

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

ISSN 1680-1466  
eISSN 2524-0439  
Індекс 74172

# Ендокринологія

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



**TOM 26**  
**№4**  
**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, симпозиумах 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/gulp/0520/0037, UA-GLUC-PIM-092019-026

# Тіокт Q10®

Максимальне дозування  
тіоктової кислоти **800 мг<sup>1</sup>**

Коензиму  
Q10  
**25 мг**

Ацетил-  
L-карнітину  
**500 мг**

Тіоктової  
кислоти  
**800 мг**



**M.A.T.R.I.S.®** —  
запатентована форма  
контрольованого  
вивільнення  
тіоктової кислоти<sup>2</sup>

Єдина комбінація  
3-х синергічних  
компонентів<sup>1,3,5</sup>  
для пацієнтів  
з діабетичною  
полінейропатією

Зручна  
форма  
випуску  
саше<sup>4</sup>

1. Згідно даних ресурсу [pharmxplorer.com.ua](http://pharmxplorer.com.ua), 10.2019.

2. United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170,B2; Date of Patent: May 10, 2016.

3. Танашия М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонализированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.

4. Листок-вкладиш.

5. Pagano G, Aiello Talamanca A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. *Int J Mol Sci.* 2014;15(11):20169–20208.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах. Тіокт Q10®. Дієтична добавка. Склад: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоєвої кислоти — 800 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач: мальтодекстрин; загущувач: кантанова камедь; підсолоджувачі: ксиліт, стевіол глікозиди, сахаралоза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, гуміарабік; антизлежувач: кремнію діоксид; емульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот. Без глютену. Без глюкози. Не містить лактози. З підсолоджувачами. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 саше на добу натще. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально.

Альфа-ліпоєва кислота приймає участь в окислювальному декарбоксілюванні пірвіноградної,  $\alpha$ -кетоглутарової та інших  $\alpha$ -кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А. Ліпоєва кислота широко розповсюджена в природі, але в основному в зв'язаній формі.

L-карнітин – амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбуваються вивільнення із них енергії. Карнітин є необхідним для нормальної функції м'язів і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину невикористані жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і виникає дефіцит енергії, який найбільш є відчутним для м'язів серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензиму Q10 (убіхінон) вітаміноподібна сполука, виявлена в більшості рослинних і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти, L-карнітин та коензиму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози і ліпідів (займають важливе місце в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує «енергетичний статус» клітин); мають цитопротективні властивості; підтримують нормальну детоксикаційну функцію печінки.

Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. В. Гавела, 8, м. Київ, 03124, Україна. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. В. Гавела, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Інформація з листку-вкладишу дієтичної добавки Тіокт Q10®. UA-ТІОК-ІМІ-02220-004



**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>



**Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®.** Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакологічна група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота ліпоїва. Код АТХ А16АХ01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення білого ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Tiogama® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймати перорально, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Діюча доза — 1 таблетка Tiogama® (за вмістом 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1–4 місяці. У випадку також можна закорочувати лікування базисно-розпочинаючи з перорального введення Tiogama® Turbo для інфузій. Наразі слід проводити прийом Tiogama® у таблетках у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювотня, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** оскільки поліпшується утилізація глюкози, зменшується рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіполіпоміємічних станів, а саме: запаморочення, плавання перед очима, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідомо: аутоімунний нейтральний синдром. **Категорія вірусусу.** За речотом. **Інформація про лікарський засіб.** Інформація для використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичних працівників. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Turbo.** Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакологічна група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16АХ01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мг розчину містить 1,2% метилової сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (за вмістом 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значних змін при першому проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання системної доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення білого ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Tiogama® Turbo з сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводить безпосередньо в вену (тобто без розчинення) у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (як і 1 флакон) протягом щодня протягом 30 днів. У разі у дітей, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього її застосування. На початку курсу лікування препарат Tiogama® Turbo вводить внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральну форму препарату (таблетки кислоти) у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія вірусусу.** За речотом.

1. M. Rejzbric et al.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADN II). Free Rad. Res. 31, 171–179, 1999. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Sampulir R. Oral Treatment With α-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SIOENE 2 trial. Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2365–2371.

Представництво компанії «Вюрваг 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, № 4

VOLUME 26, No. 4

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік  
Frequency — 4 times a year



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, № 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»  
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008  
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

## 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., Лучицький Є.В., 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., 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 15.12.2021 (протокол № 7).

