of the CCL5/RANTES-CCR5 pathway restores immune homeostasis and reduces plasma viral load in critical COVID-19. *medRxiv*. 2020 May 5;2020.05.02.20084673. doi: 10.1101/2020.05.02.20084673.
  73. Panarese A, Shahini E. Letter: covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther*. May;51(10):993-5. doi: 10.1111/apt.15752.
  74. Wang Y, Jiang K, Zhang Q, Meng S, Ding C. Autophagy in negative-Strand RNA virus infection. *Front Microbiol*. 2018 Feb 13;9:206. doi: 10.3389/fmicb.2018.00206.
  75. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*. 2009 Oct;158(1):20-5. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x.
  76. Odegaard JI, Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2012 Mar;2(3): a007724. doi: 10.1101/cshperspect.a007724.
  77. Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *J Mol Cell Biol*. 2021 Mar 10;12(12):958-62. doi: 10.1093/jmcb/mjaa054.
  78. Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Попова ВВ. Сучасні погляди на патогенетичні аспекти та стратегії лікування хворих на цукровий діабет із COVID-19. *Ендокринологія*. 2020;25(2):3-44 (Tymbalyuk VI, Tronko MD, Popova VV. Modern views on the pathogenetic aspects and treatment strategies of patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Endokrynologia*. 2020;25(2):3-44. Ukrainian).
  79. Li S, Cao Z, Yang H, Zhang Y, Xu F, Wang Y. Metabolic healthy obesity, vitamin D status, and risk of COVID-19. *Aging Dis*. 2021 Feb 1;12(1):61-71. doi: 10.14336/AD.2020.1108.
  80. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Sep;12:755-67. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.
  81. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017 Jul;72:120-43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005.
  82. Karczewski J, Sledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytok Netw*. 2018 Sep 1;29:83-94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415.
  83. Bikkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75:2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
  84. Lukaszuk E, Bien-Barkowska K, Bien B. Cognitive functioning of geriatric patients: is hypovitaminosis D the next marker of cognitive dysfunction and dementia? *Nutrients*. 2018 Aug 16;10(8):1104. doi: 10.3390/nu10081104.
  85. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Mar;1367(1):57-63. doi: 10.1111/nyas.13058.
  86. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 31;19(8):2245. doi: 10.3390/ijms19082245.
  87. Long M, Wang C, Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity. *Nutr Diabetes*. 2017 Jun 12;7(6): e281. doi: 10.1038/nutd.2017.30.
  88. Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Oct 7:1-13. doi: 10.1007/s11154-020-09575-4.
  89. Saxena S. Vitamin D supplementation in diabetic retinopathy in the era of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):483-4. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3798\_20.
  90. Afarid M, Ghattavi N, Johari M. Serum levels of vitamin D in diabetic patients with and without retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Apr-Jun;15(2):172-7. doi: 10.18502/jovr.v15i2.6734.
  91. Lu L, Lu Q, Chen W, Li J, Li C, Zheng Z. Vitamin D<sub>3</sub> protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *J Diabetes Res*. 2018 Feb 22;2018:8193523. doi: 10.1155/2018/8193523.
  92. Nadri G, Saxena S, Mahdi AA, Kaur A, Ahmad MK, Garg P, et al. Serum vitamin D is a biomolecular biomarker for proliferative diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous*. 2019 Nov 5;5:31. doi: 10.1186/s40942-019-0181-z.

## Эффекты витамина D при различной патологии

**Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, Н.Д. Тронько**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Витамин D (VD), это универсальный стероидный гормон, который регулирует активность нескольких тысяч генов. За последние десятилетия были зарегистрированы многочисленные заболевания ассоциированные с дефицитом VD, в том числе инсулинорезистентность (ИР), метаболический синдром, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), рак и когнитивные нарушения. Кроме того, исследования 2020 года показали, что VD может влиять на инфицирование вирусом COVID-19 SARS-CoV-2 и течение болезни. Важным фактом является то, что эпидемиологические исследования продемонстрировали высокий уровень распространенности дефицита или недостаточности VD во всем мире. Недостаточность VD является сильным диетическим пусковым механизмом, следствием которого являются тяжелые хронические заболевания. Потенциал VD терапии для больных диабетом очевиден. Его иммуномодулирующие эффекты способствуют индукции иммунной толерантности и анергии Т-клеток, подавляют активность В-клеток и выработку антител,

уменьшают воспалительную реакцию, полезны для профилактики и лечения СД 1-го типа. VD осуществляет прямое и косвенное влияние на гомеостаз глюкозы — секрецию инсулина, чувствительность к инсулину и системное воспаление, которое наблюдается при СД 2-го типа и ожирении. Сигналинг VD необходим для сердечно-сосудистой функции, особенно для регуляции сосудистого тонуса, а также как антифибротический и антигипертрофический фактор. Поскольку VD регулирует нейромедиаторы и нейротрофины, многие исследования свидетельствуют о важности VD для предотвращения когнитивных нарушений и ретинопатии. VD усиливает противовоспалительную и противовирусную реакцию эпителиальных клеток в дыхательной системе при респираторных вирусных инфекциях. Показано, что введение VD пациентам с его дефицитом помогает при инфицировании вирусами, такими как COVID-19. Прием VD в осенне-зимний период для пациентов с высоким риском развития заболеваний дыхательных путей предоставляет им дополнительную защиту. Во время пандемии желателно принимать 1000-2000 МЕ в день в форме поливитаминов или добавок VD. Ежедневное употребление VD рекомендуется из-за короткого периода его полураспада в циркуляции. VD может быть основной вспомогательной терапией при лечении пациентов, пострадавших от COVID-19 для лиц с его дефицитом.

**Ключевые слова:** витамин D, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, когнитивные нарушения, ожирение, ретинопатия, иммунная система.

## Effects of vitamin D in various pathologies

**L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko**

SI «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Vitamin D (VD) is a universal steroid hormone that regulates the activity of several thousand genes. Numerous diseases associated with VD deficiency have been reported in recent decades, including insulin resistance (IR), metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD), cancer, and cognitive impairment. In addition, studies in 2020 have shown that VD can affect COVID-19 SARS-CoV-2 infection and disease. An important fact is that epidemiological studies have shown a high prevalence of VD deficiency or insufficiency worldwide. VD deficiency is a strong dietary trigger, resulting in severe, chronic disease. The potential of VD therapy for DM patients is obvious. Its immunomodulatory effects promote the induction of immune tolerance and T-cell anergy, inhibit B-cell activity and antibody production, reduce the inflammatory response, and are useful for the prevention and treatment of DM type 1. VD has direct and indirect effects on glucose homeostasis — insulin secretion, insulin sensitivity and systemic inflammation, which is observed in DM type 2 and obesity. VD signaling is required for cardiovascular function, especially for the regulation of vascular tone, as well as antifibrotic and antihypertrophic factors. Because VD regulates neurotransmitters and neurotrophins, many

studies have shown the importance of VD in preventing cognitive impairment and retinopathy. VD enhances the anti-inflammatory and antiviral response of epithelial cells in the respiratory system at viral infections. Administration of VD to patients with VD deficiency has been shown to help with infections such as COVID-19. Taking VD in the autumn-winter period for patients at high risk of development of respiratory diseases provides them additional protection. During a pandemic, it is desirable to take 1000-2000 IU per day in the form of multivitamins or VD supplements. Daily use of VD is recommended because of a short half-life in the circulation. VD may be the main adjunctive therapy in the treatment of patients with COVID-19 for people with VD deficiency.

**Keywords:** vitamin D, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, COVID-19, cognitive impairment, obesity, retinopathy, immune system.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при різних патологіях. Ендокринологія. 2021;26(2):160-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.160.

**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:** Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Соколова Л.К. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Пушкарєв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

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

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

**Стаття:** надійшла до редакції 01.06.2021 р.; перероблена 11.06.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Тронько НД. Ефекты витамина D при различных патологиях. Эндокринология. 2021, 26 (2):160-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.160.

**Адрес для переписки:** Пушкарєв Владимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Соколова Любовь Константиновна, д-р мед. наук, старш. науч. сотр., заведующая отделом диабетологии ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарєв Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук,

## Огляди

проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Личный вклад:** Соколова Л.К. — анализ литературных источников и написание текста; Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Пушкарёв В.М. — анализ литературных источников и написание текста.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 01.06.2021 г.; переделана 11.06.2021 г.; принята к печати 02.07. 2021 г.; напечатана 14.07. 2021 г.

**For citation:** Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Effects of vitamin D in various pathologies. *Endokrynologia*. 2021;26(2):160-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.160.

**Correspondence address:** Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «VP Komisarzenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska str., 69, Kiev 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Sokolova Lyubov Konstantinovna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Sokolova L.K. — analysis of literary sources and text writing; Tronko M.D. — idea of work and consultation when editing an article; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing.

**Funding:** the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarzenko 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 01 June 2021; revised 11 June 2021; accepted for publication 02 July 2021; published 14 July 2021.

# D<sub>3</sub> Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ  
20 000 МО

Відженер лише  
1 капсула  
на тиждень!\*

Зручні правила прийому:

## ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D\*

1 капсула  
на тиждень

(незалежно від початкового рівня  
у період з листопада по квітень)



1 упаковка  
на 5 місяців

## ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D\*

2 капсули  
на тиждень

(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула  
на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки  
для подолання  
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

\* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D<sub>3</sub> – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mib

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина [www.dekristol.com.ua](http://www.dekristol.com.ua)  
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

інформації про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів



RIQAS



понад **320+** лабораторних центрів у більш ніж **130** населених пунктах по всій Україні<sup>1</sup>

<sup>1</sup>станом на 01.05.21

повна автоматизація процесів — щосекунди виконується лабораторний тест\*



\*за 70-ти годинного робочого тижня

SMS-сповіщення та відправка результатів аналізів на e-mail

**366 000** клієнтів лабораторія обслуговує щомісяця

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

сінево synevo



ацетон<sup>1</sup>  
 Пероксидна щитоподібна ...  
 3 Тиреоглобулін (ТТ)  
 .02 Тиреоглобулін, антитіла (АТТ)  
 .004 Тиреотропний гормон (ТТГ)  
 1005 Тиронсин вільний (Т4 віль.)  
 1006 Тиронсин загальний (Т4 заг.)  
 1007 Триіодтиронін вільний (Т3 віль.)  
 908 Триіодтиронін загальний (Т3 заг.)  
 95 Панель № 1: "Тиреоїди з АМС"  
 95 Панель № 2: "Тиреоїди" (3 пр...  
 \*мет № 3: "Сиринг" на ас...

**1 000** досліджень у прайсі  
**1 916 000** тестів виконується щомісяця

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179

# Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери

Л.К. Соколова,  
В.М. Пушкар'юв,  
М.Д. Тронько

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

**Резюме.** Метаболічний стан, що передує розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) — предіабет, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією  $\beta$ -клітин. У це поняття входять такі зміни вуглеводного обміну, як порушення глікемії натщесерце і порушення толерантності до глюкози. Біомаркерами предіабету є: рівні HbA1c та глікованого альбуміну; стан толерантності до глюкози; 1,5-ангідроглюцитол; фруктозамін. Нові маркери включають: адипонектин; фетуїн А; ліпопротеїн  $\alpha$ ; тригліцериди (ТГ); рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності; співвідношення ТГ/ЛПВЩ та ЛПНЩ/ЛПВЩ; загальний рівень холестерину; церамід; феритин; асоційовані з лектином серинові протеази; тромбоспондин 1; ацил-карнітини; мікроРНК; С-реактивний білок; фібриноген; інтерлейкін 18 (IL-18). Фактори ризику розвитку предіабету: близькі родичі з ЦД2; етнічна приналежність; серцево-судинні захворювання (ССЗ); гіпертонія; вміст холестерину ЛПВЩ та ТГ; у жінок синдром полікістозних яєчників; фізична неактивність; наявність сильного ожиріння; чорний акантоз та/або папіломи на шкірі. Метаболічний синдром (МС) — це сукупність факторів ризику, які визначають схильність до розвитку ЦД2 та ССЗ. Визначено 5 факторів ризику МС: високий рівень ТГ; низький вміст ЛПВЩ-С; високий артеріальний тиск та висока концентрація глюкози натщесерце або раніше виявлений ЦД2. Додатковими чинниками є гіпертонія; наднизький рівень ЛПВЩ-С; центральне ожиріння; високе співвідношення талії до стегна та мікроальбумінурія. Пізніше були запропоновані, як можливі додаткові чинники МС: гіперурикемія, мікроеваскулярна ангіна та підвищений рівень інгібітора активатора плазміногену. Зважаючи на глобальність предіабету, високі показники прогресування ЦД2 та підвищений ризик мікро- і макроеваскулярних ускладнень та смерті, зусилля, зосереджені на запобіганні прогресування діабету та його ускладнень мають вирішальне значення. Для профілактики та затримки діабету виявились ефективними активація способу життя і медикаментозна терапія.

**Ключові слова:** предіабет, метаболічний синдром, маркери предіабету.

## Вступ

Глобальна епідемія ЦД2 залишається однією з найбільших проблем здоров'я сучасності. Діабетом хворіють більше 400 мільйонів людей у всьому світі і їх кількість, за прогнозами, перевищить 600 мільйонів через 20 років [1].

Колективні людські та економічні витрати на боротьбу з хворобою постійно зростають. Значні зусилля спрямовані на запобігання діабету, які, зокрема, зосереджуються на попередженні хвороби в групі найвищого ризику — в осіб із предіабетом. Очікується, що кількість людей, які страждають на предіабет, істотно

## Огляди

зросте (понад 480 мільйонів людей до 2040 р.). Тому для зменшення ризику переходу до діабету та його ускладнень знадобляться ефективні методи діагностики предіабету.

### Предіабет

Предіабет — це метаболічний стан, що характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією  $\beta$ -клітин, що збільшує ризик ЦД2 [2]. Американська діабетична асоціація визначає предіабет як порушення толерантності до глюкози (IGT) або порушення рівня глюкози в крові натщесерце (IFG), або і те й інше [3]. Вважається, що високономальний рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) також є переддіабетним станом [4]. Фактори ризику предіабету включають: сімейний діабет, надмірна маса тіла (особливо абдомінальне ожиріння), вік понад 45 років, гестаційний діабет, надмірна вага в дітей, гіпертонія та фізична бездіяльність, належність до певних етнічних груп. Рівень глюкози вище норми, але нижче діагностичного порогу діабету, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ССЗ та смерті [2]. Отже, гальмування прогресії від предіабету до ЦД2 є важливою стратегією підтримки здоров'я населення.

Поширеність як ЦД2, так і предіабету в останні роки швидко зростає. Високий рівень предіабету підживлює розвиток глобальної пандемії діабету, тому оптимізація лікування діабету є світовим клінічним пріоритетом. Люди з комбінацією IFG та IGT мають підвищений ризик розвитку діабету порівняно з особами, які мають лише один із цих станів. Навіть помірно, але тривале підвищення рівня глюкози в плазмі крові, яке відповідає IFG або IGT, пов'язано з пошкодженням судинної системи. Предіабетична дисглікемія також збільшує ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна смерть. Крім того, як і інсулінорезистентність (IR), предіабет часто співіснує з іншими серцево-судинними факторами ризику, пов'язаними з метаболічним синдромом, такими як підвищення артеріального тиску та дисліпідемія. IR, яка виявляється рано в патогенезі дисглікемії і, ймовірно, присутня в більшості осіб із предіабетом, сама по собі є важливим прогностичним показником підвищеного ризику розвитку

діабету або ССЗ. Особи з предіабетом можуть страждати тими ж мікро-, макроваскулярними та несудинними ускладненнями, що й хворі на діабет, лише з меншою частотою захворюваності. Запобігання IR, що прогресує, та дисфункції  $\beta$ -клітин, пов'язаних із дисглікемією, є ключовим фактором для попередження або затримки трансформації предіабету в клінічний діабет 2-го типу [4, 5].

За даними Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD), предіабет діагностується тоді, коли глюкоза в плазмі крові натщесерце становить 5,6-6,9 ммоль/л (IFG), концентрація глюкози в плазмі становить 7,8-11,1 ммоль/л через 2 години після 75 г перорального тесту на толерантність до глюкози (oral glucose tolerance test, OGTT) (IGT) та/або HbA1c 5,7-6,4% [6]. Обстеження та діагностика предіабету необхідні, оскільки він є станом високого ризику розвитку ЦД2. Метааналіз показав, що річний показник прогресування діабету в осіб із предіабетом становить 3,5-7,0%, проти 2% у нормоглікемічних осіб, причому найвищі показники в пацієнтів із комбінацією IFG та IGT, а найнижчі — в осіб з IFG. Підвищення рівня HbA1c також пов'язано з підвищеним ризиком розвитку діабету зі щорічними показниками захворюваності, що становлять приблизно 5% для хворих при HbA1c 5,7-6,0% та до 10% при HbA1c 6,1-6,4% [7, 8]. Додавання неглікемічних факторів ризику до діагностики предіабету помітно збільшує ризик діабету, наближаючись до 30% на рік [8].

Фактори ризику розвитку предіабету та діабету: близькі родичі з ЦД2, некавказька етнічна приналежність, наявність історії ССЗ, гіпертонія (артеріальний тиск >140/90 або використання антигіпертензивних препаратів), холестерин ЛПВЩ <35 мг/дл та/або концентрація тригліцеридів >250 мг/дл, жінки з синдромом полікістозних яєчників, фізична неактивність (<90 хв/тиждень аеробної активності), наявність сильного ожиріння, чорний акантоз та/або папіломи на шкірі.

У деяких людей ЦД2 розвивається як наслідок вродженої дисфункції  $\beta$ -клітин підшлункової залози. В інших, розвиток IR передуює дефектам  $\beta$ -клітин [9]. Ці дані підкреслюють,

що предіабет (як і ЦД2) не є єдиною хворобою, а швидше множинними захворюваннями з різною патологією та траєкторіями розвитку захворювання.

**IFG.** 1. У здорових людей концентрація глюкози в циркуляції підтримується у вузькому діапазоні завдяки здатності печінки регулювати напрямок потоку глюкози. Внаслідок IP печінки, зниження кліренсу печінкової глюкози, зниження ефективності глюкози — вироблення ендогенної глюкози (EGP) при розвитку IFG виходить за межі норми. Показано, що EGP, яке вимірюється швидкістю появи глюкози (Ra), на 8-25% вище в людей з IFG порівняно з нормальними глюкозотолерантними (NGT) контролями. Саме печінка, а не м'язи, відіграє ключову роль у патогенезі IFG [10].

2. В осіб з IFG специфічні порушення функції β-клітин спостерігаються узгоджено з дефектами печінки. Функція β-клітин може бути порушена в силу внутрішніх причин, а не набутих внаслідок IFG. Характер дисфункції β-клітин в IFG є специфічним для першої, а не другої фази секреції інсуліну [8].

3. Незважаючи на причетність інкретинових гормонів до формування IFG (але не IGT), наявні дані досить суперечливі. Так само не відрізняються концентрація глюкагону в плазмі [11], маса та функція жирової тканини, а інші патогенні особливості, такі як внутрішньом'язові ліпіди, не порівнювались між цими підтипами предіабету. Слід зазначити, що IFG більш характерна для чоловіків та осіб молодшого віку, тоді як IGT частіше буває в жінок та осіб старшого віку з незначними відмінностями у факторах ризику розвитку ССЗ [8].

**IGT.** 1. Хоч печінкового жиру в людей з IGT більше ніж при IFG, саме скелетні м'язи, а не печінка, залучені як осередок IP при ізольованому IGT. Показано, що швидкість утилізації глюкози (Rd) була на 42-48% нижчою при IGT проти NGT, лише за мінімальних порушень, виявлених в IFG. Через більший внесок м'язів (порівняно з печінкою) у чутливість до інсуліну організму, особи з IGT демонструють у середньому на 15-30% нижчу чутливість до інсуліну порівняно з особами з IFG [11].

2. На відміну від IFG, очевидно, що не внутрішньо притаманна, а надбана β-клітинна

дисфункція, має більше значення при IGT. Однак дисфункція β-клітин іноді спостерігалася в людей зі встановленим IGT, особливо коли співіснує значна IP для всього організму та скелетних м'язів. Механізм дисфункції β-клітин при IGT є специфічним для 2-ї, а не 1-ї фази секреції інсуліну [11, 12].

3. Останні тенденції в медичній практиці свідчать, що 2-годинний OGTT не є досить надійним і замінюється на HbA1c тест, навіть для діагностики та спостереження за діабетом. Оскільки рівень HbA1c є складовим чинником показників концентрації глюкози натщесерце і постпрандіальної концентрації глюкози, він не може розмежувати ні IFG від IGT, ані патології, властивої будь-якому з цих станів. У трьох європейських когортних дослідженнях [13] було показано, що альфа-гідроксибутанова кислота, лінолеїл-гліцерофосфохолін та олеїнова кислота є прогностичними для двогодинних значень глюкози і, отже, у майбутньому можуть мати суттєве значення, якщо патофізіологічні відмінності між IFG та IGT будуть зорієнтовані на прийняття рішень у клініці.

Підходи до профілактики діабету включають інтенсивну модифікацію способу життя або медикаментозну терапію із застосуванням препаратів, що знижують глюкозу [14] та препаратів проти ожиріння [15]. Зміни способу життя включали малокалорійну дієту з низьким вмістом жиру та фізичні вправи середньої інтенсивності ~150 хвилин на тиждень із метою зниження ваги на 5-7%. Результати показують, що захворюваність на діабет може бути знижена на 20-89% протягом 2,4-6,0 років у широкого кола етнічних груп. Попри успіх серед різних застосованих стратегій інтенсивна модифікація способу життя є найбільш доцільною. Хворим, які страждають на діабет, приймання метформіну рекомендується людям молодше 65 років з індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м<sup>2</sup> [16].

**Маркери предіабету.** Поточними (традиційними) біомаркерами предіабету є: 1. HbA1c (рівень ≥5,7<6,5; чутливість: 0,354; специфічність: 0,834), що показує хронічну глікемію. 2. Глікований альбумін (GA) (рівень >13,35%; чутливість: 0,41; специфічність: 0,71). Поєднання GA з HbA1c може передбачити предіабет із більшою чутливістю, ніж ці

## Огляди

маркери окремо. 3. OGTT (чутливість: 0,811). 4. 1,5 ангідроглюцитол (1,5 АГ), дієтичний моносахарид, концентрація якого в плазмі обернено корелює з глюкозою. 5. Фруктозамін — кетоамін, утворений глікозиляцією сироваткових білків. Застосовується як альтернативний маркер глікемії для скринінгу діабету і може бути корисним для діагностики предіабету [17].

Ці маркери мають обмеження, включаючи помірну чутливість та специфічність і є неточними в певних клінічних умовах. Тому триває пошук додаткових біомаркерів, хоча нові біомаркери також, ймовірно, матимуть певні недоліки. Поєднання кількох біомаркерів може більш точно визначити коло осіб, що мають високий ризик розвитку предіабету та подальшого прогресування до діабету.