*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 проєкту — 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 16.12.2021 р. 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. 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
Registration Certificate KB № 14099-3070 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., Luchytskyy Ye.V., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnik N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovych Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Yamashita S. (Japan)

## EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine  
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96  
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full text of the journal presented  
on <http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (15 December 2021, Protocol N 7)

*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 16.12.2021. 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



20:17



**АКТИВНИЙ  
спосіб життя**



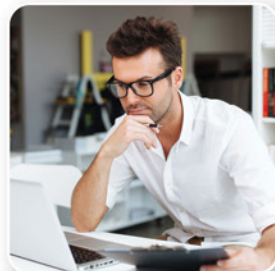
**РАЦІОНАЛЬНЕ  
харчування**



**ФІЗИЧНІ  
навантаження**



**ПОДОРОЖІ**



**РОБОТА**



**ВІДПОЧИНОК**



**Виття з інструкції для медичного застосування  
препарату АЙЛАР® (ILAR®)**

Склад діючої речовини: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну (ДНК-рекомбінантного) 100 МО; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкції, що відповідає 300 ОД інсуліну гларгіну; 1 флакон містить 10 мл розчину для ін'єкції, що відповідає 1000 ОД інсуліну гларгіну; допоміжні речовини: метакрезол, гліцерин (85%), цинку хлорид, кислота хлористоводнева розведена або розчин натрію гідроксиду, вода для ін'єкції.  
Лікарська форма: Розчин для ін'єкції.  
Фармакотерапевтична група: Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкції.  
Код АТХ: A10A E01.

Клінічні характеристики.  
Показання. Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років.  
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.  
Застосування. У період вагітності та подвійного грудного. Діти. Не існує даних контрольованих клінічних досліджень стосовно застосування інсуліну гларгіну у період вагітності. Дані щодо застосування цього препарату вагітним жінкам (дані про більш ніж 1000 випадків вагітності) вказують на те, що інсулін гларгін не має шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також не спричиняє ані вад розвитку у плода/новонародженого, ані токсичного впливу на нього. Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Поки що невідомо, чи викликається інсулін гларгін у грудне молоко. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/новонародженої із грудним молоком, не очікується, оскільки інсулін гларгін є пептидом, який у шлунково-кишковому тракті людини розщеплюється на амінокислоти. Однак, жінки під час грудного годування можуть потребувати корекції дози препарату та діти. Застосовується дітям віком від 2 років. Препарат застосовувати дітям віком від 2 років тільки під ретельним медичним наглядом.

Побічні реакції. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. З боку імунної системи: алергічні реакції. Порушення загального стану та реакції у місці введення: реакції у місці ін'єкційного введення препарату, набряк. З боку шкіри та підшкірних тканин: ліпогіпертрофія, ліпартрофія. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація вказана в інструкції для медичного застосування препарату.  
Особливості застосування. Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетоацидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення зв'язаного (брегверу) інсуліну. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація про медичний препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці!  
Невдакриті картриджі  
Зберігати при температурі від +2 °C до +8 °C (у холодильнику). Не заморозувати!  
Картриджі після першого використання  
Умови зберігання днів, у розділі «Термін придатності».  
Невдакриті флакони зберігати при температурі від +2 °C до +8 °C (у холодильнику). Не заморозувати!  
Флакони після відкриття.  
Умови зберігання днів, у розділі «Термін придатності».  
Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АЙЛАР®.  
Упаковка. По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у білестрі, по 1 білестрі в пачці. По 10 мл у флаконі. По 1 флакону в пачці.  
Категорія відпуску. За рецептом.  
Виробник АТ «Фармак».  
Місцезаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Виробник АТ «Фармак», 04080, Україна, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86.

E-mail: info@farmak.ua / www.farmak.ua



**СТАРТ  
КОНТРОЛЮ**



Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



*Усе Все можливо!*

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Інформацію наведено скорочено. Детальну інформацію див. в інструкції для медичного застосування.

**Склад:** діюча речовина: insulin human. 1 мл суспензії містить інсуліну людського (інсуліну людського біосинтетичного, ДНК-рекомбінантного) 100 МО. **Лікарська форма:** розчин і суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** протидіабетичні засоби. Інсулін та його аналоги. Код АТС А10А С01. Клінічні характеристики. **Показання:** лікування хворих на цукровий діабет, які потребують застосування інсуліну для підтримання нормального рівня цукру в крові. **Протипоказання:** гіпоглікемія, підвищена чутливість до Фармасуліну® та до будь-яких допоміжних речовин препарату, за винятком випадків застосування десенсибілізуючої терапії.

Протипоказане внутрішньовенне введення. **Побічні реакції:** гіпоглікемія, місцеві прояви алергії; системна та генералізована алергія. **Упаковка.** По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів, вкладених у блістер. По 1 блістеру, вкладеному в пачку. По 5 мл або 10 мл у флаконі. По 1 флакону, вкладеному в пачку. Категорія відпуску: за рецептом. Р.П. № UA/2319/01/01, № UA/2320/01/01, № UA/2318/01/01. Наказ МОЗ №1820 від 16.08.2019. УКР/ПРОМО/06/2021/ФСН/ДМ/001

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 326 Цитологічні чинники прогнозу післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози

*Тронько М.Д., Зелінська Г.В., Божок Ю.М., Кваченюк А.М., Гулеватий С.В., Кулініченко Г.М., Устименко Г.Я.*

- 336 Вплив радіоїодтерапії на продукцію інтерлейкінів IL-1 $\beta$  та IL-10 у хворих на дифузний токсичний зоб

*Замотаєва Г.А., Стенура Н.М.*

- 343 Антропометричні, біохімічні та актиграфічні характеристики популяційного зразка випадково відібраних дорослих сільських мешканців України, у яких раніше не було встановлено діагнозу «цукровий діабет»

*Кравченко В.І., Захарченко Т.Ф., Писаренко Ю.М., Ковтун В.А., Гончар І.В., Халангот М.Д.*