Більшість методів скринінгу та профілактики ЦД2 стосуються осіб, які мають діабет і вже демонструють стійке зниження чутливості до інсуліну. Однак ці методи, вочевидь, не настільки ефективні, як методи, розроблені для боротьби з хворобою ще до настання цієї стадії. Отже, важливо розробити моделі траєкторії біомаркерів, які б могли доповнювати чинні індивідуальні методи оцінки ризиків. Наприклад, діагностичний потенціал 1-год глюкози в плазмі крові (1-год PG)  $\geq 155$  мг/дл вищий, ніж поточні порогові рівні IFG, 2-год PG або HbA<sub>1c</sub> для діабету, виявляючи осіб високого ризику на стадії предіабету [18, 19].

Нові маркери включають: 1. Адипонектин, який проявляє інсулін-сенсibiliзуючі, протизапальні та антиатерогенні властивості. Нижчий рівень адипонектину пов'язаний зі збільшенням ІР та ожирінням, тоді як вищий рівень характерний для груп зі змінами способу життя в дослідженнях щодо профілактики діабету. Рівень адипонектину обернено пов'язаний із ризиком виникнення предіабету, незалежно від етнічних чи статевих відмінностей. 2. Фетуїн А — печінковий секреторний глікопротеїн, який сприяє індукованій ліпідами ІР через запальний TLR4 сигнальний шлях, у результаті чого утворюються прозапальні цитокіни. Корелює з підвищеним ризиком розвитку ЦД2 та супутніх ускладнень [20]. 3. Ліпопротеїн  $\alpha$ , що синтезується в печінці — підклас ліпопротеїнів, який сприяє атерогенезу і має

зворотну залежність із поширеністю предіабету та ЦД2 [21]. 4. ТГ — пов'язані з дисфункцією  $\beta$ -клітин та зниженою секрецією інсуліну в осіб із предіабетом [22]. 5. ЛПВЩ. Низька концентрація ЛПВЩ-С, збільшення частки малих ЛПВЩ-3 та зниження частки ЛПВЩ-LpPLA2 може призвести до прогресування від предіабету до діабету [23]. Загальний рівень холестерину, рівень ЛПНЩ, ТГ, ліпопротеїнів дуже низької щільності, співвідношення ТГ/ЛПВЩ та співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ були значно підвищені в осіб із предіабетом, порівняно з нормальними здоровими суб'єктами, тоді як ЛПВЩ мали значно нижчий показник при предіабеті порівняно зі здоровими особами [24]. 6. Церамід — ліпід, який позитивно корелює з предіабетом і ЦД2 [25]. 7. Феритин (внутрішньоклітинний білок, який зберігає і вивільняє залізо) та трансферин. Підвищений рівень феритину та трансферину в сироватці крові сильно корелює з підвищеним ризиком розвитку предіабету та діабету. Деякі властивості заліза сприяють ІР. 8. Асоційовані з лектином серинові протеази, що зв'язують маннозу, є важливими ферментами для відповіді вродженого імунітету та активації лектинового шляху системи комплементу [26], і позитивно корелюють із предіабетом, діабетом та ССЗ [27]. 9. Тромбоспондин 1 бере участь у формуванні мультипротеїнових комплексів, що модулюють клітинний фенотип (впливає на міграцію клітин ендотелію та гладкої мускулатури судин) — позитивно корелює з вищою поширеністю предіабету, посиленням ІР [27]. 10. Ацил-карнітини взаємодіють з NF- $\kappa$ B, що сприяє запаленню та ІР. Підвищений рівень ацил-карнітину, асоціюється з предіабетом, запальними процесами та ІР [28]. 11. МікроРНК. Рівень багатьох мікроРНК підвищений у людей із предіабетом так, мікроРНК -192 та -193b, пов'язані з IGF та IGT, високим рівнем тригліцеридів та жировим індексом печінки. Інші мікроРНК відіграють важливу роль у продукції, секретії та регуляції інсуліну [29]. 12. С-реактивний білок — пов'язаний із предіабетом та ІР. 13. Фібриноген — асоціюється з предіабетом і, меншою мірою, з діабетом. 14. ІЛ-18, кількість якого зростає під час гіперглікемії. Збільшення ІЛ-18 корелює з прогресуванням від предіабету до діабету [17].

**Патогенез.** IP визначають як стан, що супроводжується зниженням утилізації глюкози тканинами організму під впливом інсуліну. Але оскільки біологічна дія інсуліну полягає в регуляції метаболічних реакцій і мітогенних процесів, поняття IP не зводиться до процесів, які властиві тільки метаболізму вуглеводів, а включає також зміни метаболізму жирів, білків, функції клітин ендотелію, експресії генів та ін. Найбільше клінічне значення має втрата чутливості до інсуліну м'язовою, жировою та печінковою тканинами.

Фізіологічне підвищення концентрації інсуліну в плазмі стимулює фосфорилування тирозинових залишків  $\beta$ -субодиниці рецептора інсуліну та IRS-1 у здорових осіб до 200% від базальних значень. У недіабетичних пацієнтів з ожирінням здатність інсуліну активувати в м'язах ці ранні сигнальні реакції знижується, тоді як у хворих на ЦД2 інсулін не має значного стимулювального впливу на рецептор інсуліну та IRS-1. Асоціація субодиниці p85 та активація PI3K з IRS-1 також значно знижується в осіб, які страждають на ожиріння без діабету та у хворих на ЦД2, порівняно з худими здоровими суб'єктами. Інсулін також не зміг посилити зв'язок PI3K з IRS-2 у м'язах, що вказує на комбінований дефект функції IRS-1 та IRS-2 при діабеті 2-го типу [30].

Основними факторами ризику IP вважаються дисліпідемія й ожиріння, запалення, стрес ендоплазматичного ретикулуму та оксидативний стрес [31]. Дещо осібно слід виділити ліподистрофію, яка тісно пов'язана з IP і ЦД2. За винятком ліподистрофії, всі ці умови провокують латентне запалення жирової тканини внаслідок її гіпертрофії та гіпоксії, інфільтрації макрофагами з їх подальшим переходом у запальний фенотип M1 і секрецією запальних цитокінів [32]. Ці цитокіни індукують в адипоцитах запальні сигнальні каскади за участю IKK/NF- $\kappa$ B, JNK/AP-1, PKC та ін. [33]. Активовані протеїнкінази IKK, JNK, PKC, mTORC1, p70S6K фосфорилують IRS по декількох серинових залишках (Ser312), що призводить до інактивації субстрату, його деградації та, як наслідок, переривання передачі сигналу по інсуліновому каскаду [34-36]. Поряд із цитокінами, прозапальний ефект здійснюють також вільні жирні кислоти (FFA), рівень яких

підвищується при ожирінні. FFA зв'язуються з рецептором TLR4 на адипоцитах, що ініціює той же запальний каскад за участю NF- $\kappa$ B, IKK і JNK. У результаті в адипоцитах посилюється фосфорилування IRS і гальмування або переривання інсулінового каскаду [34, 36]. Мітохондріальна дисфункція та утворення ROS, стрес ЕПР також пов'язані з IP. Крім того, у патогенезі IP беруть участь генетичні фактори — мутації в гені рецептора інсуліну, поліморфізм у гені IRS-1 та регуляторної субодиниці PI3K — p85 $\alpha$ , тощо [36, 37].

### Метаболічний синдром

МС — одна з найбільш спірних проблем сучасної клінічної ендокринології. Синдром, який не має загальної назви, єдиних діагностичних критеріїв і уніфікованих порогових значень для окремих компонентів. До теперішнього часу не вироблено єдиної думки, розглядати МС як просту комбінацію окремих компонентів чи цілісний синдром, який об'єднує комплекс факторів ризику, які взаємно підсилюються. Не визначено також і головний патогенетичний механізм, хоча на цю роль претендують IP і центральне ожиріння [38, 39].

Значний прогрес у розумінні загальних порушень метаболізму, які призводять до ожиріння, діабету та ССЗ, зумовило виникнення концепції МС. Припускали, що синдром залежить від IP і призводить до нетолерантності до глюкози, гіпертонії та дисліпідемії. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вперше визначила МС, як стан де присутні хоча б 3 з 5 факторів ризику: тригліцериди  $\geq 150$  мг/дл (або гіполіпідемічна терапія), ЛПВЩ-С  $< 40$  мг/дл у чоловіків та  $< 50$  мг/дл у жінок (або гіполіпідемічна терапія), систолічний артеріальний тиск  $\geq 130$  мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск  $\geq 85$  мм рт. ст. (або лікування попередньо виявленої гіпертонії) та глюкоза натщесерце  $> 100$  мг/дл, або раніше виявлений ЦД2. Додатковими чинниками були гіпертонія (артеріальний тиск  $\geq 160/90$  мм рт. ст.), наднизький рівень ЛПВЩ-С ( $< 35$  мг/дл для чоловіків та  $< 39$  мг/дл для жінок), центральне ожиріння (за індексом маси тіла (ІМТ))  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, співвідношення талії до стегна  $> 0,90$  для чоловіків і  $> 0,85$  для жінок) та мікроальбумінурія. Пізніше були запропоновані, як можливі додаткові чинники МС: гіперурикемія, мікроеваскулярна

## Огляди

ангіна та підвищений рівень інгібітора активатора плазміногену (РАІ-1) [40].

Метаболічний синдром — найбільш частий прояв ІР. Однак поняття стану ІР набагато ширше. ІР зустрічається не тільки при ЦД2, але й при інших захворюваннях, що супроводжуються порушеннями обміну речовин. ІР зустрічається більш ніж у 25% практично здорових осіб без ожиріння, при цьому її ступінь вираженості порівняна з такою, що спостерігається у хворих на ЦД2.

Основні захворювання і стани, що супроводжуються ІР: 1. Фізіологічна ІР (пубертатний період, вагітність, дієта, багата жирами, нічний сон); 2. Метаболічна (ЦД2, ожиріння, декомпенсація ЦД 1-го типу, виражена недостатність харчування, надлишкове приймання алкоголю); 3. Ендокринна (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, акромегалія, феохромоцитома, синдром полікістозних яєчників, лікування глюкокортикоїдами, пероральними контрацептивами); 4. Неендокринна (есенціальна гіпертензія, цироз печінки, ревматоїдний артрит, травми, опіки, сепсис, хірургічні втручання) [41].

Досі не існує стандартизованого аналізу для визначення інсуліну плазми, який необхідно використовувати для визначення чутливості до інсуліну. «Золотим стандартом» методології вимірювання чутливості організму до інсуліну є еуглікемічно-гіперінсулінемічний клемп. За допомогою пероральних тестів на толерантність до глюкози було розроблено кілька сурогатних показників чутливості/резистентності до інсуліну, таких як індекс Matsuda та НОМА-ІР. Показано, що ці тести помірно збігаються із «золотим стандартом» при ожирінні, але не завжди в осіб, що не страждають ожирінням, дітей та підлітків [42], тому їх клінічна корисність на цей момент не доведена [43].

Висока поширеність МС є особливо тривожною, враховуючи, що цей стан визначає також схильність до низки серйозних поза діабетом та ССЗ, включаючи безалкогольне жирове захворювання печінки (NAFLD), безалкогольний стеатогепатит (NASH), синдром полікістозних яєчників (PCOS), обструктивне апное уві сні (OSA), рак та багато інших хвороб. Отже, рання ідентифікація МС та інтервенція є необхідними. Модифікація способу життя — це

фундаментальний спосіб лікування МС. Зокрема, здорова дієта з низьким вмістом калорій і низьким вмістом жиру та помірні фізичні навантаження не менше 150 хв на тиждень, що приводить до зниження ваги на 7%. Ожиріння, гіпертонія та дисліпідемія можуть також лікуватися фармакологічно [40].

Існує багато різних факторів, які сприяють розвитку МС. Однак вважається, що резистентність до інсуліну відіграє центральну роль у по'єднанні різних компонентів МС та посиленні розвитку синдрому. Підвищений рівень FFA та аномальні профілі адипокіну також можуть спричиняти ІР і проявлятися як МС [44].

### Закінчення

Метаболічний стан, що передуює розвитку ЦД2 — предіабет, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією  $\beta$ -клітин. У це поняття входять такі зміни вуглеводного обміну, як порушення глікемії натщесерце і порушення толерантності до глюкози.

Біомаркерами предіабету є: рівні HbA1c та глікованого альбуміну; стан толерантності до глюкози; 1,5 ангідроглюцитол; фруктозамін. Нові маркери включають: адипонектин; фетуїн А; ліпопротеїн  $\alpha$ ; ТГ; рівні ЛПВЩ, ЛПНЩ та дуже низької щільності; співвідношення ТГ/ЛПВЩ та ЛПНЩ/ЛПВЩ; загальний рівень холестерину; церамід; феритин; асоційовані з лектином серинові протеази; тромбоспондин 1; ацил-карнітини; мікроРНК; С-реактивний білок; фібриноген; IL-18.

Фактори ризику розвитку предіабету: близькі родичі з ЦД2; етнічна приналежність; ССЗ; гіпертонія; вміст холестерину ЛПВЩ та ТГ; у жінок синдром полікістозних яєчників; фізична неактивність; наявність сильного ожиріння; чорний акантоз та/або папіломи на шкірі.

МС — це сукупність факторів ризику, які визначають схильність до розвитку ЦД2 та ССЗ. Визначено 5 факторів ризику МС: високий рівень ТГ; низький вміст ЛПВЩ-С; високий артеріальний тиск та висока концентрація глюкози натщесерце або раніше виявлений ЦД2. Додатковими чинниками є гіпертонія; наднизький рівень ЛПВЩ-С; центральне ожиріння; високе співвідношення талії до стегна та мікроальбумінурія. Пізніше були запропоновані, як можливі додаткові чинники МС: гіперурикемія, мікроваскулярна ангіна

та підвищений рівень інгібітору активатора плазміногену.

Зважаючи на глобальність предіабету, високі показники прогресування ЦД2 та підвищений ризик як мікро-, так і макроваскулярних ускладнень та смерті, зусилля, зосереджені на запобіганні прогресування діабету та його ускладнень мають вирішальне значення. Для профілактики та затримки діабету виявились ефективними активация способу життя і медикаментозна терапія.

### Список використаної літератури

- Shaw JE. Prediabetes: lifestyle, pharmacotherapy or regulation? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Jul 10;10:2042018819863020.
- Naidoo P, Wing J, Rambiritch V. Effect of sitagliptin and metformin on prediabetes progression to type 2 diabetes – a randomized, double-blind, double-arm, multicenter clinical trial: protocol for the sitagliptin and metformin in prediabetes (SiMePreD) study. *JMIR Res Protoc.* 2016 Aug 4;5(3): e145.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31 Suppl 1: S12-54.
- Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention drugs. 2015 Jul;75(10):1071-94.
- Hostalek U, Zilahi Z. Observational study of the efficacy of prolonged-release metformin in people with prediabetes. *Curr Med Res Opin.* 2020 Mar;36(3):397-401.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1): S13-S28.
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7):1665-73.
- Perreault L. Prediabetes. 2019 Mar 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Faerch K, Witte DR, Tabak AG, Perreault L, Herder C, Brunner EJ, et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Sep;1(1):43-51.
- Perreault L, Faerch K, Kerege AA, Bacon SD, Bergman BC. Hepatic glucose sensing is impaired, but can be normalized, in people with impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7): E1154-62.
- Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008 May;51(5):853-61.
- Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Hansen T, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):439-44.
- Cobb J, Eckhart A, Motsinger-Reif A, Carr B, Groop L, Ferrannini E. alpha-hydroxybutyric acid is a selective metabolite biomarker of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2016 Jun;39(6):988-95.
- Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):877-86.
- Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire DK, Keech AC, Smith SR, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2269-79.
- American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1): S29-S33.
- Dorcely B, Katz K, Jagannathan R, Chiang SS, Oluwadare B, Goldberg IJ, et al. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017 Aug 14;10:345-61.
- Jagannathan R, Buyschaert M, Medina JL, Katz K, Musleh S, Dorcely B, et al. The 1-h post-load plasma glucose as a novel biomarker for diagnosing dysglycemia. *Acta Diabetol.* 2018 Jun;55(6):519-29.
- Vaishya S, Sarwade RD, Seshadri V. MicroRNA, proteins, and metabolites as novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and related complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Apr 23;9:180.
- Stefan N, Sun Q, Fritsche A, Machann J, Schick F, Gerst F, et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuinA on the development of type 2 diabetes: prospective cohort and cross-sectional phenotyping studies. *PLoS One.* 2014 Mar 18;9(3): e92238.
- Ding L, Song A, Dai M, Xu M, Sun W, Xu B, et al. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Lipid Res.* 2015 Apr;56(4):920-6.
- Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Serum triglyceride levels correlated with the rate of change in insulin secretion over two years in prediabetic subjects. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(1):38-43.
- Filippatos TD, Rizos EC, Tsimihodimos V, Gazi IF, Tselepis AD, Elisaf MS. Small highdensity lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A2 in subjects with prediabetes. *Lipids.* 2013 Jun;48(6):547-55.
- Kansal S, Kamble TK. Lipid profile in prediabetes. *J Assoc Physicians India.* 2016 Mar;64(3):18-21.
- GuaschFerré M, Hruba A, Toledo E, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care.* 2016 May;39(5):833-46.
- Dobó J, Schroeder V, Jenny L, Cervenak L, Závodszy P, Gál P. Multiple roles of complement MASP1 at the interface of innate immune response and coagulation. *Mol Immunol.* 2014 Oct;61(2):69-78.
- Von Toerne C, Huth C, de Las Heras Gala T, Kronenberg F, Herder C, Koenig W, et al. MASP1, THBS1, GPLD1 and ApoAIV are novel biomarkers associated with prediabetes: the KORA F4 study. *Diabetologia.* 2016 Sep;59(9):1882-92.
- Zhang X, Zhang C, Chen L, Han X, Ji L. Human serum acylcarnitine profiles in different glucose tolerance states. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Jun;104(3):376-82.
- Párrizas M, Brugnara L, Esteban Y, González-Franquesa A, Canivell S, Murillo S, et al. Circulating miR192 and miR193b are markers of prediabetes and are modulated by an exercise intervention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3): E407-15.
- Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 2018 Feb 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Ткачук ВА, Воротников АВ. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014;17(2):29-40 (Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes mellitus.* 2014;17(2):29-40. Russian).
- Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Jan;12(1):15-28.
- Stafeev IS, Menshikov MY, Tsokolaeva ZI, Shestakova MV, Parfyonova YV. Molecular mechanisms of latent inflammation in metabolic syndrome. possible role of sirtuins and peroxisome proliferator-activated receptor type  $\gamma$ . *Biochemistry (Mosc).* 2015 Oct;80(10):1217-26.
- Дедов ИИ, Ткачук ВА, Гусев НБ, Ширинский ВП, Воротников АВ, Кочегура ТН, и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых

## Огляди

- лекарственных средств. Сахарный диабет. 2018;21(5):364-75 (Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, Shirinsky VP, Vorotnikov AV, Kochegura TN, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):364-75. Russian).
35. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК и mTOR в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина (обзор литературы). Проблемы эндокринной патологии. 2016;3:77-90 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. The role of ampk and mtor in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of metformin action (literature review). *Probl Endocrin Pathol*. 2016;3:77-90. Russian).
  36. Тронько НД, Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом Медкнига, 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LC, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: Medkniga Publishing House, 2018. 264 p. Russian).
  37. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарев ВВ, Соколова ЛК, Пушкарев ВМ. Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина (часть 2). Эндокринология. 2018;23(4):341-55 (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 2). *Endokrynologia*. 2018;23(4):341-55. Russian).
  38. Викулова ОК. Противоречия и консенсусы метаболического синдрома. По материалам IV Международного конгресса «Предиабет и метаболический синдром» 6-9 апреля 2011 г., Мадрид. Сахарный диабет. 2011;14(2):127-30 (Vikulova OK. Metabolic syndrome: contradictions and concensuses (based on the materials of IV International Congress «Prediabetes and Metabolic Syndrome», 6-9 April 2011, Madrid). *Diabetes Mellitus*. 2011;14(2):127-30. Russian).
  39. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: a narrative review. *Diabetes Ther*. 2019 Dec;10(6):1995-2021.
  40. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
  41. Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;6(2):19-23 (Mayorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism*. 2009;6(2):19-23. Russian).
  42. Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):783-8.
  43. Ighbariya A, Weiss R. Insulin resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what should every pediatrician know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):49-57.
  44. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome — from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):855-73.

## Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

SI «V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine»

**Abstract.** The metabolic state prior to the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is prediabetes characterized by insulin resistance and primary or secondary  $\beta$ -cell dysfunction. This concept includes such changes in carbohydrate metabolism as impaired fasting

glycemia and impaired glucose tolerance. Biomarkers for prediabetes are: HbA1c and glycated albumin levels; a state of glucose tolerance; 1.5 anhydroglucitol; fructosamine. New markers include: adiponectin; fetuin A; lipoprotein  $\alpha$ ; triglycerides (TG); high density lipoprotein (HDL), low density (LDL), and very low density levels; the ratio of TG/HDL and LDL/HDL; total cholesterol levels; ceramide; ferritin; lectin associated serine proteases; thrombospondin 1; acyl carnitines; microRNA; C-reactive protein; fibrinogen, IL-18. Risk factors for developing prediabetes: close relatives with T2DM; ethnicity; cardiovascular disease (CVD); hypertension; TG and HDL cholesterol content; in women — polycystic ovary syndrome; physical inactivity; the presence of severe obesity; acanthosis black and/or papillomas on the skin. Metabolic syndrome (MS) is a set of risk factors that determine the predisposition to the development of T2DM and CVD. Five risk factors for MS were identified: high TG level; low content of HDL-C; high blood pressure and high fasting glucose concentration or previously detected type 2 diabetes. Additional factors are hypertension; ultra-low level of HDL-C; central obesity; high waist-to-hip ratio and microalbuminuria. Later, they were proposed as possible additional factors of MS: hyperuricemia, microvascular angina and an increased level of plasminogen activator inhibitor. Given the global nature of prediabetes, high rates of T2DM progression, and an increased risk of micro- and macrovascular complications and death, efforts to prevent the progression of diabetes and its complications are critical. Lifestyle activation and drug therapy have proven effective in preventing and delaying diabetes.

**Keywords:** prediabetes, metabolic syndrome, markers of prediabetes.

## Предиабет и метаболический синдром. Характеристика и маркеры

Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Метаболическое состояние, предшествующее развитию сахарного диабета 2-го типа (СД2) — предиабет, который характеризуется резистентностью к инсулину и первичной или вторичной дисфункцией  $\beta$ -клеток. В это понятие входят такие изменения углеводного обмена, как нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Биомаркерами предиабета являются: уровни HbA1c и гликированного альбумина; состояние толерантности к глюкозе; 1,5 ангидроглюцитол; фруктозамин. Новые маркеры включают: адипонектин; фетуин А; липопротеин  $\alpha$ ; триглицериды (ТГ); уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности; соотношение ТГ/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП; общий уровень холестерина; церамид; ферритин; ассоциированные с лектином сериновые протеазы; тромбоспондин 1; ацил-карнитины; микроРНК; С-реактивный белок; фибриноген, IL-18. Факторы риска развития предиабета: близкие родственники с СД2; этническая принадлежность; сердечно-сосу-

дистые заболевания (ССЗ); гипертония; содержание холестерина ЛПВП и ТГ; у женщин синдром поликистозных яичников; физическая неактивность; наличие сильного ожирения; черный акантоз и/или папилломы на коже. Метаболический синдром (МС) — это совокупность факторов риска, которые определяют предрасположенность к развитию СД2 и ССЗ. Определены 5 факторов риска МС: высокий уровень ТГ; низкое содержание ЛПВП-С; высокое артериальное давление и высокая концентрация глюкозы натощак или ранее обнаруженный СД2. Дополнительными факторами являются гипертония; сверхнизкий уровень ЛПВП-С; центральное ожирение; высокое соотношение талии к бедру и микроальбуминурия. Позже были предложены, как возможные дополнительные факторы МС: гиперурикемия, микроваскулярная ангина и повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена. Учитывая глобальность предиабета, высокие показатели прогрессирования СД2 и повышенный риск микро- и макроваскулярных осложнений и смерти, усилия, сосредоточенные на предотвращении прогрессирования диабета и его осложнений имеют решающее значение. Для профилактики и задержки диабета оказались эффективными активация образа жизни и медикаментозная терапия.

**Ключевые слова:** предиабет, метаболический синдром, маркеры предиабета.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ Тронько МД. Предиабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери. Ендокринологія. 2021;26(2):179-187. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179.

**Адреса для листування:** Пушкарёв 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:** Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. науч. співроб., завідувач відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарёв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. науч. співроб., головний науч. співроб. відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Соколова Л.К. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарёв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті.

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

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

**Стаття:** надійшла до редакції 25.02.2021 р.; перероблена 12.05.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ, Тронько НД. Предиабет и метаболический синдром. Характеристика и маркеры.

Эндокринология. 2021;26(2):179-187. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179.

**Адрес для переписки:** Пушкарёв Владимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Соколова Любовь Константиновна, д-р мед. наук, старш. науч. сотр., заведующая отделом диабетологии, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарёв Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный науч. сотр. отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Личный вклад:** Соколова Л.К. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарёв В.М. — анализ литературных источников и написание текста; Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 25.02.2021 г.; переработана 12.05.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

**For citation:** Tronko MD, Sokolova LK, Pushkarev VM. Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers. Endokrynologia. 2021;26(2):179-187. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179.

**Correspondence address:** Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodskaya str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Sokolova Lyubov Konstantynivna, Dr.Sci. (Medicine), Senior Scientist, Head of Department of Diabetology, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Sokolova L.K. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing; Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article.

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

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

**Article:** received 25 February 2021; revised 12 May 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

# Хірургічне лікування захворювань щитоподібної залози у вагітних

**А.Є. Коваленко<sup>1</sup>,  
В.І. Медведь<sup>2</sup>,  
М.В. Остафійчук<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

*«Нічого кращого немає,  
Як тая мати молодая  
З своїм дитяточком малим»  
Тарас Шевченко*

Зараз немає сумніву в тому, що саме функціональному стану щитоподібної залози (ЩЗ) майбутньої матері належить особлива роль в ендокринному забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності й виношування здорової дитини. Виключно шляхом повноцінного тиреоїдного гомеостазу матері відбувається закладення основних структур центральної нервової системи плода в I триместрі вагітності, що має основне значення у формуванні інтелекту майбутньої дитини. Проблема захворювань ЩЗ у жінок під час вагітності має велике соціальне і медичне значення, визначаючи здоров'я покоління населення України, що підрастає. В останні роки ендокринологів насторожує факт зростання кількості захворювань ЩЗ у молодих жінок у період вагітності. Дефіцит йоду, зміна харчування, несприятлива радіологічна обстановка, що виникла після аварії на Чорнобильській АЕС, є факторами підвищеного ризику розвитку захворювань

ЩЗ серед молодого населення України. Ці захворювання можуть впливати на характер перебігу і результат вагітності, а також стан новонародженого. Вагітність рідко розвивається на фоні вираженої ендокринної патології, оскільки вона часто призводить до порушення репродуктивної функції та безпліддя. Однак при своєчасному виявленні й корекції практично будь-яка патологія ЩЗ не є протипоказанням до планування і пролонгації вагітності.

## **Фізіологічні особливості функції ЩЗ під час вагітності**

Вагітність супроводжується впливом комплексу специфічних факторів, які призводять до значної стимуляції ЩЗ жінки. Тиреоїдні гормони (ТГ) матері відіграють важливу роль протягом усього гестаційного періоду (**рис. 1**).

1. ТГ стимулюють функцію жовтого тіла, що важливо для збереження вагітності на ранніх термінах.
2. Гіперпродукція естрогенів в I триместрі вагітності активізує синтез тироксинзв'язувального глобуліну в печінці, що призводить до тимчасового зниження вмісту вільної гормональної фракції в крові. По механізму «зворотного зв'язку» збільшується вироблення тиреотропного гормону

(ТТГ), що своєю чергою веде до відновлення концентрації вільних гормонів.

3. Вироблення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) безпосередньо стимулює ЩЗ жінки. ХГЛ за структурою подібний ТТГ. Під його впливом відбувається незначне підвищення вмісту вільного тироксину ( $FT_4$ ) і зниження рівня ТТГ в плазмі на ранніх термінах вагітності. У більшості здорових жінок стимулювальний вплив ХГЛ залишається мінімальним, недовготривалим і не приводить до клінічно значущих наслідків. Важливо відзначити, що помірне підвищення рівня тироксину ( $T_4$ ) і зниження ТТГ в I триместрі вагітності — явище фізіологічне (транзиторний гестаційний гіпертиреоз) і його не слід плутати з тиреотоксикозом, часто маніфестуючим під час вагітності.
4. Плід забезпечується йодом тільки за рахунок материнського організму, тому кількість спожитого йоду відіграє важливу роль під час вагітності. У другій половині вагітності додатковим фактором гіперстимуляції

ЩЗ є зміна метаболізму ТГ, обумовлено формуванням і функціонуванням фетоплацентарного комплексу. Прискорення периферичного метаболізму  $T_4$  пов'язано з його трансплацентарним дейодуванням і перенесенням від матері в плід.

5. Збільшення об'єму ниркового кровотоку і гломерулярної фільтрації в організмі вагітної призводить до збільшення ниркового кліренсу йоду, посилюючи йододefіцитний стан. Крім цього фактора знижене споживання йоду (менш як 100 мкг/добу) в регіонах із помірним та важким ступенем йодного дефіциту призводить до хронічної стимуляції ЩЗ, відносної гіпотироксинемії та формуванням зоба, як у матері, так і в плоді.

У зв'язку з цим для правильної інтерпретації лабораторних показників, що показують діяльність ЩЗ, важливо враховувати наступне (рис. 2):

- необхідне поєднане визначення рівня ТТГ і  $FT_4$ ; визначення загального  $T_4$  та трийодтироніну неінформативне, оскільки під

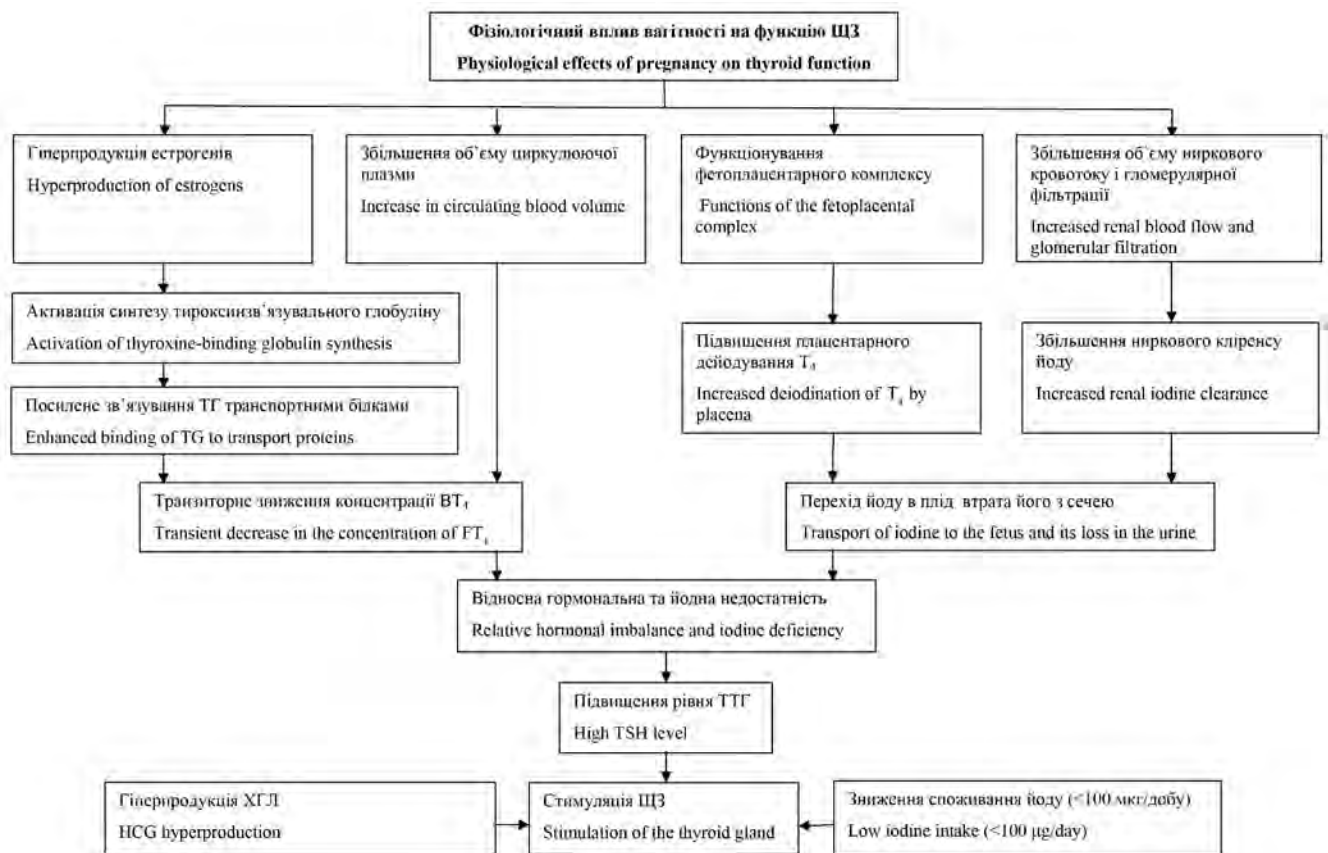
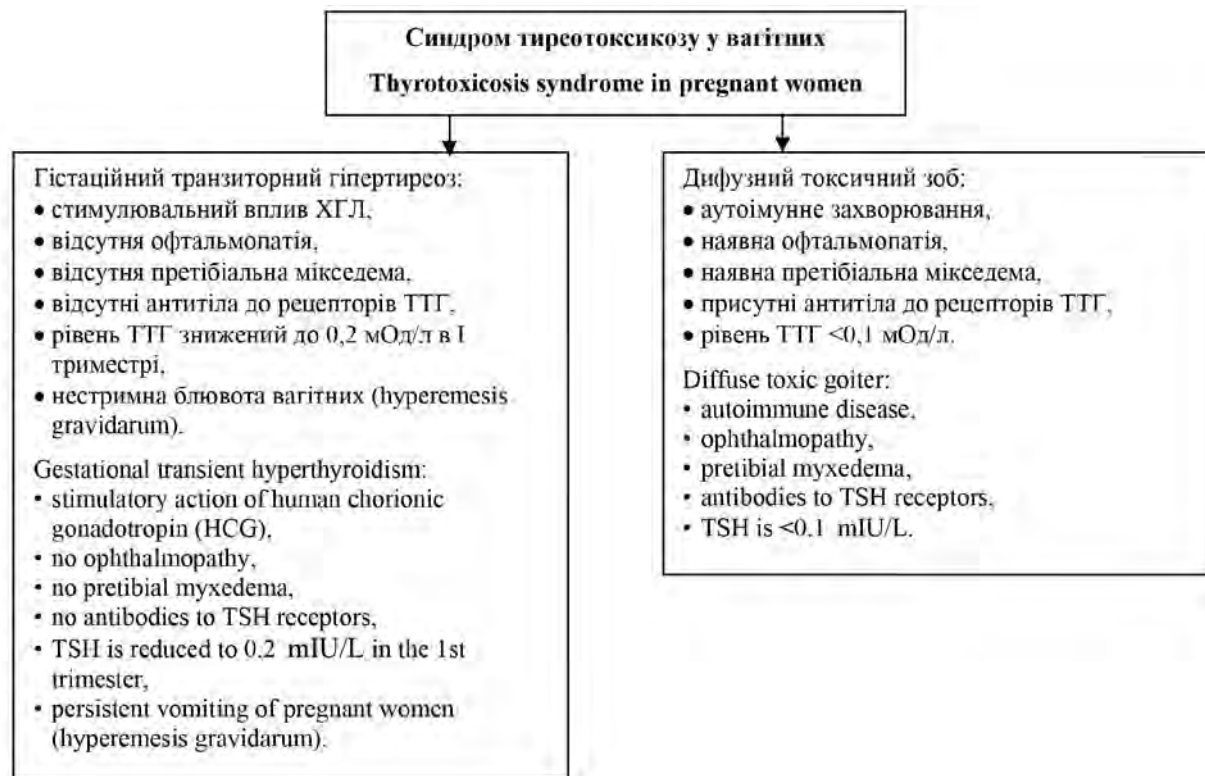


Рис. 1. Фізіологічний вплив вагітності на функцію щитоподібної залози.

Fig. 1. Physiological effects of pregnancy on thyroid function.

**Рис. 2.** Синдром тиреотоксикозу у вагітних.**Fig. 2.** Thyrotoxicosis syndrome in pregnant women.

час вагітності їх рівні завжди підвищені в 1,5 раза;

- кількість ТТГ у першій половині вагітності в нормі знижено у 20-30% жінок при одноплудовій і в 100% при багатоплудовій вагітності;
- рівень  $BT_4$  в I триместрі дещо підвищений приблизно у 2% вагітних і в 10% жінок із пригніченим ТТГ;
- рівень  $BT_4$ , що визначається на пізніх термінах вагітності, буває знижений при нормальному рівні ТТГ;
- рівень  $BT_4$ , що визначається на пізніх термінах вагітності, буває погранично знижений при нормальному рівні ТТГ;
- для контролю ефективності лікування патології ЩЗ використовується поєднане визначення рівня  $BT_4$  і ТТГ, а в разі лікування у вагітної тиреотоксикозу — одного тільки рівня  $BT_4$ .

Вагітність є основним потенційним фактором, що призводить до стану відносного дефіциту йоду, як у матері, так і в плода, у зв'язку з чим, проведення йодної профілактики протягом усього періоду гестації запобігає розвитку зоба і нормалізує функцію ЩЗ. Слід

вважати доцільним застосування калію йодиду в дозі 150 мкг/добу жінкам при плануванні вагітності, у дозі 200 мкг/добу під час вагітності та годування незалежно від вживання йодованої солі. Важливо відзначити, що в II-III триместрах вагітності необхідно ретельно контролювати приймання солі, тому сподіватися на профілактику йодного дефіциту в кінці вагітності внаслідок вживання йодованої солі не можна. Приймання йодовмісних біодобавок вагітними жінками необхідно уникати. Єдиним протипоказанням для йодної профілактики є тиреотоксикоз.

### Вузловий зоб і рак ЩЗ у вагітних

Радіологічна ситуація, яка склалася в Україні після аварії на Чорнобильській АЕС в 1986 році, призвела до вірогідного зростання кількості тиреоїдних карцином серед населення, що перебувало в дитячому віці, а широке поширення ультразвукової діагностики підвищило виявлення осередкових утворень ЩЗ. На цей час (через 35 років після аварії) група осіб із високим ризиком розвитку карцином ЩЗ досягла піку фертильності. Відзначено, що переважна кількість хворих із тиреоїдними

неоплазіями, це жінки в розквіті репродуктивного віку до 25-30 років. Ці факти призвели до того, що за останні роки вірогідно збільшилася кількість пацієнок, у яких під час вагітності виявляються доброякісні та злоякісні новоутворення ЩЗ.

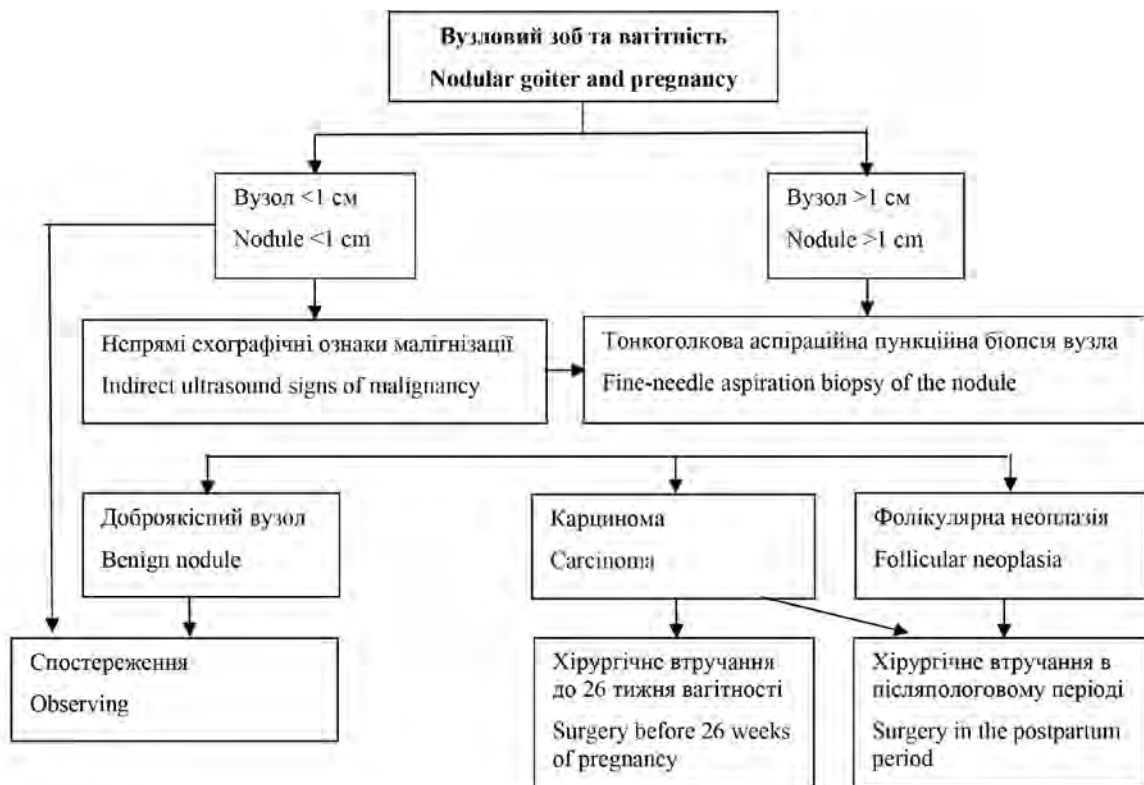
Серед молодих жінок вагітність є однією з причин проведення ультразвукового обстеження ЩЗ та першого виявлення безсимптомних вузлів при диспансерному обстеженні. Доведено, що якщо вузол понад 1 см виявлено в I та II триместрі вагітності, то він підлягає тонкоголковій аспіраційній біопсії з цитологічним дослідженням. Вузли менш як 1 см слід пунктувати тільки за наявності непрямих ехографічних ознак злоякісності. Якщо вузлові утворення вперше виявляються в другій половині вагітності, проведення біопсії можна перенести на післяпологовий період, відкладання діагностики на 2-4 місяці не впливає на прогноз, а сама процедура біопсії пов'язана з великим стресом (рис. 3).

У більшості випадків клінічна значущість доброякісних вузлів ЩЗ невелика, вони не впливають на перебіг вагітності й підлягають спостереженню.

Питання про необхідність проведення хірургічного лікування вузлового зоба під час вагітності виникає при значних розмірах ЩЗ з вираженою шийно-загрудинною локалізацією, компресією, девіацією органів шиї та середостіння. У цих випадках, щоб уникнути небезпеки розладів дихання на період родової діяльності, особливо в літотомічній позиції, складності екстреної інтубації трахеї для розродження, гіпоксії плода доцільне виконання планового хірургічного втручання з видаленням зоба у вагітної в спеціалізованій клініці.

Хірургічну тактику змінює цитологічно підтверджена злоякісність пухлини ЩЗ. Карциноми, виявлені в I та II триместрі, підлягають хірургічному лікуванню до 26-го тижня вагітності, щоб мінімізувати ризик її переривання до того, як плід стане життєздатним. Вагітність при цьому ні в якому разі не повинна перериватися. Наявність регіонарних метастазів диференційованого раку ЩЗ також не є показанням для переривання вагітності.

Термін вагітності від 14 до 26 тижнів є оптимальним для проведення оперативного втручання, оскільки в цьому періоді зменшується ризик тератогенної дії багатьох засобів,



**Рис. 3.** Вузловий зоб та вагітність.  
**Fig. 3.** Nodular goiter and pregnancy.

## Лекції

що використовуються для анестезії. При виборі анестезіологічної допомоги необхідно враховувати інтереси матері й дитини (гіпоксія, тератогенність лікарських препаратів тощо).

Проведення оперативного втручання під час вагітності ставить перед анестезіологом чотири основні завдання:

- забезпечити безпеку матері в умовах, коли життєві функції організму змінені вагітністю;
- підтримати нормальний матково-плацентарний кровотік;
- максимально захистити плід;
- уникати підвищення тону м'язів міометрія і, тим самим, знизити ймовірність передчасних пологів.

Щоб забезпечити максимальний результат для матері та плода анестезіолог повинен бути добре ознайомлений із фізіологічними змінами під час вагітності та їх впливом на перебіг різних видів анестезії. Органогенез у плода відбувається з 15 по 56 день вагітності. Це найнебезпечніший період для застосування анестетиків. Починаючи з 28 тижнів вагітності за другий-третій місяць життя новонародженого, відбувається процес мієлінізації нервових волокон, і цей період також дуже небезпечний, оскільки мієлінові клітини вкрай чутливі до найменших змін метаболізму і впливу зовнішніх чинників.