- 357 Вплив дапагліфлозину на активність ангіотензин-перетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи та функцію кори надниркових залоз у щурів із цукровим діабетом 2-го типу

*Калинська Л.М., Ковзун О.І.*

**ORIGINAL PAPERS**

- 326 Cytological factors for prognosis of postoperative metastases and radioiodine resistance of papillary thyroid cancer

*Tronko M.D., Zelinska H.V., Bozhok Yu.M., Kvachenyuk A.M., Gulevatyi S.V., Kulinichenko H.M., Ustymenko H.Ya.*

- 336 Effect of radioiodine therapy on the production of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-10 in patients with diffuse toxic goiter

*Zamotayeva H.A., Stepura N.M.*

- 343 Anthropometric, biochemical and actigraphic characteristics of a population sample of randomly selected adult rural residents of Ukraine who were not diagnosed with «diabetes mellitus» at the time of the study

*Kravchenko V.I., Zakharchenko T.F., Pysarenko Yu.M., Kovtun V.A., Gonchar I.V., Khalangot M.D.*

- 357 The effect of dapagliflozin on the activity of angiotensin-converting enzyme in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and the function of the adrenal cortex in rats with type 2 diabetes

*Kalynska L.M., Kovzun O.I.*

**ОГЛЯДИ**

- 366 Автоімунні захворювання щитоподібної залози та основні маркери їх патогенезу і діагностики

*Захарченко Т.Ф., Кравченко В.І.*

- 376 Застосування стовбурових клітин в ендокринології: проблеми і перспективи

*Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкарєв В.М.*

- 396 Метаболічний синдром – дієтологічні рекомендації та нутрицевтична корекція

*Няньковська О.С., Няньковський С.Л., Яцула М.С., Городилівська М.І.*

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

- 409 Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання

*Булдигіна Ю.В., Шляхтич С.Л., Терехова Г.М., Федько Т.В., Клочкова В.М., Страфун Л.С., Лисова З.Г., Савосько І.І.*

**АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

- 420 Зміст журналу «Ендокринологія» 2021;26(1-4):1-422

- 422 Авторський покажчик журналу «Ендокринологія» 2021;26(1-4):1-422

**REVIEWS**

- 366 Autoimmune thyroid diseases and main markers of their pathogenesis and diagnosis

*Zakharchenko T.F., Kravchenko V.I.*

- 376 Application of stem cells in endocrinology: problems and prospects

*Tronko M.D., Kovzun O.I., Pushkarev V.M.*

- 396 Metabolic syndrome – dietary recommendations and nutraceutical correction

*Nyankovska O.S., Nyankovskyy S.L., Yatsula M.S., Horodylovska M.I.*

**DIAGNOSIS AND TREATMENT**

- 409 Personalization of Graves' disease treatment on the basis of clinical and immunological characteristics of the disease

*Buldygina Yu.V., Shlyakhtych S.L., Terekhova H.M., Fed'ko T.V., Klochkova V.M., Strafun L.S., Lysova Z.H., Savos'ko I.I.*

**ACTUAL INFORMATION**

- 420 Content of the journal «Endokrynologia» 2021;26(1-4):1-422

- 422 Author's index of the journal «Endokrynologia» 2021;26(1-4):1-422




# Еутирокс


Оригінальний левотироксин



 Удосконалена формула<sup>1,2,3</sup>

 Відповідність сучасним<sup>1,2,3</sup>  
специфікаційним вимогам

 Унікальна лінійка  
з 6 дозувань<sup>4</sup>

 Інноваційна система  
захисту від фальсифікації<sup>5</sup>



## ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

 acino

### Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики  
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармелоза; кислота лимонна безводна, магію стеарат. 1 таблетка містить левотироксин 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. Код АТХ H03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної 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. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке), (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.п. 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 Хелскавс КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Аціно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. 1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan; 35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck. UA-EUT-00008

# 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 N03BB02. Показання. Лікування тиреотоксикозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаза перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведеній 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. п. 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 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, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. п. 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-IMI-052020-007  
RUS-CIS/THYR/0520/0004



Українська  
Асоціація  
клінічних  
ендокринологів

www.iem.net.ua  
www.lavconsult.com.ua  
www.facebook.com/EndoSchool  
www.youtube.com/c/EndoTime

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 НУОЗ ім. П.Л. Шупика

## НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України» (м. Київ),  
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,  
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

## ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

### ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,  
розбір клінічних випадків, дискусії

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,  
лікарі загальної практики

### Календар\*

#### ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2022:

- 23-26 лютого м. Київ
- 13-16 квітня м. Ужгород
- 08-11 червня м.Трускавець
- 07-10 вересня м.Львів
- 26-29 жовтня м.Одеса

#### ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951  
www.lavconsult.com.ua  
www.fb.com/EndoSchool  
www.endotime.com.ua  
endoschool@ukr.net

\* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на [www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід.ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



# Цитологічні чинники прогнозу післяопераційного метастазування та радіюдрезистентності папілярного раку щитоподібної залози

М.Д. Тронько,  
Г.В. Зелінська,  
Ю.М. Божок,  
А.М. Кваченюк,  
С.В. Гулеватий,  
Г.М. Кулініченко,  
Г.Я. Устименко

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

**Резюме.** Актуальною проблемою є раннє передопераційне прогнозування поведінки папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) на основі виявлення специфічних цитологічних особливостей пунктатів первинних ПКЩЗ, які корелюють із частотою їх післяопераційного метастазування та радіюдрезистентністю.