Тиреоїдектомія у вагітних проводиться під загальною анестезією з використанням ендотрахеального наркозу та застосуванням опіоїдів, барбітуратів і міорелаксантів. Важливими компонентами анестезії у вагітних є підтримка адекватної оксигенації, серцевого викиду, прагнення до нормокарбії, нормотонії та еуглікемії. Слід уникати гіпервентиляції, підтримуючи  $ETCO_2$  (показник  $CO_2$  в кінці спокійного видиху) в межах 32-34 мм рт. ст. До та після виконання операції здійснюється моніторинг стану плоду та тону матки. Концепція адекватного знеболення при виконанні тиреоїдектомії під час вагітності передбачає високий професіоналізм анестезіолога та раціональний, безпечний підхід до проведення анестезії, що є більш важливим, ніж вибір певного препарату або методики знеболювання.

За матеріалами хірургічного відділу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за період з 1996 по 2021 роки проведено

хірургічне лікування 69 пацієнток із папілярною карциномою ЩЗ й 4 пацієнток із вузловими формами зоба в період вагітності. Оперативні втручання проводилися в термін від 14 до 26 тижнів вагітності ( $18,0 \pm 0,2$  тижня). Звертає на себе увагу збільшення кількості оперативних втручань у вагітних жінок із карциномою ЩЗ у 2007-2010 роках. Це свідчить про те, що постраждалі «діти Чорнобиля» увійшли в активний фертильний вік. З 69 пацієнток папілярними карциномами ЩЗ 53 (76,8%) проживали в північних областях України, які найбільш постраждали в результаті аварії на Чорнобильській АЕС.

Після тотальної тиреоїдектомії пацієнткам відразу показана повна замісна терапія L-тироксином у дозі 2,3 мкг/кг/день.

При наявності невизначеного цитологічного висновку «фолікулярна неоплазія», невелика папілярна карцинома та відсутність даних за прогресування процесу бажання хворої відкласти лікування до післяпологового періоду, тоді від оперативного втручання під час вагітності можна утриматися. Доведено, що процес гестації не впливає на еволюцію карциноми й перенесення операції на післяпологовий період вірогідно не змінює прогноз захворювання, особливо, якщо діагноз встановлюється після 22 тижнів вагітності.

Лікування радіоїодом можливо тільки в післяпологовому періоді, оскільки він здатний проникати через структури плацентарного бар'єра і призводити до незворотних змін у ЩЗ плода. Перед проведенням радіоїодотерапії необхідно виключити наявність вагітності раннього терміну в жінок активного фертильного віку, особливо не використовувати методи контрацепції з високим рівнем ефективності. Променева терапія протипоказана матерям, що годують, тому в більшості випадків жінкам, у яких оперативне лікування карциноми ЩЗ проводилося в II триместрі вагітності, у післяпологовому періоді рекомендується блокування лактації з подальшим раннім лікуванням радіоїодом.

Водночас, завдяки проведенню ефективних методик лікування папілярного раку ЩЗ, стало можливим не тільки реалізація репродуктивної функції в таких жінок, а й проведення прекоцепційної профілактики та прегравідарної підготовки. Найбільш

сприятливим часом для настання вагітності слід вважати 1 рік після операції й терапії  $^{131}\text{I}$  при доведеній відсутності рецидивів захворювання і не менше ніж через рік після опромінення.

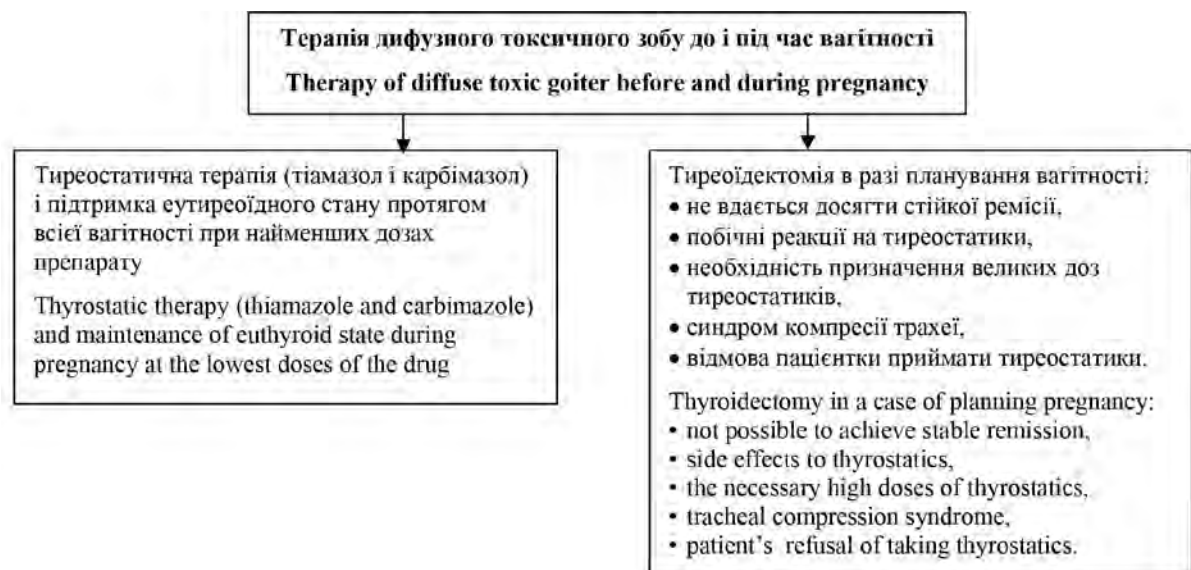
У 2005 р. співробітники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» повідомили про успішне завершення вагітності в 160 жінок після комбінованого лікування вискодиференційованого раку ЩЗ. Застосування розробленої спільно з хірургами-ендокринологами системи антенатальної охорони плоду для таких жінок дозволило досягти значних результатів: частота вродженого гіпотиреозу — 0%, наявність вад розвитку в плода — 0%, перинатальна смертність — 0%, народження дітей у стані середньої та важкої гіпоксії (нижче 6 балів за Апгар) — 2,5%, частота оперативного розродження — 7,5%, абдомінальне розродження виконувалося переважно за акушерськими показаннями. Частіше зустрічаються ускладнення в період гестації, пологів і ранньої неонатальної адаптації: загроза переривання вагітності, дискоординація родової діяльності, дистрес плода, жовтяниця новонародженого, сухість шкіри новонародженого і ризик розвитку кальцієво-фосфорних порушень. Необхідно відзначити, що при вагітності значно підвищується потреба кальцію в організмі жінки, і компенсовані прояви паратиреоїдної недостатності після тиреоїдектомії можуть

набути клінічної значущості. У зв'язку з цим вагітні, які перенесли тиреоїдектомію, потребують додаткової корекції кальцієвого балансу організму.

### Вагітність і тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз при вагітності зустрічається в 0,2-0,4% жінок або 1 випадок на 500-1500 вагітностей (рис. 4). У більшості випадків він зумовлений дифузним токсичним зобом, який часто маніфестує під час вагітності. У першому триместрі вагітності слід проводити диференційний діагноз дифузного токсичного зоба, генетично детермінованого аутоімунного захворювання з гестаційним транзиторним гіпертиреозом, викликаного стимулювальним впливом ХГЛ. Знижений рівень ТТГ до 0,2 мОд/л, невгамовна блювота вагітних (hyperemesis gravidarum), відсутність антитіл до рецепторів ТТГ, офтальмопатії, претибіальної мікседеми свідчать про транзиторний гіпертиреоз, що не вимагає призначення тиреостатичних препаратів.

При вперше виявленій під час вагітності хворобі Грейвса всім пацієнткам показано проведення консервативного лікування. Усунення тиреотоксикозу обов'язкове, як для профілактики серцевої недостатності, тиреотоксичного кризу та інших ускладнень у матері в період вагітності, так і для нормалізації перебігу пологів (запобігання передчасних пологів), а також для виключення неонатального гіпо- та



**Рис. 4.** Терапія дифузного токсичного зобу до і під час вагітності.  
**Fig. 4.** Therapy of diffuse toxic goiter and during pregnancy.

## Лекції

гіпертиреозу й аномалій розвитку плода (краніостеноз і хвороба Дауна).

Очевидно, що для прийняття такого відповідального рішення, як призначення тиреостатичних препаратів вагітній, слід бути абсолютно переконаним, що тиреотоксикоз дійсно є. Протягом I триместру вагітності застосування будь-яких лікарських препаратів вкрай небажано у зв'язку з можливим їх тератогенним впливом. Тому при тиреотоксикозі легкого ступеня антитиреоїдних препаратів можна не призначати. Більш того, вагітність сама собою здійснює позитивний вплив на перебіг дифузного токсичного зоба, що проявляється в необхідності зниження дози або навіть скасування антитиреоїдних препаратів в III триместрі.

Методом вибору лікування тиреотоксикозу під час вагітності є антитиреоїдні препарати. Метою приймання антитиреоїдних речовин є пом'якшення симптомів тиреотоксикозу в матері без розвитку гіпотиреозу в плода. Це досягається шляхом підбору таких доз тиреостатика, які дозволяють зберегти помірно підвищений рівень  $BT_4$ , не добившись нормалізації ТТГ.

В якості основних тиреостатичних препаратів у клінічній практиці використовуються тіонаміди: карбімазол, тіамазол. Карбімазол і його активний метаболіт тіамазол проникають через плаценту та потрапляють у кров плоду в тій же концентрації, що й у сироватці крові матері.

Метою лікування є підтримка рівня  $BT_4$  на верхній межі норми (21 пкмоль/л) або трохи вище. Контроль рівня  $BT_4$  проводиться щомісячно. Нормалізувати ТТГ не потрібно. Паралельно терміну вагітності рівень тиреотоксикозу знижується, отже, знижується і потреба в тиреостатиках. У більшості жінок в III триместрі тиреостатичні препарати можна відмінити.

Жінкам під час вагітності можна приймати карбімазол тільки в низьких ефективних дозах без додаткового приймання гормонів ЩЗ та при ретельній індивідуальній оцінці користі і ризику. Якщо доза для матері в межах стандартного діапазону та стан її ЩЗ контролюються, немає ніяких доказів розвитку порушення ЩЗ у новонароджених. У дослідженнях відзначено, що частота вроджених вад розвитку вище в тих дітей,

у матерів яких відзначали нелікований гіпертиреоз, ніж у тих, кому проводили терапію карбімазолом.

За кордоном при тиреотоксикозі у вагітних перевага віддається пропілтіоурацилу (6-пропів-2-тіоурацил), оскільки він малорозчинний в жирах, і більшою мірою зв'язується з білками; крім того, він менш схильний до трансплацентарного перенесення. Початкова доза пропілтіоурацила — 200 мг/добу, при досягненні необхідного рівня  $BT_4$  доза знижується до підтримувальної — 25-50 мг/добу.

Терапія радіоактивним йодом під час вагітності протипоказана, а хірургічне лікування потрібно проводити у виключних випадках.

Оперативне лікування дифузного токсичного зоба під час вагітності виправдане:

- при розвитку важких побічних алергічних реакцій на тиреостатики;
- при важкій формі тиреотоксикозу і необхідності призначення високих доз тиреостатиків;
- у випадках, коли пацієнтка відмовляється приймати тиреостатичні препарати;
- при вираженому компресійному синдромі щитовидної залози.

Тактика ведення вагітних жінок із тиреотоксикозом, прийнята в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», досить консервативна. У більшості випадків у вагітних жінок вдавалося досягти ремісії тиреотоксикозу, за період з 1997 по 2021 роки необхідність хірургічного втручання виникла тільки в 11 пацієнток. Хірургічних ускладнень під час проведення операції та ускладнень вагітності не було.

Досить складним є питання щодо планування вагітності та підготовки до неї жінок, які тривалий час страждають дифузним токсичним зобом. При стійкому еутиреозі протягом 1-2 років після скасування тиреостатичних препаратів можливо планування вагітності.

У випадках, коли не вдається досягти стійкої ремісії захворювання на фоні тиреостатичної терапії, перевагу слід надавати тиреоїдектомії з огляду на швидше настання еутиреозу після хірургічного лікування, і надалі планувати вагітність у більш ранні терміни після оперативного втручання, коли підібрана доза замісної терапії L-тироксинам і відзначено відновлення фізичних сил пацієнтки.

### Вагітність і гіпотиреоз

Хірург, який оперує на ЩЗ, повинен знати основні принципи замісної терапії, особливості її проведення у вагітних, тому що тиреоїдектомія є основною причиною гіпотиреозу серед молодих жінок.

Діагностику та корекцію функції ЩЗ необхідно проводити ще на стадії планування вагітності та в перші тижні. До 15 тижнів потреба плода в гормонах ЩЗ забезпечується роботою ЩЗ матері. У зв'язку з цим розвиток плода, його ендокринної, нервової системи залежить від функції ЩЗ матері, з якою вона вступила у вагітність.

Клінічно явний гіпотиреоз виявляється в 0,3% вагітних, а недиагностований субклінічний гіпотиреоз — у 2,2-2,5% вагітних. Декомпенсований гіпотиреоз під час вагітності може призвести до серйозних акушерських ускладнень (артеріальна гіпертензія, відшарування плаценти, післяпологові кровотечі) та порушень розвитку плода (низька маса, анемія, вади розвитку, внутрішньоутробна загибель).

Абсолютно всі жінки з гіпотиреозом повинні отримувати замісну терапію. Слід пам'ятати про особливості тиреоїдного гомеостазу при екзогенному введенні тироксину під час вагітності:

- у тонкому кишківнику і в верхній частині сліпої кишки всмоктується до 80% екзогенного  $T_4$ , зниження абсорбції може призвести до гіпотиреозу;
- після всмоктування до 99% екзогенного  $T_4$  зв'язується з протеїнами плазми (тироксин-зв'язуючим глобуліном, транстиретинном і альбуміном);
- утворення трийодтироніну відбувається за допомогою 5'-дейодинази 1-го типу в екстратиреоїдних тканинах (печінці, нирках, м'язах);
- секвестранти жовчних кислот зв'язують  $T_4$  і знижують його всмоктування;
- при вагітності збільшується вироблення естрогену, що призводить до збільшення тироксин-зв'язувального глобуліну, що, своєю чергою, призводить до зниження доступу тироксину до клітин-мішеней.

Лікування гіпотиреозу при вагітності проводиться, як правило, за допомогою швидкої замісної терапії тиреоїдними препаратами. Починаючи з I триместру, потреба в ТГ

збільшується на 40-50%. У жінок замісна доза L-тироксину — 1,6-1,8 мкг/кг/добу, при компенсованому гіпотиреозі з настанням вагітності доза підвищується на 50 мкг/добу. Якщо гіпотиреоз виявлено вперше при вагітності та L-тироксин до цього часу не приймався, відразу призначається його повна замісна доза — 2,3 мкг/кг/добу, без поступового збільшення. Дозу L-тироксину зазвичай потрібно збільшувати на 4-8 тижні вагітності на 30-50% і надалі коригувати під щомісячним контролем рівня ТТГ. Збільшення дози L-тироксину необхідно проводити, попри те, що зміст ТТГ в крові вагітної знижується під впливом ХГЛ. Критерії компенсації гіпотиреозу при вагітності — рівень ТТГ менш як 2,0 мОд/л (у невагітних жінок — менш як 4,0 мОд/л) і рівень  $BT_4$  ближче до верхньої границі норми (0,4-4,0 мкОд/мл). Необхідно розуміти, що якщо первинний рівень ТТГ був дуже високий, він може не встигати швидко нормалізуватися, не через недостатню дозу тироксину, а через певну швидкість його зниження. Після пологів щоденні дози ТГ повинні бути знижені до тієї кількості, коли у хворої зберігався еутиреоїдний стан ще до настання вагітності.

Часто при вагітності в умовах відсутності патології з боку ЩЗ та збереженні еутиреоїдного стану виявляється підвищений вміст антитіл у сироватці крові до антигенів ЩЗ (антитіла до тиреоїдної пероксидази — АТ-ТПО й антитіла до тиреоглобуліну — АТ-ТГ). У післяпологовому періоді в більшості таких жінок їх титр поступово знижується. Останнім часом багатьма дослідженнями показано, що носійство аутоантитіл до ЩЗ є значним фактором ризику самовільного переривання вагітності. Висока частота невиношування вагітності в жінок із носійством АТ-ТПО, ймовірно, є наслідком наявності субклінічного гіпотиреозу, який не був діагностований до настання вагітності, а також тим фактом, що наявність аутоімунного процесу в ЩЗ може супроводжуватися наявністю антитілоутворення до тканин яєчника. У зв'язку з цим при плануванні вагітності необхідно провести обстеження з визначенням не тільки рівня антитіл до антигенів ЩЗ, а й вмісту ТТГ і ТГ у сироватці крові, особливо в жінок, у яких збільшена ЩЗ та проживають на територіях із дефіцитом йоду.

## Лекції

**Преконцепційне консультування і прегра-відарна підготовка**

Після проведення відповідного обстеження і лікування під наглядом ендокринолога можуть планувати вагітність наступні категорії пацієнток із патологією ЩЗ:

- жінки з компенсованим первинним гіпотиреозом, що розвинувся в результаті аутоімунного тиреоїдиту або хірургічного видалення ЩЗ;
- пацієнтки з різними формами еутиреоїдного зоба (вузловий, багатовузловий, змішаний), коли відсутні прямі показання для оперативного лікування (значний розмір зоба, компресійний синдром);
- жінки з носійством антитіл до ЩЗ при відсутності порушення її функції.

У цих пацієнток під час вагітності необхідно проводити оцінку структурних змін ЩЗ методом сонографії та оцінку функції — визначенням рівня ТТГ і  $ВТ_4$  в кожному триместрі. Жінки з некомпенсованим гіпотиреозом можуть планувати вагітність після досягнення еутиреозу на фоні замісної терапії L-тироксина. У пацієнток із тиреотоксикозом після досягнення стійкої ремісії вагітність може бути запланована через 1-2 роки, якщо проводилася терапія радіоактивним йодом — вагітність слід відкласти на 1 рік. При оперативному лікуванні хвороби Грейвса в об'ємі тиреоїдектомії вагітність може бути запланована в найближчі терміни на фоні замісної гормональної терапії. У жінок після комбінованого лікування раку ЩЗ при вирішенні питання про можливість збереження вагітності слід враховувати наступні об'єктивні дані: морфологічну будову та стадію пухлини, обсяг проведеної операції та характер післяопераційних ускладнень, час який пройшов з моменту операції та проведення радіоїодтерапії, вік, настрої жінки та сім'ї щодо вагітності.

За рекомендаціями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» вагітність можна зберегти, якщо: пухлина — диференційована папілярна карцинома, проведена тиреоїдектомія, після проведення радіоїодтерапії пройшло 12 місяців, жінка молодого віку, налаштована на пролонгування або планування вагітності при повній підтримці сім'ї.

Проведення преконцепційного консультування передбачає:

- обстеження в ендокринолога (медичний висновок про можливість виношування плоду);
- обстеження на TORCH-group / проведення відповідної терапії;
- визначення рівня гормонального забезпечення менструального циклу/проведення відповідної корекції (лікування недостатності фолікулінової та/або лютеїнової фази циклу);
- визначення рівня кальцію, фосфору в крові та проведення відповідної корекції гіпокальціємії;
- визначення психоемоційного стану та проведення психологічної підтримки при необхідності.

Слід зазначити, що в жінок після комбінованого лікування раку ЩЗ виявлено наступні особливості психоемоційного статусу:

- 70,0% жінок виражали стурбованість із приводу ймовірності в них хворої дитини (найчастіше під впливом дозвільних розмов та відсутності вірогідної інформації від медичних працівників);
- 48,3% побоювалися ускладнень основного захворювання (ймовірності метастазів);
- 50,0% були не впевнені у своїх можливостях виносити вагітність;
- 46,7% приховували від чоловіка або його родичів характер захворювання, обсяг операції, проведення радіоїодтерапії.

Враховуючи вищенаведені дані, була розроблена програма психопрофілактики для допологової підготовки, що дозволила значно поліпшити перебіг вагітності та пологів, а також уникнути перинатальних втрат у таких жінок. У післяпологовому періоді слід враховувати вплив комбінованого лікування на організм жінки (постійна терапія тиреоїдними препаратами, радіоіотопне лікування), проводити ретельне диспансерне спостереження з рекомендаціями щодо контрацепції, профілактиці серцево-судинних захворювань, ранньої менопаузи, остеопорозу, пухлин молочної залози, матки, придатків матки.

На завершення необхідно відзначити, що вагітність є станом організму жінки, який охороняється спокоєм природи, і хірургу слід пам'ятати, що будь-яке порушення цього спокою може призвести до ускладнень природного

процесу виношування дитини. Проведення інвазивних діагностичних процедур, обговорення діагнозу онкологічного захворювання, необхідності хірургічного втручання, підготовка до операції та її виконання повинні бути глибоко обґрунтовані, максимально безпечні для пацієнтки, її дитини та повинні здійснюватися спільною злагодженою роботою ендокринолога, хірурга, акушера-гінеколога і перинатального психолога.

## Список використаної літератури

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-89.
- Sullivan SA. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Jun;62(2):365-72.
- Papini E, Negro R, Pinchera A, Guglielmi R, Baroli A, Beck-Peccoz P, et al. Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management in pregnancy. An Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Thyroid Association (AIT) Joint Statement for Clinical Practice. *J Endocrinol Invest*. 2010 Sep;33(8):579-86.
- Yu SS, Bischoff LA. Thyroid Cancer in Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016 Nov;34(6):351-5.
- Angell TE, Alexander EK. Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in the Pregnant Woman. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):557-67.
- Spiegel E, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes after thyroid cancer. *J Perinat Med*. 2019 Sep 25;47(7):710-6.
- Stagnaro-Green A. Clinical guidelines: Thyroid and pregnancy – time for universal screening? *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Apr;13(4):192-4.
- Kalra B, Sawhney K, Kalra S. Management of thyroid disorders in pregnancy: Recommendations made simple. *J Pak Med Assoc*. 2017 Sep;67(9):1452-5.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081-125.
- Pinheiro VR, Miamoto BM, Rocha JTQ, Soares CSP, Tagliarini JV, de Araujo Costa RA, et al. Advanced thyroid follicular carcinoma in a pregnant woman. *Case Rep Pathol*. 2019 Dec 28;2019:3064624.
- Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Alvarez-Escolá C; Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical guidelines for management of thyroid nodule and cancer during pregnancy. *Endocrinol Nutr*. 2014 Mar;61(3):130-8.
- Walker RP, Lawrence AM, Paloyan E. Nodular disease during pregnancy. *Surg Clin North Am*. 1995 Feb;75(1):53-8.
- Тронько МД, Коваленко АЕ, Тарашченко ЮМ, Остафійчук МВ. Тиреоїдні вузли в населення України, протокол діагностики та лікування в період після аварії на Чорнобильській АЕС (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(7):47-53 (Tronko MD, Kovalenko AYe, Tarashchenko YuM, Ostafiichuk MV. Thyroid Nodules in the Population of Ukraine. Protocol of Diagnosis and Treatment after the Chernobyl Accident (literature review and own data). *International Journal of Endocrinology*. 2018;14(7):47-53. Ukraine).
- Tronko M, Bogdanova T, Komisarenko I, Kovalenko A, Oliynyk V, Zurnadzhy L, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl catastrophe: 25-year experience of follow-up. A challenge of radiation health risk management. Eds: M. Nakashima, N. Takamura, K. Suzuki, S. Yamashita, Nagasaki Newspaper Publish, 2012, 239-44.
- Тронько МД, Коваленко АЕ, Тарашченко ЮМ, Остафійчук МВ. Стратегії лікування папілярних тиреоїдних карцином через 33 роки після аварії на Чорнобильській АЕС. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2019;20(2):47-51 (Tronko MD, Kovalenko AYe, Tarashchenko YuM, Ostafiichuk MV. Treatment strategies of papillary thyroid carcinomas in 33 years after the Chernobyl Accident. *Bulletin of Urgent and Restorative Medicine*. 2019;20 (2):47-51. Ukraine).
- Коваленко АЕ, Медведь ВІ, Тарашченко ЮН, Янюща СН. Хирургическое лечение высокодифференцированных тиреоидных карцином у беременных. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2016;(2):228-34 (Kovalenko AYe, Medved VI, Tarashchenko YuM, Yanyuta SN. Surgical treatment of highly differentiated thyroid carcinomas in pregnant women. Collection of scientific works of associations of obstetricians and gynecologists of Ukraine. 2016;(2):228-34. Ukraine).
- Notsu M, Yamauchi M, Sugimoto T, Kanasaki K. A pregnant woman with an autonomously functioning thyroid nodule: a case report. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Dec;36(12):1140-3.
- Rowe CW, Murray K, Woods A, Gupta S, Smith R, Wynne K. Management of metastatic thyroid cancer in pregnancy: risk and uncertainty. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:16-0071.
- Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, Rapa I, Giorcelli J, Pellerito R, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol*. 2014 Apr 10;170(5):659-66.
- Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):238-49.
- Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):2862-6.
- Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. *Thyroid*. 1994 Winter;4(4):433-5.
- Fink HJ, Hintze G. Current thyroid diagnostics and therapy in disorders of fertility and in pregnancy. *Med Klin (Munich)*. 2006 Aug 15;101(8):645-52; quiz 653-4.

**Для цитування:** Коваленко АЕ, Медведь ВІ, Остафійчук МВ. Хірургічне лікування захворювань щитоподібної залози у вагітних. Ендокринологія. 2021;26(2):188-198. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.188.

**Адреса для листування:** Остафійчук Мар'ян Васильович; maryanostafiychuk@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Андрій Євгенович Коваленко, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0326-6421; Володимир Ісаакович Медведь, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», ORCID: 0000-0002-3863-8910; Мар'ян Васильович Остафійчук, наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-0446-051X.

**Особистий внесок:** Коваленко А.Е. — ідея роботи, аналіз літературних джерел і написання тексту; Медведь В.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Остафійчук М.В. — підготовка до друку, аналіз літературних джерел та написання тексту.

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

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

**Стаття:** надійшла до редакції 28.05.2021 р.; перероблена

## Лекції

15.06.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Коваленко АЕ, Медведь ВІ, Остафійчук МВ. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы у беременных. Эндокринология. 2021;26(2):188-198. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.188.

**Адрес для переписки:** Остафійчук Марьян Васильевич; maryanostafiychuk@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Андрей Евгеньевич Коваленко, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела хирургии эндокринных желез ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0003-0326-6421; Владимир Исаакович Медведь, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАМН Украины заведующий отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-3863-8910; Марьян Васильевич Остафійчук, научный сотрудник отдела хирургии эндокринных желез, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-0446-051X.

**Личный вклад:** Коваленко А.Е. — идея работы, анализ литературных источников и написание текста; Медведь В.И. — анализ литературных источников и написание текста; Остафійчук М.В. — подготовка к печати, анализ литературных источников и написание текста.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 28.05.2021 г.; переработана 15.06.2021 г.; принята в печать 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

**For citation:** Kovalenko AYe, Medved VI, Ostafiychuk MV. Surgical treatment of thyroid diseases in pregnant women. Endokrynologia. 2021;26 (1):188-198. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.188.

**Correspondence address:** Ostafiychuk Marian Vasyliovych; maryanostafiychuk@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Andriy Yevhenovych Kovalenko, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Surgery Endocrine Glands SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0326-6421; Volodymyr Isakovych Medved, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Internal Pathology of Pregnant Women SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine»; Marian Vasyliovych Ostafiychuk, Researcher of the Department of Surgery Endocrine Glands SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0446-051X.

**Personal contribution:** Kovalenko A.E. — the idea of work, analysis of literary sources and text writing; Medved V.I. — analysis of literary sources and text writing; Ostafiychuk M.V. — preparation for printing, analysis of literary sources and writing the text.

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

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

**Article:** received 28 May 2021; revised 15 June 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.199

# Клінічна інтерференція при оцінці рівня глікозильованого гемоглобіну. Опис клінічного випадку

О.В. Гуржій

Дніпровський державний медичний університет

**Резюме. Вступ.** Оскільки варіабельність глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) значно нижча порівняно з глюкозою плазми, його визначення використовують для діагностики й оцінки ступеня компенсації цукрового діабету (ЦД). При аналізі результатів дослідження необхідно враховувати наявність супутньої патології в пацієнта, яка може вплинути на рівень HbA1c. **Мета.** На прикладі клінічного випадку (пацієнт із вітамін B<sub>12</sub>-дефіцитною анемією) проаналізувати важливість врахування аналітичної та клінічної інтерференції при трактуванні результатів дослідження HbA1c і встановленні діагнозу. **Опис випадку.** У статті представлено аналіз клінічного випадку пацієнта з вітамін B<sub>12</sub>-дефіцитною анемією і супутнім підвищенням рівня HbA1c. Помилкове трактування отриманих результатів дослідження супроводжувалось подальшою помилковою діагностичною та лікувальною тактикою. Проведено аналіз клінічної симптоматики, представлено патологічні зміни в результатах додаткових обстежень, проведено диференційну діагностику анемії, наведено динаміку показників після лікування. **Дискусія.** У статті проаналізовано чинники, що впливають на рівень HbA1c на етапі вимірювання. Ці чинники пов'язані з особливостями методу, що застосовується, та відносяться до аналітичних інтерференцій. Також проаналізовано чинники, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів дослідження: фізіологічні або патологічні особливості пацієнта. Ця група чинників відноситься до клінічних інтерференцій. У цьому випадку результат визначення HbA1c коректний, проте у зв'язку з фізіологічними або патологічними особливостями самого пацієнта традиційне цільове значення HbA1c, на яке орієнтується клініцист, для цього пацієнта не застосовується. **Висновки.** Для встановлення діагнозу або оцінки ступеня компенсації ЦД у пацієнтів із супутньою анемією, після недавньої крововтрати або переливання крові, на тлі гемодіалізу, терапії еритропоетином слід використовувати тільки визначення рівня глюкози в плазмі крові.

**Ключові слова:** цукровий діабет, глікозильований гемоглобін, анемія, аналітична інтерференція, клінічна інтерференція.

HbA1c широко використовується для діагностики ЦД і оцінки ступеня його компенсації [1]. Для мінімізації можливих помилок необхідно враховувати фактори, що впливають

на точність вимірювання і на правильність трактування отриманих результатів. Анемії різного генезу, крововтрати, термінальна ниркова недостатність, вагітність супроводжуються зміною рівня HbA1c [2-4]. **Мета**

## Випадки з практики

роботи — проаналізувати важливість врахування аналітичної та клінічної інтерференції при трактуванні результатів дослідження HbA1c і постановці діагнозу ЦД на прикладі клінічного випадку (пацієнт із вітамін B<sub>12</sub>-дефіцитною анемією).

**Етичний аспект**

Пацієнт підписав інформовану згоду на публікацію випадку його хвороби.

**Опис випадку**

На консультацію до ендокринолога був скерований чоловік віком 49 років із попереднім діагнозом вперше виявленого ЦД. Під час огляду скаржився на слабкість, стомлюваність, періодичну сухість у роті та втрату ваги: близько 3 кг за 4 місяці.

Під час огляду пацієнта відзначено, що провідними симптомами є слабкість, підвищена стомлюваність, виражена блідість шкірних покривів. Частота серцевих скорочень становила 110 ударів за хвилину. Результати додаткових досліджень: глюкоза плазми натщесерце — 7,42 ммоль/л (референсні значення: <6,1 ммоль/л), HbA1c — 8,44% (референсні значення: <6,0%). Батько пацієнта хворів на ЦД 2-го типу.

Пацієнту було рекомендовано проведення загального клінічного та біохімічного аналізів крові, при оцінці яких були виявлені наступні зміни (табл. 1, табл. 2).

Зниження рівня гемоглобіну, вмісту еритроцитів і гематокриту в поєднанні з підвищенням середнього об'єму еритроцита, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та ширини розподілу еритроцита за об'ємом дозволило припустити макроцитарний, гіперхромний характер анемії, що характерно для вітамін B<sub>12</sub>- або фолієвої дефіцитної анемії [5, 6]. Підвищення рівня аланінамінотрансферази виникло, найімовірніше, у результаті гіпоксії.

Основною функцією феритину є депонування заліза в організмі. Клінічна значущість феритину в тому, що він є найбільш специфічним і чутливим параметром наявності запасів заліза в організмі. Трансферин — головний плазматичний білок-переносник заліза. Підвищення вмісту феритину і сироваткового заліза, зниження концентрації трансферину також вказувало на вітамін B<sub>12</sub>- або фолієву дефіцитну

**Таблиця 1.** Загальний клінічний аналіз крові**Table 1.** General clinical analysis of blood

Показники Indicators	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Референсні значення Reference values
Еритроцити (10 <sup>12</sup> /л) Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /L	1,86	4,22	3,4-5,6
Гемоглобін (г/л) Hemoglobin, g/L	75	127	131-172
Гематокрит (%) Hematocrit, %	22,1	42,0	40-52
Середній обсяг еритроцита (10 <sup>-15</sup> /л) Mean corpuscular volume, 10 <sup>-15</sup> /L	118,5	96,4	80-100
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (10 <sup>-12</sup> /г) Mean corpuscular hemoglobin, 10 <sup>-12</sup> /L	40,1	31,2	25-33
Ширина розподілу еритроцита за обсягом (%) Red cell distribution width, %	25,5	15,5	11,5-16,5
Швидкість осідання еритроцитів (мм/ч) Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	40	10	<8

**Таблиця 2.** Біохімічний аналіз крові**Table 2.** Biochemical analysis of blood

Показники Indicators	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Референсні значення Reference values
Аланінамінотрансфераза (Ед/л) Alanine aminotransferase, U/L	89,7	46,1	<50
Білірубін (мкмоль/л) Bilirubin, μmol/L	6,8	4,4	<5
Загальний білок (г/л) Total protein, g/L	62,5	68,1	64-83
Трансферин (мкмоль/л) Transferrin, μmol/L	23,6	28,2	25-45
Феритин (нг/л) Ferritin, ng/L	764,7	330,5	30-400
Залізо сироваткове (мкмоль/л) Serum iron, μmol/L	53,4	33,5	5,83-34,5
Вітамін B <sub>12</sub> (пг/мл) Vitamin B <sub>12</sub> , pg/ml	132,9	293,7	191-663
Фолієва кислота (нг/мл) Folic acid, ng/ml	8,24	8,9	4,6-18,7

анемію [5, 6]. Зниження концентрації вітаміну  $V_{12}$  підтвердило передбачуваний діагноз. Захворювання печінки, щитоподібної залози і/або нирок були виключені.

У результаті проведеного парентерального лікування вітаміном  $V_{12}$  у пацієнта зникли сухість у роті та слабкість, відновились маса тіла. Колір шкірних покривів придбав фізіологічне забарвлення. Частота серцевих скорочень становила 74 удари за хвилину.

Рівень  $HbA1c$  через два місяці від початку лікування становив 5,7%, рівень глюкози плазми венозної крові — 5,9 ммоль/л. Сухість у роті і гіперглікемія, що турбували пацієнта при зверненні, найімовірніше були пов'язані з вираженою активацією симпатoadренало-вої системи у відповідь на важку анемію та гіпокісію.

При контрольному дослідженні  $HbA1c$  ще через два місяці отримано результат 5,4%. Пероральний глюкозотолерантний тест за плазмою венозної крові показав натщесерце — 5,7 ммоль/л, через 2 години після навантаження — 6,6 ммоль/л.

Відсутність симптомів порушення вуглеводного обміну, концентрація глюкози натщесерце в плазмі венозної крові <6,1 ммоль/л, рівень  $HbA1c$  <6% дозволяє на цьому етапі виключити діагноз ЦД. Підвищення рівня  $HbA1c$  в представленому клінічному випадку пов'язано з вітамін  $V_{12}$ -дефіцитною анемією.

## Дискусія

Основним лабораторним критерієм діагностики ЦД є рівень глюкози в крові. У 1977 р. для оцінки глікемії було запропоновано визначати  $HbA1c$  [1].  $HbA1c$  є стабільним з'єднанням гемоглобіну з глюкозою, яке утворюється в результаті неферментативного глікозилювання гемоглобіну. Оскільки цей показник не схильний до впливу випадкових факторів (їжа, стрес, фізичне навантаження тощо), його варіабельність значно нижча [7].

Використання  $HbA1c$  для діагностики ЦД схвалено Всесвітньою організацією охорони здоров'я з 2011 р. [1, 7]. Визначення рівня  $HbA1c$  має проводитися методами (обладнання та набори), сертифікованими National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) і стандартизованими по Diabetes

Control and Complications Trial (DCCT) [8]. Нормальним вважається рівень  $HbA1c$  <6,0%. Діагностичним критерієм ЦД обраний рівень  $HbA1c$   $\geq$ 6,5%. Рівень  $HbA1c$  6,0-6,4% не дозволяє встановлювати будь-які діагнози, але не виключає можливості діагностики ЦД за рівнем глюкози крові [1, 8].

Важливим аспектом інтерпретації отриманих результатів є облік аналітичних і клінічних інтерференцій при вимірюванні  $HbA1c$ .

Аналітична інтерференція (або некоректний вимір): отриманий результат  $HbA1c$  не відповідає дійсності тому, що аналітичний метод, що використовується лабораторією, не в змозі зробити точну оцінку  $HbA1c$  [7, 8].

Значна розбіжність показників  $HbA1c$  за рівнем глюкози в крові може бути обумовлена наявністю гемоглобінопатій у пацієнта [8, 9]. Наприклад, на точність вимірювання  $HbA1c$  може впливати підвищений вміст фетального гемоглобіну в крові. Такий хімічно модифікований похідний гемоглобіну як карбамілірований гемоглобін, що утворюється в пацієнтів із нирковою недостатністю в результаті неферментного перетворення білків під впливом продуктів розпаду сечовини, також відбивається на точності вимірювання  $HbA1c$  [10-12]. Ступінь впливу відрізняється залежно від конкретного випадку або похідного гемоглобіну і конкретного методу вимірювання  $HbA1c$  [9]. Для зниження частоти аналітичних помилок при виборі методу дослідження  $HbA1c$  необхідно враховувати характеристики популяції пацієнтів, що обслуговується (наприклад, висока поширеність гемоглобінопатій або ниркової недостатності) [8].

Клінічна інтерференція або, іншими словами, неправильне трактування результату. Результат визначення  $HbA1c$  коректний, проте у зв'язку з фізіологічними або патологічними особливостями самого пацієнта традиційне цільове значення  $HbA1c$ , на яке орієнтується клініцист, для даного пацієнта не застосовується [8].

$HbA1c$  — це результат глікування гемоглобіну протягом усього життя еритроцита, тому будь-які фізіологічні та патологічні зміни, що порушують синтез гемоглобіну, а також впливають на тривалість життя еритроцитів, приведуть до клінічно обумовленої інтерференції [1, 8]. Це можуть бути анемії різного генезу,

## Випадки з практики

гемоглобінопатії, недавні крововтрати, переливання крові, використання препаратів, що стимулюють еритропоез, термінальна ниркова недостатність і вагітність [2-4, 10].

Будь-який стан, що скорочує виживання еритроцитів або знижує середній вік еритроцитів (наприклад, відновлення після гострої крововтрати, гемолітична анемія), призведе до помилкового зниження результатів тесту HbA1c незалежно від використовуваного методу аналізу [7].

Результати HbA1c у пацієнтів із гемоглобінопатією HbSS (серповидноклітинна анемія), гомозиготною гемоглобінопатією HbCC (помірна хронічна гемолітична анемія) і гемоглобінопатією HbSC (подвійні гетерозиготні серповидноклітинні порушення) слід інтерпретувати з обережністю, враховуючи патологічні процеси, включаючи анемію, підвищений обмін еритроцитів і необхідність переливання крові, які негативно впливають на HbA1c як маркер довгострокового глікемічного контролю [8]. Для цих пацієнтів слід розглянути альтернативні форми тестування, такі як глікозильований сироватковий білок або глікозильований альбумін [10-13].

Залізодефіцитна анемія асоційована з висим вмістом HbA1c і фруктозаміну [14]. Відповідно до цих спостережень, замісна терапія залізом знижує концентрацію HbA1c і фруктозаміну в людей із ЦД і без нього [2, 3, 14].

HbA1c, але не глікозильований альбумін, підвищується на пізніх термінах вагітності в осіб без ЦД через дефіцит заліза [15]. Це пов'язано зі здатністю малонового діальдегіду, рівень якого підвищений у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, посилювати глікування гемоглобіну. За наявності значної залізодефіцитної анемії необхідно використовувати альтернативні методи оцінки глікемії (наприклад, моніторинг глюкози) до тих пір, доки дефіцит заліза не буде успішно вилікуваний [14, 16].

Хибне зниження значення HbA1c може виникнути в пацієнтів із ЦД і порушеною функцією нирок, що пов'язано зі зменшенням тривалості життя еритроцитів при використанні препаратів рекомбінантного людського еритропоетину або на тлі терапії залізом. Уремія, зміни рН крові, наявність карбамілірованого гемоглобіну в пацієнтів із пошкодженням нирок, що прогресує, призводять до

зниження значень HbA1c незалежно від змін рівня глікемії [11]. Згідно з останніми даними вважається, що HbA1c недооцінює глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД на діалізі, та глікозильований альбумін є більш надійним індикатором глікемічного контролю [4, 10-12]. Роль HbA1c у хворих на ЦД із хронічною нирковою недостатністю вимагає подальших досліджень.

Анемії різного генезу є найчастішою причиною обмеження у використанні HbA1c як діагностичного критерію ЦД. Підвищення рівня HbA1c у представленому клінічному випадку пов'язано з вітамін B<sub>12</sub>-дефіцитною анемією. Відсутність оцінки стану червоної крові в пацієнта призвело до постановки помилкового діагнозу, вибору помилкової лікувально-діагностичної тактики і втрати часу, що супроводжувалося погіршенням стану пацієнта.

Нормалізація показника HbA1c та інших показників вуглеводного обміну на тлі терапії вітаміном B<sub>12</sub> також підтверджує ключову роль анемії в генезі підвищення HbA1c у цього пацієнта.

## Висновки

Для оцінки зміни рівня глікемії тест на HbA1c має істотні переваги перед тестом на глюкозу. Однак, представлений клінічний випадок наочно продемонстрував, що відсутність обліку супутньої патології, зокрема лабораторних показників червоної крові, призвело до помилкового трактування результатів дослідження HbA1c та помилки при встановленні діагнозу. Для встановлення діагнозу ЦД або оцінки ступеня компенсації ЦД у пацієнтів із супутньою анемією, після недавньої крововтрати або переливання крові, на тлі гемодіалізу, терапії еритропоетином слід використовувати тільки визначення рівня глюкози в плазмі крові.

## Список використаної літератури

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1): S13-S28.
2. Tarim O, Küçükerdoğan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 1999 Aug;41(4):357-62.
3. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A: Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 2004;112(3):126-8.
4. Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, Cardona CY, Peacock TP,

- Byers JR, et al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(5):375-9.
5. Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Jun 29;3:17040.
  6. Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, Levi M, Press O, Burns L, et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2016. Chapter 41, Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias; p. 583-615.
  7. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 1995 Jun;18(6):896-909.
  8. National Glycohemoglobin Standardization Program. Harmonizing hemoglobin A<sub>1c</sub> testing [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2010 [cited 2021 Apr 25] Available from: <http://www.ngsp.org/ADA.asp>.
  9. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem.* 2001 Feb;47(2):153-63. Erratum in: *Clin Chem* 2001 Jun;47(6):1141.
  10. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* 2008 May;73(9):1062-8.
  11. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, et al. Glycosylated albumin is a better glycemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar;18(3):896-903.
  12. Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, Clay KD, Shihabi ZK, Burkart JM, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A<sub>1c</sub> concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2010 Jan-Feb;30(1):72-9.
  13. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1327-34.
  14. Sundaram RC, Selvaraj N, Vijayan G, Bobby Z, Hamide A, Rattina Dasse N. Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: effect of treatment. *Biomed Pharmacother.* 2007 Dec;61(10):682-5.
  15. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, et al. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care.* 2008 Oct;31(10):1945-8.
  16. Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. *Clin Chim Acta.* 2006 Apr;366(1-2):190-5.

## Клиническая интерференция при оценке уровня гликозилированного гемоглобина. Описание клинического случая

**Е.В. Гуржий**

Днепропетровский государственный медицинский университет

**Резюме. Вступление.** Поскольку вариабельность гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) значительно ниже по сравнению с глюкозой плазмы, его определение используют для диагностики и оценки степени компенсации сахарного диабета (СД). При анализе результатов исследования необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии у пациента, которая может повлиять на уровень HbA<sub>1c</sub>. **Цель.** На примере клинического случая (пациент с витамин B<sub>12</sub>-дефицитной анемией) проанализировать важность учета аналитической и клинической интерференции при трактовке результатов исследования HbA<sub>1c</sub> и постановке диагноза. **Опи-**

**сание случая.** В статье представлен анализ клинического случая пациента с витамин B<sub>12</sub>-дефицитной анемией и сопутствующим повышением уровня HbA<sub>1c</sub>. Неверная трактовка полученных результатов обследования сопровождалась дальнейшей неверной диагностической и лечебной тактикой. Проведен анализ клинической симптоматики, представлены патологические изменения в результатах дополнительных обследований, проведена дифференциальная диагностика анемий, представлена динамика показателей после лечения. **Дискуссия.** В статье проанализированы факторы, влияющие на уровень HbA<sub>1c</sub> на этапе измерения. Эти факторы связаны с особенностями применяемого метода и относятся к аналитическим интерференциям. Также проанализированы факторы, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования: физиологические или патологические особенности пациента. Эта группа факторов относится к клиническим интерференциям. В этом случае результат определения HbA<sub>1c</sub> корректный, однако в связи с физиологическими или патологическими особенностями самого пациента традиционное целевое значение HbA<sub>1c</sub>, на которое ориентируется клиницист, для данного пациента не применяется.