**Мета** — дослідити кореляцію між експресією тиреоїдної пероксидази (ТПО), а також наявністю особливих клітинних субпопуляцій у пунктатах первинних ПКЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування.

**Матеріал і методи.** Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проведено за допомогою моноклональних анти-тіл до ТПО «ТРО-47» («DakoCytomation», Данія) на матеріалі тонкогільчастих аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) первинних ПКЩЗ та їх метастазів, отриманих від 125 пацієнтів, що проходили обстеження, хірургічне лікування та радіюдотерапію в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР). **Результати.** Показано зворотний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) між вмістом ТПО-позитивних епітеліоцитів у пунктатах первинних ПКЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування. При вмісті ТПО-позитивних епітеліоцитів від 50,0 до 92,0% не було визначено метастазів ПКЩЗ у післяопераційний період. Радіюдрезистентні метастази (РЙРМ) реєстрували лише при відсутності ТПО або при  $< 25,0\%$  ТПО-позитивних епітеліоцитів у пунктатах первинних ПКЩЗ. Індивідуальне порівняння вмісту ТПО-позитивних тиреоцитів у матеріалі первинних ПКЩЗ та їх синхронних метастазів продемонструвало, що їх відсоток у більшості випадків не збігається. Статистично підтверджена різниця між частотою післяопераційного метастазування в групах пацієнтів із наявністю та відсутністю особливих S-епітеліоцитів у пунктатах первинних ПКЩЗ ( $p = 0,0272$  за тестом  $\chi^2$ ). **Висновки.** Визначення експресії ТПО та наявності S-епітеліоцитів у матеріалі ТАПБ первинних ПКЩЗ може бути використано для прогнозування їх післяопераційного метастазування та радіюдрезистентності. Високий відсоток ТПО-позитивних епітеліоцитів у пунктатах ПКЩЗ ( $> 50,0\%$ ) дозволяє прогнозувати їх сприят-

ливу поведінку без розвитку післяопераційних метастазів. Показано, що коли вміст ТПО-позитивних клітин не перевищує 25,0% тиреоцитів пунктату ПКЩЗ, не виключено післяопераційне метастазування та поява РЙРМ. Доведена різниця між частотою післяопераційного метастазування в залежності від наявності особливих S-епітеліоцитів у пунктатах первинних ПКЩЗ.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна карцинома, цитологічні дослідження, метастазування, радіоїодрезистентність, тиреоїдна пероксидаза.

Попри сприятливий прогноз ПКЩЗ для більшості пацієнтів, у післяопераційний період (після проведення тиреоїдектомії та радіоїодтерапії) у низці випадків виникають рецидиви та метастази, зокрема радіоїодрезистентні [1-3]. Для РЙРМ неефективна радіоїодтерапія, тому медіана виживання пацієнтів із віддаленими метастазами різко знижується [4-6]. Існує безліч систем прогнозування поведінки тиреоїдного раку, які базуються на клінічних, гістологічних і молекулярно-генетичних особливостях пухлин [7-10]. Водночас, найбільш раннім етапом прогнозування поведінки тиреоїдного раку в перспективі може бути передопераційне прогнозування на основі виявлення специфічних цитологічних особливостей пунктатів первинних ПКЩЗ, які корелюють із частотою їх післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентністю.

Перспективними маркерами передопераційного прогнозування поведінки ПКЩЗ можуть бути деякі цитологічні та імунітохімічні фактори. За даними низки досліджень, ТПО використовується не тільки як цитологічний маркер малігнізації новоутворень ЩЗ, а й як прогностичний чинник клінічної поведінки пухлин [11, 12]. Так, виявлено зворотну залежність між рівнем експресії ТПО в тканині пухлини та стадією новоутворення за міжнародною класифікацією стадій злоякісних новоутворень (TNM-класифікація) [12]. Крім того, ми показали, що цитологічною особливістю РЙРМ є наявність особливих клітинних субпопуляцій, які відрізняються від інших епітеліоцитів за цитологічними та імунітохімічними характеристиками та можуть представляти інтерес в якості маркерів прогнозу поведінки ПКЩЗ [13].

**Мета** роботи — дослідити кореляцію експресії ТПО та наявності особливих клітинних

субпопуляцій у пунктатах первинних ПКЩЗ та частоти їх післяопераційного метастазування.

## Матеріал і методи

Дослідження проводили на цитологічному матеріалі ТАПБ ПКЩЗ та метастатичних лімфатичних вузлів пацієнтів чоловічої та жіночої статі, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодтерапію в клініці ІЕОР.

У групу обстежених було включено 125 пацієнтів із верифікованими патоморфологічно ПКЩЗ, яким проводилась ТАПБ із наступним цитологічним дослідженням, тиреоїдектомія з дисекцією лімфовузлів шиї, через 4-6 тижнів — післяопераційна радіоїодтерапія і супресивна гормональна терапія L-тироксином. Згідно з критеріями Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA) РЙРМ визначали як: метастатичні осередки, які не поглинають радіоактивний йод; метастатичні осередки, які поглинають радіоактивний йод, але захворювання прогресує протягом року після проведення радіоїодтерапії; захворювання прогресує, незважаючи на отриману сумарну дозу радіоїоду щонайменше 600 мКі (22,2 ГБк) [3-5]. Пацієнти отримали від 1 до 7 курсів радіоїодтерапії, середня кумулятивна активність радіоїоду склала  $5,47 \pm 5,1$  ГБк.

Цитологічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом та забарвлених впродовж 30 хв за методом Романовського-Гимза. Цитологічні характеристики епітелію пунктатів оцінювали за допомогою мікроскопа «Olympus CX41» («Olympus Corporation», Японія). Пунктати вважали інформативними за наявності 6-9 груп незруйнованих клітин фолікулярного епітелію на кожному з 3-4 скелець із кожного пропунктованого новоутворення.

## Оригінальні дослідження

Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах, забарвлених за методом Романовського-Гімза, після відновлення активності антигенних детермінант [14]. Для цього препарати обробляли 0,1% розчином трипси-ну впродовж 60 с, після промивки обробляли 1% розчином оцтової кислоти впродовж 10 хв, після чого знову промивали дистильованою водою. Для пригнічення ендогенної пероксидази пунктатів їх обробляли 1% розчином перекису водню впродовж 30 хв, після чого препарати промивали фосфатно-сольовим буфером (рН=7,4). Застосовували непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл миші проти ТПО «ТРО-47» («DakoCytomation», Данія, розведення 1:50). В якості вторинних використовували антитіла проти гамаглобулінів миші, які були мічені пероксидазою хрому («DakoCytomation», Данія). Візуалізацію локалізації антигенів проводили за допомогою розчину хромогену — 3,3-діамінобензидину, до якого додавали 10 мкл 6% розчину перекису водню. При визначенні відсотка імуно-позитивних клітин підраховували не менше 1000 тиреоцитів у кожному випадку.

Інформація для аналізу була отримана з клінічної бази даних ІЕОР за допомогою медичної інформаційної системи «TerDer». Статистичне опрацювання даних робили з використанням критерію Хі-квадрат ( $\chi^2$ ). Для здійснення кореляційного аналізу між досліджуваними параметрами застосовували рангові коефіцієнти кореляції Спірмена або гамма-кореляції. Розрахунки виконані в пакеті Statistica 12.0 StatSoft. Різниця результатів вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ .

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 198-КЕ від 16.06.2014).

Загальна характеристика матеріалу дослідження представлена в **табл. 1**.

**Таблиця 1.** Загальна характеристика об'єкта дослідження  
**Table 1.** General characteristics of the research object

Показники Indicators	ПКЩЗ Papillary thyroid carcinoma (PTC) (n=125)	Доопераційні метастази Preoperative metastases (n=24)
Жінки, n (%) Women, n (%)	94 (75,2)	17 (70,8)
Чоловіки, n (%) Men, n (%)	31 (24,8)	7 (29,2)
Вік на момент операції (роки) Age at the time of operation, years	34,88±12,6	37,45±14,8
Цитологічне дослідження, n (%) Cytological examination, n (%)	125	24 (19,2)
Імуноцитохімічне дослідження, n (%) Immunocytochemical study, n (%)	125	24 (19,2)