**Выводы.** Для постановки диагноза или оценки степени компенсации СД у пациентов с сопутствующей анемией, после недавней кровопотери или переливания крови, на фоне гемодиализа, терапии эритропоэтином следует использовать только определение глюкозы в плазме крови.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гликозилированный гемоглобин, анемия, аналитическая интерференция, клиническая интерференция.

## Clinical interference in assessing the level of glycosylated hemoglobin. Description of a clinical case

**O.V. Gurzhiy**

Dnipro State Medical University

**Abstract. Introduction.** Since the variability of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) is significantly lower compared to plasma glucose, its determination is used to diagnose and assess the degree diabetes mellitus (DM) compensation. When analyzing the study results, it is necessary to take into account the presence of concomitant pathology in the patient, which can affect the level of HbA<sub>1c</sub>. **Aim.** To analyze the importance of taking into account analytical and clinical interference when interpreting the results of the study of HbA<sub>1c</sub> and making a diagnosis on the example of a clinical case (a patient with vitamin B<sub>12</sub>-deficient anemia). **Description of the case.** The article presents an analysis of a clinical case of a patient with vitamin B<sub>12</sub>-deficiency anemia and a concomitant increase in the level of HbA<sub>1c</sub>. The incorrect interpretation of the obtained examination results was accompanied by further incorrect diagnostic and therapeutic tactics. Clinical symptoms were analyzed, pathological changes in the results of additional examinations were

## Випадки з практики

presented, differential diagnosis of anemia was carried out. The dynamics of indicators after treatment is presented. **Discussion.** The factors influencing the HbA1c level at the measurement stage were analyzed. These factors are associated with the peculiarities of the applied method and refer to analytical interferences. Factors which must be taken into account when interpreting the research results were also analyzed: the physiological or pathological characteristics of the patient. This group of factors is referred to clinical interferences. In this case, the result of determining HbA1c is correct, however, due to the physiological or pathological characteristics of the patient himself, the traditional target value of HbA1c, which focused on clinician, does not apply to this patient. **Conclusions.** To diagnose or assess the degree of DM compensation in patients with concomitant anemia, after recent blood loss or blood transfusion, against the background of hemodialysis, erythropoietin therapy, only the determination of glucose in blood plasma should be used. **Keywords:** diabetes mellitus, glycated hemoglobin, anemia, analytical interference, clinical interference.

**Для цитування:** Гуржий ОВ. Клінічна інтерференція при оцінці рівня глікозильованого гемоглобіну. Опис клінічного випадку. Ендокринологія. 2021;26(2):199-204. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.199.

**Адреса для листування:** Гуржий Олена Володимирівна; gurzhiy.elena@gmail.com, Дніпровський державний медичний університет, вул. Пастера 26, Дніпро, 49000, Україна.

**Відомості про автора:** Гуржий Олена Володимирівна, канд. мед. наук, доцент кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-8344-148X.

**Особистий внесок:** О.В. Гуржий — обстеження пацієнта, аналіз даних, підготовка статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках виконання планової НДР кафедри ендокринології ДДМУ «Особливості коморбідних станів при ендокринних захворюваннях» (№ держреєстрації 0116U004964).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 27.04.2021 р.; перероблена 03.06.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Гуржий ЕВ. Клиническая интерференция при оценке уровня гликозилированного гемоглобина. Описание клинического случая. Эндокринология. 2021;26(2):199-204. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.199.

**Адрес для переписки:** Гуржий Елена Владимировна, gurzhiy.elena@gmail.com, Днепропетровский государственный медицинский университет, ул. Пастера 26, Днепр, 49000, Украина.

**Сведения об авторе:** Гуржий Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8344-148X.

**Личный вклад:** Е.В. Гуржий — обследование пациента, анализ данных, подготовка статьи.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках выполнения плановой НДР кафедры эндокринологии ДГМУ «Особенности коморбидных состояний при эндокринных заболеваниях» (№ госрегистрации 0116U004964).

**Декларация по этике:** автор задекларировала отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 27.04.2021 г.; переделана 03.06.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07. 2021 г.

**For citation:** Gurzhiy OV. Clinical interference in assessing the level of a glycosylated hemoglobin. Description of the clinical case. Endokrynologia. 2021;26(2):199-204. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.199.

**Correspondence address:** Gurzhiy Olena Volodymyrivna, gurzhiy.elena@gmail.com, Dnipro state medical university, 26 Pasteur av., Dnipro, 49000, Ukraine.

**Information about the author:** Olena Volodymyrivna Gurzhiy, Cand. Sci. (Medicine), Docent of the Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-8344-148X.

Authors' contribution: O.V. Gurzhiy — examination of the patient, analysis of data, preparation of the article.

**Funding:** the article was prepared as part of the planned research work of Endocrinology Department of DSMU «Features of comorbid conditions in endocrine diseases» (state registration № 0116U004964).

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

**Article:** received 27 April 2021; revised 03 June 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205

# Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2020 рік

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

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

**Резюме.** Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (далі — Інститут) є консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією. Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації. **Мета** — аналіз результатів роботи Інституту за 2020 рік. **Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження став звіт Інституту за 2020 рік, а предметом дослідження — наукові звіти за темами та проєктами, статистичні дані по науці й клініці. Методи дослідження — відбір, групування та аналіз наукових звітів і статистичних даних. **Результати.** У 2020 році в Інституті продовжено виконання 3 фундаментальних досліджень у сфері теоретичної та клінічної медицини, 10 прикладних і науково-технічних розробок, 1 міжнародної наукової програми й 1 проєкта за грант міжнародних організацій. Отримано 3 патенти на корисні моделі, створено 2 нові технології, впроваджено в практику 9 власних нововведень і 6 нововведень інших установ. Науково-практичний медичний журнал «Ендокринологія/Endokrynologia» внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні й біологічні науки). Опубліковано 164 праці, у т. ч. 16 — за кордоном. 17 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Видано монографію (у співавторстві), 2 розділи у підручнику, державний формуляр, інформаційний лист і рекомендації. На засіданнях спеціалізованої вченої ради за спеціальністю «ендокринологія» захищено 2 докторські та 1 кандидатська дисертації. Проведено 8 науково-практичних конференцій «Школа ендокринолога» і 15 навчальних планових циклів. У стаціонарі проліковано 3 143 хворих і проведено 1 116 операцій, у поліклініці прийнято 28 862 хворих. За результатами державної атестації Інститут віднесено до I кваліфікаційної групи та внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави. У складі Інституту працюють 2 академіки Національної академії медичних наук (НАМН) України і члена-кореспондента Національної академії наук (НАН) України, 11 професорів, 22 доктора наук і 46 кандидатів наук, 7 заслужених діячів науки й техніки України й 5 заслужених лікарів України.

## Актуальна інформація

10 співробітникам Інституту присуджена премія Кабінету Міністрів (КМ) України. **Висновок.** Інститут займає провідні позиції серед установ НАМН України.

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

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

На сьогодні Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією.

Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації.

Після аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) Інститут є базовим закладом в Україні з питань дослідження її впливу на стан щитоподібної залози (ЩЗ). Характерною рисою роботи Інституту є широке міжнародне співробітництво з питань, пов'язаних із вивченням впливу аварії на ЧАЕС на структуру та функцію ЩЗ. З 1998 р. в Інституті спільно з Національним інститутом раку (США) виконується Українсько-Американський тиреоїдний проект «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС», основною метою якого є здійснення широкомасштабних епідеміологічних та клініко-морфологічних досліджень

для виявлення різних форм патології ЩЗ в осіб, опромінених радіоактивним йодом внаслідок аварії на ЧАЕС.

Протягом багатьох років провідним напрямом наукової діяльності Інституту є вивчення етіології, патогенезу, клініки цукрового діабету (ЦД), удосконалення діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Згідно з Розпорядженням НАМН України № 5 від 03.09.2009 р., Інститут було визначено головною установою щодо організаційно-методичного та наукового керівництва реалізацією завдань і заходів Державної програми «Цукровий діабет». Одним з основних досягнень програми «Цукровий діабет» стало розв'язання питання базового забезпечення інсуліном хворих на ЦД коштом вітчизняного виробника. Триває розвиток служби «Діабетична стопа». Крім того, за сприяння Інституту започатковано роботу з формування мобільних кабінетів діабетичної стопи та діагностики діабетичної полінейропатії, а в майбутньому – створення Центрів судинної хірургії.

Доволі тривалий час Інститут вивчає проблему йодного дефіциту в Україні. Інститут з цього питання співпрацює з Центром діагностики та профілактики йододефіцитних захворювань (Атланта, США). Україна входить до програми Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй і Всесвітньої організації охорони здоров'я із контролю йодної недостатності. Запропоновано шляхи подолання йодного дефіциту в Україні, одним з яких є підготовлений проект Закону України «Про запобігання станам і захворюванням, спричиненим йодною недостатністю», який передбачає постійний моніторинг йодної забезпеченості та захворюваності населення й впровадження масової йодної профілактики через вживання йодованої солі. Розроблену Інститутом Державну програму «Профілактика йодної недостатності в населенні України» направлено до Президії НАМН України та МОЗ України для узгодження та затвердження.

Більш детальну інформацію про досягнення Інституту за останній період можна прочитати в попередніх публікаціях [1, 2].

22.11.2018 р. Інститут отримав новий Сертифікат на систему управління якістю стосовно надання послуг із діяльності лікарняних закладів, послуг у сфері загальної та спеціалізованої лікарської практики, послуг у сфері охорони здоров'я, з досліджень й експериментальних розробок у сфері біотехнологій, інших природничих і технічних наук, послуг у сфері вищої освіти, що відповідає вимогам ДСТУ ISO 9001:2015 «Система управління якістю. Вимоги» (ISO 9001:2015, IDT). Сертифікат чинний до 21.11.2021 р.

Відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність», Порядку проведення державної атестації наукових установ, затвердженого постановою КМ України від 19 липня 2017 р. № 540 і Наказу Міністерства освіти і науки (МОН) України від 17.09.2018 р. № 1008 «Деякі питання державної атестації наукових установ» у 2020 році проведена державна атестація Інституту. Експертною комісією з проведення державної атестації наукових установ була визначена атестаційна оцінка Інституту (3,18/3,96) і установа була віднесена до I кваліфікаційної групи (згідно з Протоколом № 04-ЕК/2020 від 29.05.2020 року і Наказу МОН України від 17.06.2020 року № 817).

У 2020 р. Інститут внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави (підстава: Свідоцтво МОН України № 02816, серія ДР від 04.09.2020 року, яке чинне до 04.09.2023 року).

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

## **ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У СФЕРІ ТЕОРЕТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

У 2020 р. в Інституті продовжено виконання 3 науково-дослідних робіт, що фінансувалися з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини», із термінами виконання 2020-2022 рр.:

**НДР «Вивчення активності сигнального каскаду PI3K/Akt у мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.)**

За результатами вивчення сигнального каскаду IRS/PI3K/Akt/mTOR/p70S6K у пацієнтів із ЦД 2-го типу вперше було встановлено значно вищі рівні IGF-1 і, особливо, інсуліну, порівняно з контрольною групою. Виникнення і розвиток інсулінорезистентності пов'язують із порушеннями регуляції кількох важливих факторів: IRS, PI3K, Akt, mTOR і p70S6K, які входять до складу PI3K-каскаду, що контролює метаболічні та ростові процеси в клітинах. Для оцінки взаємодії між рівнями інсуліну та IGF-1 зі станом активності каскаду PI3K/Akt у клітинах крові вивчали активацію Akt за її фосфорилуванням по залишку S473, яке здійснює комплекс mTORC2. Значних змін кількості фосфо-Akt у пацієнтів із ЦД 2-го типу не було виявлено. Так само була відсутня різниця в експресії кінази та кількості нормалізованої Akt щодо загальної кількості кінази в клітинах. Це свідчить, що комплекс mTORC2 не бере участі в посиленні активації та експресії Akt у лейкоцитах пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Уперше встановлено, що фосфорилування PRAS40 у лейкоцитах пацієнтів із ЦД 2-го типу свідчить про активність mTORC1 та її субстратів, що може бути важливим для оцінки патологічного процесу та ефективності терапії. Так само і фосфорилування p70S6K у мононуклеарах периферичної крові свідчить про активність mTORC1 та її субстратів при ЦД 2-го типу. Зроблено висновок, що комплекс mTORC2 не бере участі в посиленні активації та експресії Akt у мононуклеарах периферичної крові пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Активність mTORC1 та її субстратів при ЦД 2-го типу свідчить, що активація Akt відбувається шляхом її фосфорилування PDK1, а не mTORC2, тобто, про реципрокність, а не адитивність фосфорилування й активації цієї кінази.

**НДР «Експериментальне дослідження репродуктивних, адаптивних та поведінкових ефектів пренатальної дії ендокринних дисрапторів» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Резніков О.Г.)**

## Актуальна інформація

Досліджували вплив віддалених наслідків пренатального застосування бісфенолу А в критичний період статевої диференціації мозку (15-21-й день вагітності) на репродуктивну систему, статево поведінку та реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи на гострий стрес у статевозрілих щурів жіночої статі, вивчити морфометричні параметри секс-диморфних ділянок гіпоталамуса. Встановлено, що введення бісфенолу А вагітним щурам у допороговій дозі (25 мкг/кг) чи естрадіолу діацетату (10 мкг/кг) в останній тиждень вагітності викликало в нащадків жіночої статі зменшення маси тіла та збільшення співвідношення аногенітальна відстань/маса тіла на 2 та 10 постнатальні дні порівняно з інтактним контролем. Терміни статевого дозрівання не відрізнялись у тварин усіх груп.

Пренатальна експозиція до бісфенолу А чи естрадіолу діацетату не приводила до зміни маси тіла, яєчників чи матки у тварин віком 6 місяців та не впливала на структуру естральних циклів. Натомість морфологічна будова яєчників у групі позитивного контролю характеризувалася суттєво меншою кількістю первинних фолікулів, що може бути передумовою зменшення фертильного потенціалу. У групі тварин, що зазнали пренатальної дії бісфенолу А гістологічне дослідження показало дегенерацію епітелію в деяких фолікулах. Вміст тестостерону в плазмі крові тварин усіх груп був однаковим, однак спостерігали зниження концентрації естрадіолу у тварин, що зазнали пренатальної дії бісфенолу А чи естрадіолу діацетату. Дослідження статевої поведінки показало, що пренатальна дія бісфенолу А чи естрадіолу діацетату в критичний період статевої диференціації мозку самок призводить до її маскулінізації, яка не супроводжується дефемінізацією.

**НДР «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу» (наукові керівники: д-р мед. наук Попова В.В., д-р мед. наук, проф. Зак К.П.)**

Проводився аналіз проспективних клініко-імунологічних даних у дітей, позитивних за наявністю діабетасоційованих автоантитіл із доклінічним періодом розвитку ЦД 1-го типу до 3 років (44 дитини), і в дітей із прогнозованим дебютом ЦД (43 дитини) з пероральним застосуванням вітаміну D<sub>3</sub> порівняно з аналогічними

групами дітей без приймання вітаміну D<sub>3</sub>. Також було продовжено вивчення продукції діабетасоційованих автоантитіл, а саме автоантитіл до інсуліну, автоантитіл до декарбоксілази глутамінової кислоти, автоантитіл до протеїну тирозинфосфатази і автоантитіл до транспортера цинку як нового, найбільш раннього маркера деструкції бета-клітин.

Встановлено, що найвищий рівень антитіл у загальній групі дітей як на доклінічній стадії розвитку ЦД 1-го типу, так і в дебюті захворювання належить автоантитілам до транспортера цинку: максимально високі титри відзначалися в групі дітей віком до 6 років (39,05 Од/мл), набагато менші значення титрів фіксувалися в групі дітей віком до 10 років (25,09 Од/мл), а в групі дітей віком більше ніж 10 років вже домінували підвищення титрів автоантитіл до протеїну тирозинфосфатази з тенденцією до подальшого стійкого зростання.

У групі дітей із дебютом ЦД 1-го типу спостерігали аналогічний розподіл значень підвищених титрів за віковими групами: до 10 років домінували автоантитіла до транспортера цинку, після 10 років — автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази, що дозволило внести корективи в алгоритм доклінічної діагностики ЦД 1-го типу для пацієнтів із прогнозованою тривалістю доклінічної стадії розвитку ЦД 1-го типу до 3 років, як для уточнення отриманих раніше даних щодо прогностичної значущості комбінації сумісно підвищених титрів автоантитіл до протеїну тирозинфосфатази і автоантитіл до декарбоксілази глутамінової кислоти на різних етапах розвитку ЦД 1-го типу, так і дослідження нових предикторних можливостей нового виду антитіл.

Результати досліджень підтверджують патогенетичну роль холекальциферолу в пригніченні автоімунної агресії й можливої превенції розвитку ЦД 1-го типу й цілком ймовірно можуть бути підґрунтям для створення терапевтичних і профілактичних алгоритмів курації пацієнтів на різних стадіях прогресії ЦД 1-го типу.

## ПРИКЛАДНІ ТА НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РОЗРОБКИ

У 2020 р. в Інституті продовжено виконання 10 науково-дослідних робіт, що фінансувалися з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні та науково-технічні

розробки», із термінами виконання 2019-2021 рр. (перші 5 робіт) і 2020-2022 рр. (наступні 5 робіт):

**«Розробка, впровадження та оцінка ефективності рекомендацій щодо профілактики розвитку цукрового діабету другого типу серед населення України» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І., д-р мед. наук Халангот М.Д.).**

За результатами проведення в групі осіб із предіабетичної категорії «порушена глікемія натще» (ризик розвитку ЦД 2-го типу) інтервенційного дослідження з модифікацією харчування шляхом додавання до щоденного раціону 25 г пшеничної клітковини — концентрат харчових волокон VITACEL Weat Fiber WF 600-30 («J. RETTENMAIER & SÖHNE GMBH + CO KG», Німеччина) протягом 3-х місяців встановлена вірогідна тенденція покращення толерантності до глюкози та позитивні зміни композиції тіла (за даними біоелектричного дослідження вірогідно зменшилася частка й абсолютна кількість жиру й збільшилася частка загальної води, що свідчить про збільшення маси м'язів) при відсутності негативних побічних ефектів.

**«Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи та формування коронарного атеросклерозу у хворих на цукровий діабет» (науковий керівник: д-р мед. наук Соколова Л.К.).**

Серед 678 пацієнтів, яким було проведено аорто-коронарне шунтування, частота основних факторів ризику розвитку серцево-судинної патології становила: показник поширеності надлишкової маси тіла — 35% серед чоловіків і 27% серед жінок; підвищений рівень холестерину — 47% серед чоловіків і 52% серед жінок; низька фізична активність — 37% серед чоловіків і 48% серед жінок; споживання тютюнових виробів та алкоголю — 73% серед чоловіків і 7% серед жінок. Діагноз ЦД 2-го типу було встановлено у 23% випадків.

Встановлено, що поширеність анемії в пацієнтів на ЦД 1-го і 2-го типів становить 66%. У більшості пацієнтів (45,5%) анемія виявлена при відсутності діабетичної нефропатії, у 9% пацієнтів була діагностована діабетична нефропатія III ст., у 18% — діабетична нефропатія IV ст., у 27,5% — хронічна ниркова недостатність. Кількість пацієнтів з анемією залежала від підвищення рівня протеїнурії, креатиніну і зменшення швидкості клубочкової фільтрації.

**«Дослідити гормонально-метаболічні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Корпачев В.В.).**

Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу без ожиріння в підгрупі з високим вісцеральним ожирінням був вірогідно нижчий вміст загального жиру та більша частка абдомінальної жирової тканини, ніж при низьких значеннях вісцерального ожиріння. У цих пацієнтів відзначено також вищий вміст м'язової та кісткової маси, а також нижчу середню оцінку тілобудови в балах. У хворих без ожиріння з низьким вісцеральним ожирінням виявлено вищий рівень антиатерогенної фракції холестерину ліпопротеїдів високої щільності, на відміну від підгрупи з високим вісцеральним ожирінням.

Після лікування препаратом інгібітору натрій-глюкозного котранспортера-2 (дапагліфозин) впродовж 3-4 місяців у всіх пацієнтів спостерігалось зменшення показників індексу маси тіла, окружності талії, відсотку загального жиру, зниження ступеня зневоднення. У жінок, на відміну від чоловіків, зафіксовано зменшення відсотка вісцерального жиру та зниження розрахункового віку.

У жінок, хворих на ЦД 2-го типу з різними метаболічними фенотипами (без ожиріння та з ожирінням різного ступеня) спостерігалось центральне накопичення жиру, а також відносно зневоднення, особливо виражене в групі хворих з ожирінням, в якій зниження відсотка води могло зумовити зростання частки м'язової та кісткової маси. У жінок з ожирінням виявлено вірогідно вищу середню концентрацію сечової кислоти в сироватці крові, порівняно з пацієнтками без ожиріння, на тлі значно нижчих показників кліренсу сечової кислоти та фракційної екскреції уратів, підвищення кліренсу та добової екскреції креатиніну. У жінок без ожиріння, порівняно з групою з ожирінням, виявлено вірогідне зростання відношення добової екскреції сечової кислоти до креатиніну, що відповідає відносному дефіциту ферменту реутилізації пуринів — гіпоксантингуанін-фосфорибозил-трансферази, зниженню реутилізації пуринів і може проявлятися у збільшенні фракційної екскреції сечової кислоти.

У жінок із нормальною масою тіла, хворих на ЦД 2-го типу, в стані постменопаузи рівень

## Актуальна інформація

остеокальцину (маркер остеосинтезу) вірогідно вищий порівняно з пацієнтками з ожирінням. Також у цій групі пацієнток спостерігається тенденція до зниження рівнів проінсуліну, С-пептиду та інсулінемії.

У пацієнток без надмірної маси тіла, хворих на ЦД 2-го типу, був значно нижчим відсоток осіб із наявністю дистрес-особистості типу D (37,5% у порівнянні з 72,7% у пацієнток з ожирінням), а також відзначалися менші прояви негативної емоційності та депресії.

У пацієнток без надмірної маси тіла, хворих на ЦД 2-го типу, у ході 3-місячного лікування агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду (ліраглутид) на тлі поліпшення компенсації вуглеводного обміну (за рівнем HbA1c) і зменшення ступеня загального та абдомінального ожиріння (за даними індексу маси тіла, маси тіла та окружності талії) зафіксовано зниження частки загального та вісцерального жиру й відповідне збільшення частки води в організмі.