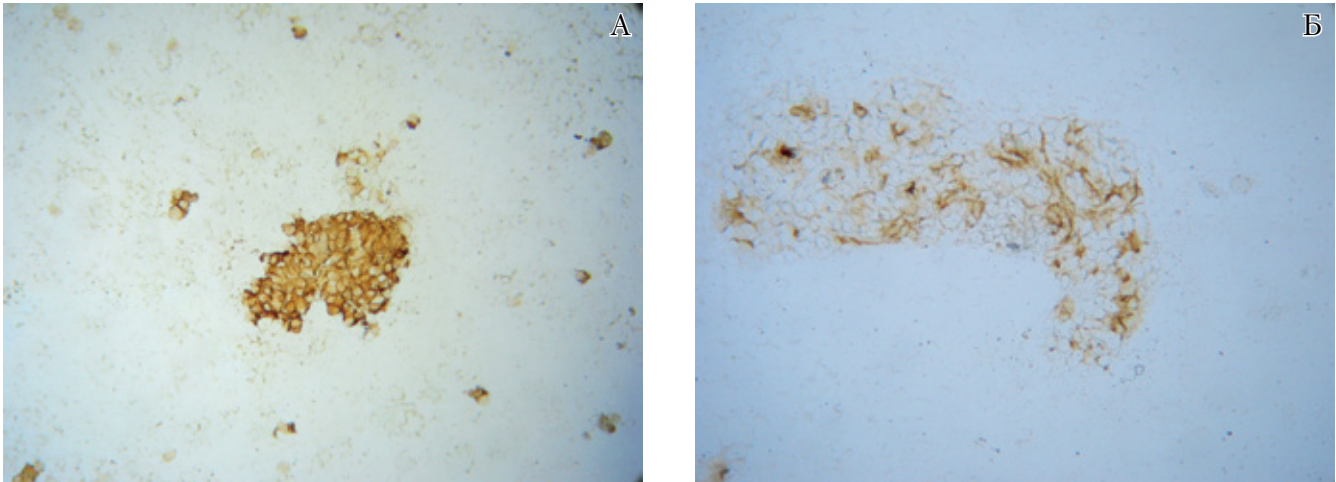
## Результати та обговорення

### *Імуноцитохімічне дослідження експресії ТПО в матеріалі ТАПБ первинних ПКЩЗ та їх регіонарних метастазів*

Проведено імуноцитохімічне дослідження експресії ТПО з підрахунком відсотка антиген-позитивних епітеліоцитів у пункційному матеріалі 36 первинних ПКЩЗ та 24 регіонарних метастазів, виявлених на момент встановлення діагнозу. Було встановлено, що відсоток епітеліоцитів, які містили тиреоїдну пероксидазу в пунктатах досліджених ПКЩЗ, коливався в межах від 0,0 до 92,0% (**рис. 1**).

Аналіз кореляції між вмістом епітеліальних клітин, які реагують з антитілами до ТПО, та частотою виявлення метастазів у цих пацієнтів у післяопераційний період (після проведення тиреоїдектомії та радіойодтерапії) доводить наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками ( $p < 0,05$ ) як за визначенням гамма-кореляції ( $-0,489362$ ), так і за методом Спірмена ( $-0,344788$ ).

Показано, що при високому вмісті тиреоцитів із позитивною реакцією антитіл до ТПО в пунктатах ПКЩЗ (від 50,0 до 92,0%) не було визначено метастазів у післяопераційний період. При цьому, появу РЙРМ реєстрували лише у випадках відсутності експресії ТПО



**Рис. 1.** Результати імуноцитохімічної реакції епітеліоцитів матеріалу ТАПБ ПКЩЗ з антитілами до ТПО.

Примітка: А — виражена реакція тиреоцитів пунктату; Б — мозаїчна реакція тиреоцитів пунктату. Збільшення  $\times 200$ .

**Fig. 1.** Results of immunocytochemical reaction of epithelial cells of fine-needle aspiration (FNA) smears of PTC with antibodies to thyroid peroxidase (TPO).

Note: A — expressed reaction of thyrocytes of FNA smear; B — mosaic reaction of FNA smear. Magnification  $\times 200$ .

в пункційному матеріалі ПКЩЗ, або якщо вона мала місце щонайбільше в 25,0% тиреоцитів у пунктатах (табл. 2).

Також було проведено імуноцитохімічне дослідження експресії ТПО та порівняння вмісту імунопозитивних епітеліоцитів у матеріалі ТАПБ наступних пар: первинних ПКЩЗ та синхронно виявлених регіонарних метастазів.

Показано, що у 29,17% (7 із 24 випадків) експресія ТПО була відсутня в пунктатах як ПКЩЗ, так і їх синхронного метастазу. У 45,83% (11 із 24 випадків) було виявлено зменшення відсотка ТПО-позитивних тиреоцитів у пункційному матеріалі метастазу порівняно з ПКЩЗ. В останніх 25% (6 із 24 випадків) вміст тиреоцитів за наявності ТПО в пунктатах метастазів перевищував такий в матеріалі ПКЩЗ (рис. 2).

Тобто, при індивідуальному порівнянні вмісту ТПО-позитивних клітин у матеріалі ПКЩЗ та їх синхронних метастазів, їх відсоток у більшості випадків не збігався. Відсоток епітеліоцитів із ТПО в пунктатах метастазів у більшості випадків виявився меншим, ніж у матеріалі ПКЩЗ, але в деяких випадках, цей показник у пунктатах метастазів перевищував такий у ПКЩЗ. Не виявлено статистично вагомої різниці між відсотком тиреоцитів із ТПО в пунктатах ПКЩЗ та їх синхронних регіонарних метастазів ( $p=0,084018$  за критерієм Вілкоксона).

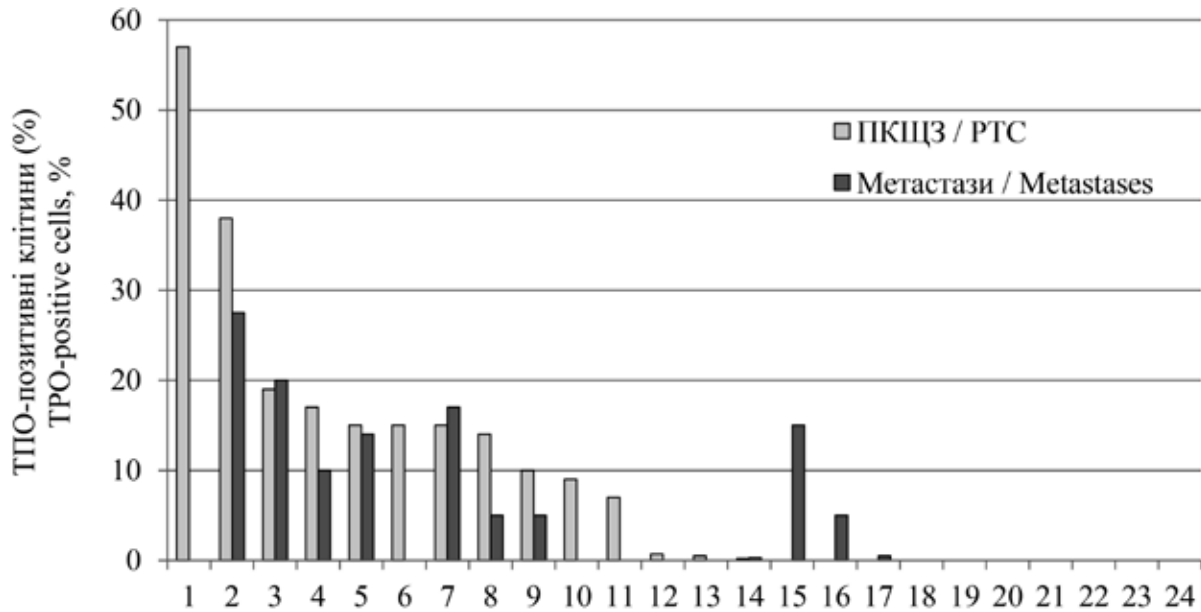
Результати проведених досліджень демонструють, що визначення вмісту тиреоцитів за наявності ТПО в матеріалі ТАПБ ПКЩЗ може бути використано для прогнозування їх

**Таблиця 2.** Розподіл пацієнтів залежно від показників експресії ТПО (%) в епітелії матеріалу ТАПБ первинних ПКЩЗ ( $n=36$ ) із радіюодчутливими та радіюодрезистентними метастазами ( $n, \%$ )

**Table 2.** Distribution of patients depending on indicators of TPO expression (%) in the epithelium of FNA smear of primary PTC ( $n=36$ ) with radioiodine sensitive and radioiodine resistant metastases ( $n, \%$ )

Групи Groups	Кількість ТПО-позитивних епітеліоцитів The number of TPO-positive epitheliocytes (%)				
	0-5	>5-25	>25-50	>50-92	Разом
Пацієнти без метастазів, Patients without metastases	3 (8,3)	4 (11,1)	2 (5,6)	4 (11,1)	13 (36,1)
Пацієнти з радіюодчутливими метастазами Patients with radioiodine sensitive metastases	9 (25,0)	5 (13,9)	1 (2,8)	0 (0,0)	15 (41,7)
Пацієнти з радіюодрезистентними метастазами Patients with radioiodine resistant metastases	7 (19,4)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (22,2)

## Оригінальні дослідження

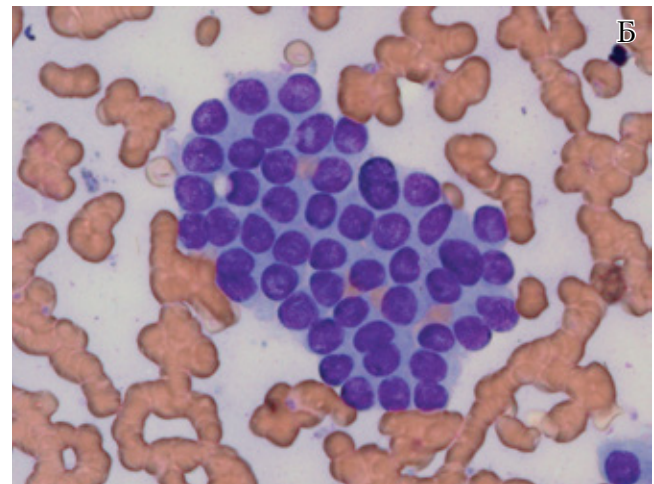
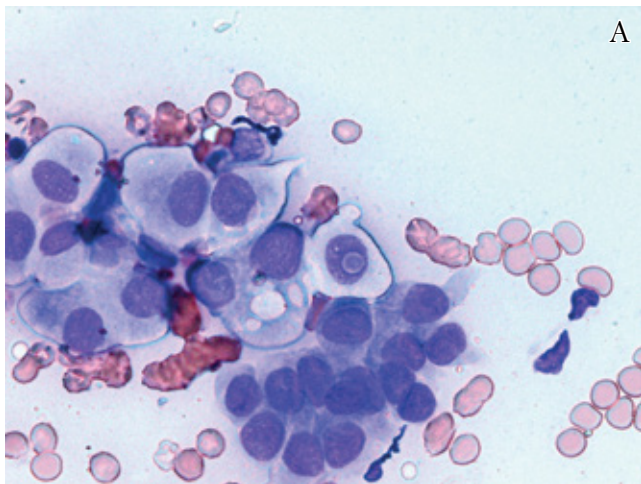


**Рис. 2.** Розподіл вмісту (%) тиреоцитів з експресією ТПО в пункційному матеріалі ПКЦЗ та їх регіонарних, синхронно виявлених метастазів.

**Fig. 2.** Distribution of the content (%) of thyrocytes with the expression of TPO in the FNA smear of PTC and their regional synchronously detected metastases.