Встановлено, що приймання дапагліфлозину або ліраглутиду пацієнтками з декомпенсованим ЦД 2-го типу сприяв нормалізації рівня HbA1c в середньому на 1,2-1,7% та зниженню частки вісцерального жиру на 2,0-3,6% без суттєвих змін рівнів С-пептиду та проінсуліну. При прийманні ліраглутиду зафіксовано вірогідне зниження маси тіла, загального вмісту жиру в організмі та зниження концентрації глюкагону в сироватці крові, що може бути пов'язано з інкретиновим ефектом цього препарату.

**«Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків в залежності від забезпеченості вітаміном D» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Большова О.В.).**

Встановлено наявність дефіциту/недостатності вітаміну D у 83% пацієнтів із дефіцитом гормону росту, що корелює з низьким рівнем інсуліноподібного фактора росту 1. Найменший ступінь відставання в рості спостерігали в дітей з оптимальним забезпеченням вітаміном D із найвищим піком викиду гормону росту порівняно з такими з дефіцитом/недостатністю вітаміну D.

У всіх дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку виявлено гіповітаміноз D. Майже в 1/3 пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю та нормальними рівнями гормону росту й інсуліноподібного фактора росту 1 виявили дефіцит/недостатність вітаміну D. Дітям із затримкою

росту або з соматотропною недостатністю рекомендовано визначати сироватковий вітамін D.

У 20 дітей із вперше діагностованим ЦД 1-го типу виявлено дефіцит/недостатність вітаміну D: у 56% — дефіцит вітаміну D, у 36% дітей — недостатність вітаміну D і лише у 8% — оптимальне забезпечення вітаміном D. Дефіцит/недостатність вітаміну D не залежить від глікемічного контролю ЦД 1-го типу і від тривалості хвороби. Доцільно вчасно виявити зазначені порушення в забезпеченні вітаміном D та розпочати їх корекцію препаратом вітаміну D.

У дітей з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса виявлено пряму кореляцію рівня гіперінсулінемії зі ступенем ожиріння і зворотну кореляцію рівня 25 (ОН) D зі ступенем ожиріння.

**«Дослідження частоти BRAF<sup>V600E</sup> мутації в радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карциномах залежно від віку хворих на час операції» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-р біол. наук, проф. Богданова Т.І.).**

Встановлено, що захворюваність на рак ЩЗ на 100 тисяч населення в групах підвищеного ризику (діти та підлітки на момент аварії на ЧАЕС) як у цілому по Україні, так і в шести найбільш постраждалих північних регіонах характеризувалася зростальними часовими трендами протягом періоду від 1990 до 2019 року.

У 2019 р. різниця між показниками захворюваності в найбільш і найменш постраждалих регіонах України становила 1,9 рази для дітей та 2,3 рази для підлітків (вік вказано на момент аварії на ЧАЕС), що може свідчити як про наявність додаткової радіогенної компоненти захворюваності протягом 33 років після аварії, так і про можливі певні «скринінг»-ефекти. Захворюваність серед дітей, підлітків і дорослих (віком від 19 до 32 років), народжених після аварії на ЧАЕС, була значно нижчою в цілому по Україні, ніж у відповідних вікових групах, народжених до 1987 року і які зазнали впливу радіаційного опромінення.

За допомогою імуногістохімічних методів визначено, що BRAF<sup>V600E</sup> мутація більш властива спорадичним, ніж радіогенним папілярним тиреоїдним карциномам в однакових вікових групах, але частота таких змін істотно зростає з віком прооперованих пацієнтів в обох серіях досліджень. У радіогенній серії середня

доза опромінення ЩЗ в пацієнтів із наявністю  $BRAF^{V600E}$  мутації в папілярній карциномі була вірогідно нищою порівняно з аналогічним показником у пацієнтів із відсутністю такої мутації в пухлині.

Наявність  $BRAF^{V600E}$  мутації асоціювалася з однаковими гістопатологічними характеристиками папілярних карцином ЩЗ як у радіогенній, так і в спорадичній серіях, а саме, високою частотою мікрокарцином розміром до 10 мм, доміантною типовою папілярною будовою, наявністю онкоцитарних змін у клітинах пухлин.  $BRAF^{V600E}$ -позитивні первинні папілярні карциноми в пацієнтів віком до 28 років на час операції характеризувалися подібними інвазійними властивостями в обох серіях досліджень, але частота розвитку  $BRAF^{V600E}$ -позитивних радіоод-рефрактерних рецидивів метастазів була вірогідно вищою у хворих спорадичної серії.

**«Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Коваленко А.Є.).**

Розроблений індивідуалізований протокол діагностики та лікування пухлин надниркових залоз на основі ретельного клініко-лабораторного обстеження і прецизійної топічної діагностики, що дозволяє передбачити тип пухлини, визначити її гормональну активність і потенціал злякості, здійснити необхідну передопераційну підготовку і вибрати раціональну хірургічну тактику.

Розроблені мінімально інвазивні відеоасистуючі хірургічні підходи з лапароскопічним і ретроперитонеальним доступами залежно від особливостей пухлини надниркової залози та медичного анамнезу пацієнта, що приводить до меншої кількості інтра- та післяопераційних ускладнень і, як наслідок, до більш ранньої реабілітації пацієнтів.

Проведено визначення рівня вмісту йоду та селену в пацієнтів із доброякісною патологією ЩЗ. Обстежено 81 пацієнта, визначали рівень екскреції йоду з сечею та рівень селену в сироватці крові. Серед 81 пацієнта з доброякісною патологією ЩЗ в 43,6% випадків виявлено йододефіцит, а в 76,5% випадків — значно знижений рівень селену в крові. У пацієнтів із вузловою патологією ЩЗ, автоімунними тиреопатіями та

їх поєднанням спостерігається дефіцит селену на фоні ехографічно незміненої ЩЗ.

**«Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» (науковий керівник: канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Терехова Г.М.).**

У пацієнтів з автоімунною офтальмопатією і дифузним токсичним зобом встановлено зниження рівня тиротропіну крові на тлі підвищених показників концентрації вільних тироксину та трийодтироніну ( $p < 0,05$ ), підвищення рівня антитіл до рецептора тиротропіну і збільшення рівня фактора некрозу пухлин  $\alpha$ . Тиреостатична терапія (за допомогою тиреостатичних препаратів різних груп і препаратів глюкокортикоїдів) призводить до вірогідного ( $p < 0,05$ ) зниження рівня стимулювальних антитіл до рецептора тиротропіну, збільшення об'єму ретробульбарної жирової клітковини, набряку хоріоретинального комплексу та міопатії м'язів органу зору. Набряк ретробульбарної жирової клітковини спостерігався в 49% пацієнтів, фіброз у 51%, що збігалось з клінічною оцінкою автоімунної офтальмопатії та відповідало наявним змінам рівнів антитіл до рецептора тиротропіну та фактора некрозу пухлин  $\alpha$ .

Доведена ефективність та безпечність застосування в комплексному лікуванні пацієнтів в якості передопераційної підготовки схеми пульс-терапії з метилпреднізолоном у дозі 750 і 850 мг/добу, що приводить до регресу проявів офтальмопатії та зниженню рівнів антитіл до рецептора тиротропіну, підвищення якості життя пацієнтів. Після хірургічного лікування дифузного токсичного зоба з автоімунною офтальмопатією рівень антитіл до рецептора тиротропіну вірогідно зменшується вже через 6 місяців, а мінімального рівня досягає через 24 місяці. У 14,3% пацієнтів значно зменшуються клінічні прояви автоімунної офтальмопатії, що проявляється зникненням спонтанного ретробульбарного болю, періорбітального набряку, гіперемії кон'юнктиви та хемозу.

**«Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І.).**

## Актуальна інформація

Ретроспективний аналіз дослідження мікроелементного забезпечення пацієнтів із тиреоїдною патологією (тиреотоксикоз, зоб і гіпотиреоз), які мешкають у північних регіонах України, показав наявність йодної недостатності слабкого ступеня: медіани йодурії становила 71,7 мкг/л проти 87,9 мкг/л у пацієнтів з еутиреозом. Встановлена вірогідна кореляція в сироватці крові цих осіб між вмістом цинку і заліза.

**«Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Кваченюк А.М.).**

Досліджена кореляція частоти виявлення мікроядер, як прояв генетичної нестабільності карцином, в епітелії пунктів поопераційних метастазів, із розвитком радіоїодрезистентності папілярного тиреоїдного раку. Встановлено, що в групі пацієнтів із радіоїодрезистентними метастазами мікроядра, як прояв генетичної нестабільності карцином, виявляються вірогідно частіше, ніж у загальній групі пацієнтів із папілярним раком ШЗ. У пацієнтів із раком ШЗ концентрація прозапальних цитокінів — інтерлейкінів 1 $\beta$ , 6 і 8 у периферичній крові вірогідно перевищує показники здорових донорів. Вміст фактора некрозу пухлин  $\alpha$  та інтерлейкіна 1 $\beta$  у пацієнтів із легеневидами метастазами вірогідно вищий порівняно з пацієнтами без віддалених метастазів, що може свідчити про певну кореляцію прозапальних цитокінів і поширеність пухлинного процесу. Радіоїодтерапія призводить до вірогідного зростання вмісту фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкінів 1 $\beta$ , 6 і 8 у крові пацієнтів із раком ШЗ. За наявності віддалених метастазів ступінь підвищення вмісту прозапальних цитокінів у хворих на рак ШЗ після терапії радіоїодом вірогідно вищий порівняно з локальною формою тиреоїдного раку.

За допомогою кореляційного аналізу в пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлено позитивні зв'язки довжини теломер із комплексом інтіма-медіа і показником вегетативного статусу, а також негативний зв'язок із діастолічною функцією лівого шлуночка. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу виявлено зв'язок довжини теломер із ліпопротеїдами дуже низької щільності, фракцією викиду

і характеристиками діастолічної функції лівого шлуночка, а також активності теломерази з індексом атерогенності та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця.

**«Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» (науковий керівник: д-р мед. наук, старш. наук. співроб. Орленко В.Л.).**

Вивчення ролі ендокринної системи кишківника в регулюванні харчової поведінки дозволило виявити вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем аноректигенного пептиду YY і рівнями вісцерального жиру, окружності талії та індексу НОМА. Не виявлено вірогідних зв'язків між рівнем PYY, показниками ліпідного обміну та показниками функції печінки. Відзначено вірогідне зниження рівня вітаміну D у пацієнтів з ожирінням, однак ступінь дефіциту не залежить від ступеня ожиріння.

Встановлено вірогідне підвищення С-реактивного білка, ревматоїдного фактора і глобулінів у пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типів з ураженнями суглобів. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між стадіями артропатії в пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типів і факторами «антистрептолізин» ( $r=0,33$ ;  $p<0,01$ ), «ревматоїдний фактор» ( $r=0,26$ ;  $p<0,05$ ) і «С-реактивний білок» ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ), а також вірогідне зростання позитивних тестів на С-реактивний білок ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ) при підвищенні стадії артропатії в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Також встановлені вірогідно вищі значення показників ревматоїдного фактора та С-реактивного білка в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу і вплив фактора «тип цукрового діабету» 7,5-13,6% ( $p<0,05$ ) на загальну дисперсію показників ревматоїдного фактора та С-реактивного білка. На більш виражені порушення обміну речовин у пацієнтів із ЦД 2-го типу й артропатіями вказує вдвічі вищий ізольований вплив фактора «артропатія» і прямий зв'язок градацій показника «сечова кислота» зі стадіями артропатії ( $r=0,43$ ;  $p=0,001$ ), що також може мати діагностичне значення.

Пацієнтам із діабетосоційованими остеоартритами в якості найбільш чутливих діагностичних критеріїв можна рекомендувати визначення рівнів ревматоїдного фактора, С-реактивного білка та сечової кислоти в крові.

## МІЖНАРОДНІ НАУКОВІ ПРОГРАМИ

**Спільний Українсько-Американський «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.; співвиконавець і джерело фінансування – Національний інститут раку (США))**

Українсько-Американський тиреоїдний проєкт виконується в рамках міждержавної Угоди від 08.12.99 р. між КМ України та Урядом США про співробітництво в галузі досліджень із проблем впливу аварії на ЧАЕС на довкілля та здоров'я людей.

У рамках субпроєкту з підтримки когорти шляхом анкетування зібрані демографічні анкети для 10217 членів когорти проєкту та інформація про смерть 63 осіб. Отримані нові версії оцінок доз опромінення (TD20).

У рамках субпроєкту з ендокринологічного скринінгу членів когорти проєкту, в яких була виявлена вузликова патологія ЩЗ впродовж попередніх скринінгів, обстежено 1865 членів когорти з вузловою патологією ЩЗ; проведено 410 процедур тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ у 368 суб'єктів. Прооперовано 38 пацієнтів, для яких встановлено гістологічний діагноз: рак ЩЗ (14 випадків), неінвазивне фолікулярне утворення ЩЗ із папілярно-подібними ядерними ознаками (3 випадки), добре диференційована пухлина з невизначеним злоякісним потенціалом (4 випадки), фолікулярна аденома (6 випадків), вузловий зоб (2 випадки), багатовузловий зоб (5 випадків) і аденома паращитоподібної залози (1 випадок); в інших випадках гістологічний діагноз уточнюється.

Оцінки ризику раку та доброякісної патології ЩЗ в рамках дослідження безперечно свідчать про вірогідний підвищений радіаційний ризик через більш ніж 30 років після опромінення. Значення відносного ризику (ERR/Gy) змінюється з часом після аварії та зростанням віку членів когорти. Істотно доповнені дані про вплив опромінення <sup>131</sup>I на вагітних та ризик розвитку тиреоїдної патології внаслідок пренатального опромінення.

У рамках субпроєкту з анкетування жінок, які потенційно годували груддю під час аварії

на ЧАЕС, із метою вивчення зв'язку між опроміненням та ризиком раку молочної залози зібрано 656 заповнених анкет.

## ГРАНТИ МІЖНАРОДНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ

**Міжнародний проєкт СП5-Євроатом № 211712 «Чорнобильський банк тканин – координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-р біол. наук, проф. Богданова Т.І.; співвиконавці та джерела фінансування – Національний інститут раку (США), Європейський Союз, Фонд «Сасакава» (Японія))**

У рамках проєкту зібрано парафінові блоки 167 випадків доброякісних і злоякісних пухлин ЩЗ. Усю інформацію щодо зібраних випадків внесено до бази даних Чорнобильського банку тканин, а гістологічні препарати (парафінові та заморожені зрізи, забарвлені гематоксилін-еозином) передано до Координаційного центру проєкту для їх сканування та надання наступній Патологічній панелі. Загалом для Чорнобильського банку тканин зібрано 4035 випадків тиреоїдних пухлин.

Також до Секретаріату Чорнобильського банку тканин передані електронні таблиці з клінічними даними для 1289 пацієнтів, які були прооперовані у 2007-2011 і 2019 роках. Ці таблиці містять інформацію про передопераційний (гормональний статус, цитологічні висновки тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ за TBSRTC класифікацією, дані ультразвукової діагностики) та поопераційний (тривалість спостереження, гормональний статус, дані ультразвукової діагностики, повторні операції, для тиреоїдних карцином – TNM статус за 7-ю та 8-ю класифікаціями TNM, результати радіоїодтерапії або променевої терапії, наявність додаткових раків, дата та причина можливої смерті) стан хворих.

Розширено функціональні можливості алгоритму і програми, яка виконує автоматичний аналіз численних текстових і цифрових даних клінічної бази Інституту та формує електронні таблиці згідно з погодженим переліком колонок і зразків відповідей, наведених у примітках заголовків колонок.

Актуальна інформація

## СПІВРОБІТНИЦТВО З НАУКОВИМИ УСТАНОВАМИ

Впродовж 2020 р. Інститут продовжив широкі міжнародні співробітництва з питань пов'язаних із вивченням впливу аварії на ЧАЕС на структуру та функцію ЩЗ. Проекти виконуються в рамках Всесвітньої організації охорони здоров'я, Комісії Європейського Союзу, Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй, з установами США (Національний інститут раку, Колумбійський та Каліфорнійський університети), Великобританії (Імперіал-коледж, м. Лондон), Німеччини (Науково-дослідний центр екології та здоров'я, м. Нойєрберг, Університет м. Вюрсбург, Університет ім. Гумбольдта, м. Берлін), Японії (Медичний університет, м. Нагасакі, Фонд «Сасакава»), Італії (Навчальний університет, м. Неаполь, Університет м. Мілан, Університет м. Піза), Франції (Університет м. Реймс), Канади (Університет м. Торонто), Бельгії (Вільний Брюссельський університет).

За підтримки Європейського Союзу, Національного інституту раку (США) і Фонду «Сасакава» (Японія) в Інституті виконується проєкт СП5-Євроатом № 211712 «Чорнобильський банк тканин — координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку» (строки виконання 2008-2022 рр.).

У співпраці з лабораторіями тиреоїдного канцерогенезу Кембриджського університету (Великобританія), молекулярної біології Волтер Рід шпиталю (США), молекулярної патології Уельського університету та молекулярної патології Імперіал-коледжу м. Лондон (Великобританія) проведені молекулярно-біологічні дослідження з метою пошуку нових маркерів раку ЩЗ.

З 1998 р. в Інституті спільно з Національним інститутом раку (США) виконується Українсько-Американський тиреоїдний проєкт «Дослідження раку та інших захворювань ЩЗ в Україні, спричинених аварією на Чорнобильській АЕС».

У 2020 р. здійснювалося наукове співробітництво між Інститутом молекулярної біології й генетики НАН України та відділом фундаментальних і прикладних проблем ендокринології й відділом хірургії ендокринних залоз Інституту з визначення в зразках аденом та карцином ЩЗ активності кінази  $S_6K$ , яка бере

участь у регуляції клітинного розміру, росту та енергетичного обміну.

Тривало наукове співробітництво між відділом епідеміології ендокринних захворювань Інституту і лабораторією епігенетики Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» з метою проведення спільних досліджень, спрямованих на вивчення довжини теломер лейкоцитів периферичної крові хворих на ЦД і осіб з порушеною регуляцією рівнів глюкози.

Розпочато наукове співробітництво між відділом епідеміології ендокринних захворювань інституту і Державною установою «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України» з аналізу біологічного матеріалу на вміст макро- і мікроелементів (хрому, цинку, селену, мангану та молібдену) з метою дослідження ефективності нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи.

Триває наукове співробітництво між Державною установою «Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» і відділом діабетології Інституту з дослідження провідних чинників ризику, механізмів розвитку та особливостей перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД для з'ясування основних клініко-діагностичних критеріїв формування кардіальної патології в цієї категорії хворих.

Науково-консультативний відділ амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями Інституту спільно з кафедрою хірургії та судинної хірургії Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика МОЗ України розробляють протоколи до- і післяопераційного обстеження та підготовки, дієтичні рекомендації для пацієнтів із ЦД і морбідним ожирінням.

Співробітниками лабораторії ультразвукової й функціональної діагностики Інституту спільно зі співробітниками Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» проводиться розробка і вдосконалення методів профілактики, ранньої діагностики та корекції гіперпроліферативної дисгормональної патології репродуктивної системи в жінок, прооперованих із приводу диференційованого раку ЩЗ із метою збереження репродуктивного здоров'я жінок.

## УЧАСТЬ У МІЖНАРОДНИХ НАУКОВИХ ОРГАНІЗАЦІЯХ

Наукові співробітники Інституту є членами й беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій і комітетів: Експертної групи проекту «Моніторинг цитоподібної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)» — 1, Європейської асоціації ендокринологів — 14, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету — 8, Європейської тиреоїдної асоціації — 2, Нью-Йоркської академії наук — 3, Європейської асоціації гематологів — 1, Міжнародної федерації нейроендокринологів — 1, Болгарської асоціації андрологів — 1, Американської діабетичної асоціації — 2, Інтернаціональної академії патології — 1, Європейської групи з надання первинної допомоги хворим на цукровий діабет — 1, Європейського товариства хірургів-ендокринологів — 1.

## ІННОВАЦІЇ

### Патенти

Впродовж 2020 року отримано охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності — 3 патенти на корисні моделі:

- патент 143015 U Україна, МПК (2020.01) G01N33/48. Спосіб комбінованого лікування автоімунної офтальмопатії. № u201912058; заявл. 19.12.2019; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13;
- патент 143159 U Україна, МПК (2020.01) G01N33/48. Спосіб комбінованого лікування низькорослості в осіб препубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку. № u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13;
- патент 144095 U Україна, МПК (2020.01) G01N33/50. Спосіб визначення взаємозв'язку довжини теломери активності теломерази з показниками ліпідного обміну, структурно-функціонального стану серця і церебральних судин і варіабельності ритму серця в пацієнтів із церебральним атеросклерозом 1-3 стадій і цукровим діабетом 2 типу. № a201911718; заявл. 09.12.2019; опубл. 25.06.2020, Бюл. № 12.

### Нововведення

За результатами перехідних науково-дослідних робіт 2020 року впроваджено в практику

9 власних нововведень (із них 4 нововведення — з методів діагностики, 5 нововведень — з методів лікування ендокринних захворювань та їхніх ускладнень):

- комплексне лікування автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний зоб із використанням препаратів вітаміну D<sub>3</sub>;
- оптимальні дози препарату рекомбінантного гормону росту з метою корекції росту в дітей до пубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку;
- визначення вмісту вітаміну D у дітей із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії;
- спосіб комбінованого лікування низькорослості в осіб препубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку;
- спосіб визначення взаємозв'язку довжини теломери, активності теломерази з показниками ліпідного обміну, структурно-функціонального стану серця і церебральних судин і варіабельності ритму серця в пацієнта з церебральним атеросклерозом 1-3 стадії й ЦД 2-го типу;
- комплексна антиаритмічна терапія в пацієнтів із патологією ШЗ;
- визначення комплексу показників (рівня сечової кислоти, ревматоїдного фактора та С-реактивного білка) як ранніх діагностичних критеріїв діабетасоційованих остеоартритів у хворих на ЦД;
- спосіб визначення злоякісності та агресивності пухлин ШЗ людини;
- впровадження методики хірургічного лікування мультифокальної високодиференційованої карциноми.

Впровадження всіх нововведень підтверджено 19 актами про впровадження.

Крім того, у 2020 році в Інституті було впроваджено 6 нововведень інших установ:

- застосування модифікації цукрознижувальної терапії у хворих на ЦД 2-го типу за відсутності компенсації вуглеводного обміну як першочергового заходу для профілактики серцево-судинних ускладнень;
- спосіб прогнозування виникнення та прогресування мікросудинних ускладнень ЦД 1-го типу;
- системна теорія інформації фармацевтичної допомоги хворим на ЦД в Україні;

## Актуальна інформація

- методологія комп'ютеризації системи ведення індивідуальних медикаментозних паспортів хворими на ЦД;
- анкета «Стан стоматологічного здоров'я хворого на цукровий діабет»;
- спосіб формування груп ризику по карієсу зубів серед хворих на ЦД.

**Видання**

2020 року видано монографію «Дефіцит йоду в організмі людини як соціальна, медична та екологічна проблема» (Київ: «Щек»; 2020. 339 с.; співавтор Кравченко В.І.), а також 2 окремих розділи «Цукровий діабет у дітей» (автор Большова О.В.) і «Соматотропна недостатність» (співавтор Большова О.В.) в підручнику для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації (Комісаренко Ю.І., Михальчишин Г.П., редактори. Видання п'яте, оновлене та доповнене. Вінниця: «Нова книга»; 2020).

Видано «Довідник з клінічної ендокринології» за редакцією М.Д. Тронька та О.В. Большової (співавтори Болгарська С.В., Булдігіна Ю.В., Добровинська О.В., Іваськіва К.Ю., Кваченюк А.М., Коваленко А.С., Кравченко В.І., Маліновська Т.М., Орленко В.Л., Соколова Л.К., Спринчук Н.А., Страфун Л.С., Терехова Г.М. і Тронько К.М.): Видавничий дім Медкнига, 2020.— 368 с; державний формуляр лікарських засобів «Ендокринологія. Лікарські засоби» (Тронько М.Д., Резніков О.Г., Ховака В.В., Корпачев В.В. та ін.); інформаційний лист «Оптимальні дози препарату рекомбінантного гормону росту з метою корекції росту в дітей до пубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку» (Большова О.В., Музь Н.М.) і рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність у хворих із цукровим діабетом. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської Асоціації фахівців із серцевої недостатності» (Воронков Л.Г., Березін О.Є., Амосова К.М., Жарінов О.Й., Жебель В.М., Іванів Ю.А., Соколова Л.К. та ін.).

Також видано 4 планових номери й 1 додаток до науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia», який внесено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus Journal Master List і бази даних повнотекстових наукових журналів Open

Academic Journal Index. Наказами МОН України від 02.07.2020 р. № 886 і від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні й біологічні науки відповідно).

Наукові співробітники Інституту опублікували 164 праці, у т.ч. 16 — за кордоном. До них входять: 126 статей у періодичних наукових журналах (із них 11 — за кордоном), 16 тез у наукових збірниках (із них 5 — за кордоном), 17 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Крім цього, співробітники Інституту оформили 3 автореферати дисертацій.

Двоє науковців Інституту є членами редколегій іноземних періодичних видань, що входять до наукометричних баз Scopus/Web of Science.

**Вчена рада**

Відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII і п. 6 Типового Положення про вчену раду науково-дослідної установи НАМН України, затвердженим Постановою Бюро Президії НАМН України № 25/3 від 22 грудня 2017 року, обрано новий склад вченої ради в кількості 24 осіб, затверджений Постановою Президії НАМН України 12 квітня 2018 року № 7/6. Серед членів вченої ради 2 академіка НАМН України та член-кореспондента НАН України, 14 докторів і 8 кандидатів наук. Очолює вчену раду директор Інституту, д-р. мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України Тронько М.Д.

2020 року відбулося 11 засідань вченої ради, на яких розглянуто 51 питання. Серед них 74% стосувалися наукової, 13% — організаційно-методичної, 9% — лікувальної та 4% — господарчої діяльності установи.

**Спеціалізована вчена рада**

Наказом МОН України № 374 від 13.03.2017 р. утворено спеціалізовану вчену раду Д 26.558.01 із правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) терміном на 3 роки за фахом 14.01.14 — «ендокринологія» (медичні та біологічні науки).

Протягом 2020 року на засіданнях спеціалізованої вченої ради зі спеціальності «ендокринологія» захищено три дисертації:

- «Цитологічні аспекти радіюорезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної

залози та алгоритм їх передопераційного прогнозування» (Зелінська Г.В., дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук);

- «Діабетасоційовані остеоартрити: патогенез, клініка, діагностика, лікування» (Орленко В.Л., дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук);
- «Синдром біологічно-неактивного гормону росту: клініка, особливості патогенезу, діагностика та лікування» (Музь Н.М., дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук).

### **Підготовка кадрів**

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

В Інституті постійно здійснюється робота, спрямована на підготовку кадрів вищої кваліфікації — кандидатів і докторів наук, через аспірантуру за спеціальністю 14.01.14 — «ендокринологія» та підготовку дисертацій здобувачами. На кінець 2020 р. на базі Інституту здобувачами виконувалися 8 докторських і 7 кандидатських дисертацій.

Відповідно до пункту 1 частини другої статті 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» та на підставі рішень Ліцензійної комісії МОН України (протокол № 56/2 від 15.06.2017 р.) Інституту видано ліцензію на впровадження освітньої діяльності у сфері вищої освіти: підготовка докторів філософії на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «ендокринологія») з ліцензійним обсягом освітньої послуги — 10 осіб. (Підстава: Наказ МОН України № 123-л від 16.06.2017 р.).

12.10.2020 р. зарахований до аспірантури за очною формою навчання зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» державним коштом лікар відділення діабетології Інституту. Станом на 01.01.2020 р. в аспірантурі за заочною формою навчання зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» на умовах контракту навчався лікар відділення дитячої ендокринної патології Інституту. 12.10.2020 р. зарахований до аспірантури за заочною формою навчання

зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» на умовах контракту лікар відділення діабетології Інституту. 30.11.2020 р. зарахований до докторантури зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» державним коштом провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології Інституту.

З метою підвищення фахової кваліфікації лікарів-ендокринологів України по системі on line проведено 8 науково-практичних конференцій «Школа ендокринолога» з питань сучасної теоретичної та клінічної ендокринології. У роботі цих конференцій взяли участь понад 1600 ендокринологів і сімейних лікарів з областей, які курує Інститут.

З 1992 р. на базі Інституту організовано кафедру ендокринології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 2020 року проведено 15 навчальних планових циклів (у тому числі спеціалізація — 2 цикли й тематичне удосконалення — 13 циклів), передатестаційні цикли за фахом «Ендокринологія» (2 цикли) і «Дитяча ендокринологія» (1 цикл), тематичні удосконалення «Гінекологічна ендокринологія» (1 цикл), «Вибрані питання клінічної ендокринології» (2 цикли), «Ендокринні аспекти патології статевих залоз» (2 цикли), спеціалізація за фахом «Ендокринологія» та спеціалізація за фахом «Дитяча ендокринологія».

Також проведено додатково позапланові виїзні та індивідуальні цикли підвищення кваліфікації лікарів-ендокринологів: один виїзний цикл ТУ «Вибрані питання клінічної ендокринології» (24 лікарів) і 25 індивідуальних циклів за фахом «Ендокринологія».

Усього протягом 2020 р. на планових циклах підвищили кваліфікацію 282 лікарів.

У клінічних підрозділах і лабораторіях Інституту існують профільні курси інформації та стажування лікарів на робочих місцях. Протягом року підготовлено 17 лікарів різних фахів (педіатри, лікарі функціональної діагностики, хірурги, терапевти) з усіх регіонів України.

### **Лікувально-профілактична робота**

Клініка Інституту є науково-практичним структурним підрозділом, на базі якого надається високоспеціалізована медична допомога профільним хворим, проводиться апробація нових методів діагностики та лікування, фармпрепаратів і медичної техніки. Клініка є базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів

## Актуальна інформація

і підвищення кваліфікації лікарів. Структура спеціалізованих відділень клініки відповідає науковій тематиці Інституту.

Лікарський штат клініки Інституту складається з 58 осіб (із них 3 — д-ри мед. наук, 8 — канд. мед. наук, 36 осіб мають вищу категорію, 8 — першу та 4 — другу).

Ліжковий фонд клініки складається з 182 ліжок і розподіляється по відділеннях: дитячої ендокринної патології — 30 ліжок, діабетології — 40, загальної ендокринної патології — 40, хірургії ендокринних залоз із реанімацією — 40, клінічної фармакології — 14, радіонуклідної діагностики та інтенсивної терапії радіофармацевтичними препаратами — 10, офтальмо-ендокринної патології — 8 і денний стаціонар — 14 ліжок.

Аналіз ефективності роботи клініки Інституту свідчить, що планові показники її роботи істотно не відрізняються від показників інших клінік: проліковано хворих у стаціонарі — 3143, проведено ліжко-днів — 25530, середнє число зайнятості ліжок — 133,87, середній обіг ліжка — 16,04, середня тривалість перебування хворого на ліжку — 8,35 дня, що є оптимальним на даному етапі з урахуванням санітарно-епідеміологічної ситуації в країні та світі (план ліжко-днів виконано на 46,8% через складну санітарно-епідеміологічну ситуацію в країні).

У стаціонарі проліковано 1,36% хворих I категорії складності, 1,04% — II, 39,94% — III, 26,15% — IV і 33,24% — V категорії складності, тобто в клініку Інституту госпіталізують хворих зі складною ендокринною патологією (летальність — 0,0%). Проведено 1116 операцій (післяопераційна летальність — 0,0%). За звітний період госпіталізовано 2519 тематичних хворих (80,15%).

У консультативній поліклініці Інституту прийнято 28862 хворих, у т.ч. 26488 дорослих і 2374 дітей, 13450 киян і 15412 осіб з інших населених пунктів (зокрема, 5155 мешканців сільської місцевості).

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

Також у 2020 році Інститут підписав договір про співпрацю та приєднався до медичної інформаційної системи Helsi в межах підготовки до медичної реформи закладів охорони здоров'я.

**Штат співробітників**

Станом на 31.12.2020 р. в Інституті працюють 460 співробітників, у т.ч. за розділом «клініка» — 327 (58 лікарів, 3 доктори наук і 8 кандидатів наук) і за розділом «наука» — 133 (79 наукових співробітників, 19 докторів наук і 38 кандидатів наук).

У складі вчених Інституту працюють: академік НАМН України й член-кореспондент НАН України Тронько М.Д.; академік НАМН України й член-кореспондент НАН України Резніков О.Г., а також 11 професорів, 7 заслужених діячів науки й техніки України та 5 заслужених лікарів України. Провідні вчені Інституту є членами та експертами міжнародних організацій — Організації Об'єднаних Націй, Всесвітньої організації охорони здоров'я, членами іноземних академій наук і наукових товариств.

Розпорядженням КМ України № 1523-р від 02.12.2020 року співробітникам Інституту Богдановій Т.І., Троньку М.Д., Болгову М.Ю., Гулеватому С.В., Зелінській Г.В., Журнаджи Л.Ю., Кваченюку А.М., Коваленко А.М., Люткевичу О.В. і Омельчуку О.В. присуджена премія КМ України за роботу «Сучасні методи діагностики та лікування радіаційно індукованого раку щитоподібної залози (наслідки аварії на Чорнобильській АЕС)» за розроблення і впровадження інноваційних технологій.

**Список використаної літератури**

1. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2018 році. Ендокринологія. 2019;24(1):81-92 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Gonchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2018. Endokrynologia. 2019;24(1):81-92. Ukrainian).
2. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік. Ендокринологія. 2020;25(2):184-194 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2018. Endokrynologia. 2020;25(2):184-194. Ukrainian).

**Результаты работы ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» за 2020 год**

**Н.Д. Тронько, Е.И. Ковзун, Н.В. Сологуб, И.П. Пастер**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины» (далее — Институт) является консультативным и лечебным учреждением, оказывающим помощь взрослым и детям с эндокринной патологией. Также Институт является ведущей в Украине научно-исследовательской базой для подготовки аспирантов, клинических ординаторов, защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «эндокринология», подготовки специалистов на курсах стажировки и информации. **Цель** — анализ результатов работы Института 2020 года. **Материал и методы.** Объектом исследования стал отчет Института 2020 года, а предметом исследования — научные отчеты по темам и проектам, статистические данные по науке и клинике. Методы исследования — отбор, группировка и анализ научных отчетов и статистических данных. **Результаты.** В 2020 году в Институте продолжено выполнение 3 фундаментальных исследований в области теоретической и клинической медицины, 10 прикладных и научно-технических разработок, 1 международной научной программы и 1 проекта гранта международных организаций. Получено 3 патента на полезные модели, создано 2 новые технологии, внедрены в практику 9 собственных нововведений и 6 нововведений других учреждений. Научно-практический медицинский журнал «Эндокринология/Endokrynologia» внесен в Перечень научных профессиональных изданий Украины (медицинские и биологические науки). Опубликовано 164 работы, в т.ч. 16 — за рубежом. 17 статей опубликовано в изданиях, индексируемых наукометрическими базами Web of Science и/или Scopus. Издана монография (в соавторстве), 2 главы в учебнике, государственный формуляр, информационное письмо и рекомендации. На заседаниях диссертационного совета по специальности «эндокринология» защищено 2 докторские и 1 кандидатская диссертации. Проведено 8 научно-практических конференций «Школа эндокринолога» и 15 учебных плановых циклов. В стационаре пролечено 3143 больных и проведения 1116 операций, в поликлинике принято 28862 больных. По результатам государственной аттестации Институт отнесен к I квалификационной группе и внесен в Государственный реестр научных учреждений, которым предоставляется поддержка государства. В составе Института работают 2 академика Национальной академии медицинских наук Украины и член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, 11 профессоров, 22 доктора наук и 46 кандидатов наук, 7 заслуженных деятелей науки и техники Украины и 5 заслуженных врачей Украины. 10 сотрудникам Института присуждена премия Кабинета Министров Украины. **Вывод.** Институт занимает лидирующие позиции среди учреждений Национальной академии медицинских наук Украины.

**Ключевые слова:** ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», эндокринная патология, наука, клиника, кадры.

## The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2020

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

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

**Abstract.** State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (hereinafter — the Institute) is an advisory and hospital institution which provides care to adults and children with endocrine pathology. The Institute is also the leading scientific research base in Ukraine to prepare graduate students, clinical residents, defense of doctoral and candidate dissertations in the field of «endocrinology», to train specialists in internship and information courses. The goal is to analyze the results of the Institute's work for 2020. **Material and methods.** The object was the report of the Institute for 2020, and the subject — scientific reports on topics and projects, statistics on science and clinics. Research methods include the selection, grouping and analysis of scientific reports and statistics. **Results.** Realization of 3 fundamental researches in the field of theoretical and clinical medicine was continued at the Institute in 2020. There were 10 applied and scientific, and technical developments, 1 international research program and 1 project for a grant of international organizations among them. 3 patents for utility models were obtained, 2 new technologies were created, 9 own and 6 innovations of other institutions were implemented into practice. Scientific and practical medical journal «Endocrinology/Endokrynologia» was included in the List of scientific professional publications of Ukraine (medical and biological sciences). There were 164 works, including 16 ones published abroad. 17 articles have been published in publications indexed by Web of Science, and/or Scopus scientometric bibliographic databases. One monograph (co-authored), 2 chapters in the textbook, state formulary, information letter and method recommendations were published. 2 doctoral and 1 candidate dissertations were defended at the meetings of the specialized scientific council in the specialty «endocrinology». 8 scientific-practical conferences «School of Endocrinologist» and 15 educational planned cycles were held in Department of Endocrinology. 3.143 patients were treated in the Institute hospital and 1.116 patients were operated in the Surgical Department, 28.862 patients were received in the polyclinic. According to the results of the state attestation the Institute is referred to the 1st qualification category and it is entered into the State Register of Scientific Institutions, which are provided with state support. 2 academicians of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and one corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, 11 professors, 22 doctors of sciences and 46 candidates of sciences, 7 honored workers of science and technology of Ukraine and 5 honored doctors of Ukraine work at the Institute. 10 researches of the Institute were awarded with the prize of the Cabinet of Ministers of Ukraine. **Conclusion.** The Institute occupies a leading position among the institutions of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

## Актуальна інформація

**Keywords:** State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», endocrine pathology, science, clinic, staff.

**Для цитування:** Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2020 рік. *Ендокринологія*. 2021;26(2):205-220. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205.

**Адреса для листування:** Пастер Ігор Петрович, pasteur@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., заступник директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Сологуб Неля Віталіївна, канд. мед. наук, старш. науч. співроб., вчений секретар Інституту, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. науч. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

**Особистий внесок:** Тронько М.Д. — ідея статті; Ковзун О.І. — редагування статті; Сологуб Н.В. — підготовка звіту; Пастер І.П. — написання статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 30.03.2021 р.; перероблена 14.04.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Тронько НД, Ковзун ЕИ, Сологуб Н.В., Пастер І.П. Результаты работы ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» за 2020 год. *Эндокринология*. 2021;26(2):205-220. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205.

**Адрес для переписки:** Пастер Игорь Петрович, pasteur@ukr.net, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев, 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, проф., заместитель директора Института по научным

вопросам, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Сологуб Неля Виталиевна, канд. мед. наук, старш. науч. сотр., ученый секретарь Института, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Пастер Игорь Петрович, канд. мед. наук, старш. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

**Личный вклад:** Тронько Н.Д. — идея статьи; Ковзун Е.И. — редактирование статьи; Сологуб Н.В. — оформление отчета; Пастер И.П. — написание статьи.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 30.03.2021 г.; переработана 14.04.2021 г.; принята к печати 02.07.2021 г.; напечатана 14.07.2021 г.

**For citation:** Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2020. *Endokrynologia*. 2021;26(2):205-220. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205.

**Correspondence address:** Pasteur Ihor Petrovych, pasteur@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Sologub Nelia Vitaliivna, Cand. Sci. (Medicine), Scientific Secretary of the Institute, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

**Personal contribution:** Tronko M.D. — the idea of article; Kovzun O.I. — editing the article; Sologub N.V. — reporting; Pasteur I.P. — writing an article.

**Funding:** The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

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

**Article:** received 30 March 2021; revised 14 April 2021; accepted 02 July 2021; published 14 July 2021.

## Міжнародний конгрес COVID-19: Досвід. Досягнення. Перспективи.



8–9 жовтня 2021 року

Україна, США, Польща, Грузія



**Сергій Олександрович  
Дубров**

д.м.н., проф., зав. кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця, президент ГО «Асоціація Анастезіологів України», Головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Анестезіологія та інтенсивна терапія»



**Сергій Олександрович  
Крамарєв**

д.м.н., проф., завідуючий кафедри дитячих інфекцій НМУ імені О.О. Богомольця



**Ольга Анатоліївна  
Голубовська**

д.м.н., проф., зав. кафедри інфекційних захворювань НМУ імені О.О. Богомольця, Заслужений лікар України



**Каха Вачарадзе**

президент Респіраторної асоціації Грузії, засновник Асоціації пульмонологів Грузії, д.м.н., проф. департаменту фтизіатрії Тбіліського Державного Медичного університету, дійсний член Європейської респіраторної асоціації

### Обговорення проблем пов'язаних з ковід-19 інфекцією та перспектив щодо їх вирішення на міжнародному рівні:

- Медична допомога на первинному етапі пацієнтам з ковід-19 інфекцією.
- Особливості допомоги на вторинному етапі.
- Ведення пацієнтів що потребують спеціалізованої допомоги у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації.
- Реабілітація хворих на ковід інфекцію.
- Сучасна фармакотерапія ковід-інфекції в залежності від стану пацієнтів.
- Сучасні можливості профілактики.

## До 180-річчя НМУ імені О.О. Богомольця. 100 років кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця.



### Міжнародний форум «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЛОР ЗАХВОРЮВАНЬ»

15–16 жовтня 2021 року

Захід у форматі міжнародного форуму Україна-Польща-Німеччина-Румунія-Італія-Грузія-Білорусь-Австралія (ін.) збирає: Зав. кафедр, провідних наукових спеціалістів, керівників клінік, практикуючих лікарів, інтернів.



**Олександр Миколайович  
Науменко**

перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор кафедри оториноларингології



**Юлія Валеріївна  
Деева**

завідувачка кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

## Школа респіраторної медицини



### Захід у форматі Майстер-класу «Простий, складний діагноз»

Респіраторні захворювання (НП, ХОЗЛ, БА, захворювання верхніх дихальних шляхів) в період пандемії COVID-19: диференційна діагностика та лікування.



Ярослав Олександрович  
Дзюблик

д.м.н., провідний  
науковий співробітник  
ДУ «Національний інститут  
фтизіатрії і пульмонології імені  
Ф.Г.Яновського НАМН України»



Юлія Валеріївна  
Дєєва

завідувачка кафедри  
оториноларингології  
НМУ імені О.О. Богомольця,  
доктор медичних наук, професор

### ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ

- Пульмонологи
- Фтизіопульмонологи
- Оториноларингологи
- Терапевти

Дата	Охоплення
22 жовтня	Львів, Тернопіль
29 жовтня	Івано-Франківськ, Ужгород, Чернівці
12 листопада	Рівне, Луцьк
3 грудня	Житомир, Вінниця, Хмельницький
10 грудня	Київ, Чернігів, Черкаси

## Міжнародний форум



19–20 листопада 2021 року

Обмін досвідом лікарів різних європейських шкіл  
(Україна, США, Німеччина, Італія, Нідерланди, Чехія,  
Білорусь, Грузія, Канада, Австралія)  
за часів пандемії



- Від теорії до практики: останні настанови – чи притримуватись?  
Дискусійні клуби в реальному часі з експертами різних країн.
- Пневмонія у хворих на Covid-19: особливості перебігу, діагностики та лікування
- Проблема антибіотикорезистентності інфекцій дихальних шляхів та можливості подолання

### ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ

- Пульмонологи
- Фтизіопульмонологи
- Оториноларингологи
- Сімейні лікарі
- Терапевти, педіатри

30-а Міжнародна медична виставка

# Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



**PUBLIC HEALTH**

**НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!**

**6-8**

**ЖОВТНЯ**

**2021**

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



International Dental Forum

VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів | серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

**PREMIER** EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

Безкоштовний квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

**Ваш промокод MEDB**

# КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

## Вперше



### У порівнянні з базал-болусною інсулінотерапією:

- **В 6 разів більше** пацієнтів досягають рівня  $HbA1c < 7\%$  без збільшення маси тіла та гіпоглікемій<sup>1</sup>
- **До 5 разів менше** ін'єкцій на день<sup>1</sup>



#### СКОРочЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (ХУЛТОФУ)<sup>\*\*\*</sup>

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін дегludeк, ліраглутид, допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E56. **Показання.** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті II типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Противоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування.** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. Доза лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції.** Найчастішими зазекстріваними побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Побічні реакції з боку імунної системи. Побічні реакції з боку обміну речовин та харчування. Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Побічні реакції з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Побічні реакції з боку шкіри та підшкірних тканин. Загальні розлади і порушення у місці введення. Показники лабораторних досліджень. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 10.12.2020.

#### Пошлання:

1. Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

<sup>1</sup> Ново Нордиск®.

<sup>\*\*</sup> Ксалтофай — інсулін дегludeк/ліраглутид (технологія rDNA) для підшкірного введення.

<sup>\*\*\*</sup> Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15, телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01,  
[www.novonordisk.ua](http://www.novonordisk.ua), [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com), [www.diabet.org.ua](http://www.diabet.org.ua)



**Xultophy**<sup>\*\*\*</sup>  
insulin degludec/liraglutide  
(rDNA origin) injection