поведінки та тенденцій метастазування в післяопераційний період (після тиреоїдектомії, радіоїодтерапії та супресивної гормональної терапії) з метою визначення тактики моніторингу та терапії пацієнтів із ПКЦЗ. Відсутність експресії або низький відсоток (<25,0%) тиреоцитів із ТПО в матеріалі пунктів

ПКЦЗ не виключає метастазування в післяопераційний період та появу РЙРМ. Високий відсоток антиген-позитивних епітеліоцитів у матеріалі ТАПБ ПКЦЗ (>50,0%) дозволяє прогнозувати сприятливу поведінку пухлини без очікування формування післяопераційних метастазів.



**Рис. 3.** Цитограми пунктів метастазів ПКЦЗ.

Примітка: А — S-клітини з чітким контуром та світлою цитоплазмою на тлі інших епітеліоцитів у пункті РЙРМ; Б — однорідна популяція епітеліоцитів у пункті радіоїодчутливого метастазу ПКЦЗ. Збарвлення за Романовським-Гімза. Збільшення  $\times 400$ .

**Fig. 3.** Cytograms of FNA smear of metastases of PTC.

Notes: A — S-cells with a clear contour and light cytoplasm on the background of other epitheliocytes in the FNA smear of RIRM; B — homogeneous population of epitheliocytes in the FNA smear of radioiodine sensitive metastasis of PTC. Romanovsky-Gimza staining. Magnification  $\times 400$ .

Цікаво, що в усіх випадках, коли ТПО не визначалася в пункційному матеріалі як ПКЩЗ, так і її синхронного регіонарного метастазу, у пацієнтів спостерігалось метастазування в післяопераційний період, зокрема розвиток РЙРМ. При відсутності ТПО-позитивних тиреоцитів у матеріалі ТАПБ синхронного метастазу та одночасно їх високому відсотку в пунктаті ПКЩЗ післяопераційне метастазування не визначалось. Тобто, при прогнозуванні післяопераційного метастазування ПКЩЗ доцільно враховувати вміст епітеліоцитів із наявністю ТПО саме в пунктатах первинних ПКЩЗ або відсутність антигена як у пунктатах ПКЩЗ, так і їх синхронних метастазів.

Раніше нами була продемонстрована наявність у пунктатах РЙРМ ПКЩЗ фенотипової гетерогенності фолікулярного епітелію, яка проявлялась більшим розмаїттям субклонів і структур тиреоцитів порівняно з радіоїодчутливими метастазами (рис. 3). Однією з цитологічних особливостей РЙРМ є наявність особливих фенотипів епітеліоцитів (S-, або «світлих» клітин), які відрізнялись від загальної популяції епітелію наявністю чіткого контуру, світлої цитоплазми, а також відсутністю тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази, які беруть участь в акумуляції радіоїоду [13].

Крім того, для S-клітин характерною є відсутність молекул епітеліоцитів, виявлених за допомогою антитіл HerP4, які можуть мати відношення до епітеліально-мезенхімального переходу [15]. Тому, актуальним є питання кореляції між присутністю S-клітин у пунктатах ПКЩЗ та частотою післяопераційного метастазування. Проведене дослідження продемонструвало, що післяопераційні метастази, зокрема радіоїодрезистентні, були визначені в 60,97% (25 із 41 випадку) наявності S-клітин у пунктатах первинних ПКЩЗ. Водночас, у пацієнтів із відсутністю цих клітин у пунктатах папілярних раків, такі метастази визначено лише в 35,42% (17 із 48 випадків). Статистично підтверджена різниця між частотою метастазування в групах за наявності та відсутності S-клітин у пунктатах ПКЩЗ ( $p=0,0272$  за тестом  $\chi^2$ ).

Вивчення кореляції між наявністю S-клітин у пунктатах ПКЩЗ та кількістю регіонарних метастазів продемонструвало, що в пацієнтів із множинними регіонарними метастазами ці

клітини виявлено в 42,0% випадків, тоді як у пацієнтів із відсутністю регіонарних метастазів S-клітини виявлялись лише у 22,0% випадків ( $p<0,05$ ). Отримані дані вказують на наявність зв'язку між частотою післяопераційного метастазування ПКЩЗ та наявністю S-клітин у пунктатах первинних пухлин та можуть свідчити про участь цих особливих тиреоцитів у процесі метастазування. Результати проведених досліджень продемонстровані в табл. 3.

**Таблиця 3.** Частота виявлення післяопераційних метастазів (%) в залежності від наявності S-клітин у пункційному матеріалі первинних ПКЩЗ

**Table 3.** Frequency of detection of postoperative metastases (%) depending on the presence of S-cells in the FNA smear of primary PTC

Наявність S-клітин Presence of S-cells	Післяопераційні метастази, n (%) Postoperative metastases, n (%)	
	відсутні absent	присутні present
Відсутні Absent (n=48)	31 (64,58)	17 (35,42)*
Присутні Present (n=41)	16 (39,03)	25 (60,97)*

Примітка: \* —  $p<0,05$  порівняно з показником групи без післяопераційного метастазування за критерієм  $\chi^2$ .

Note: \* —  $p<0.05$  compared with the group without postoperative metastases by criterion  $\chi^2$ .

Таким чином, вперше запропоновано використання визначення експресії ТПО та наявності особливих S-епітеліоцитів у матеріалі ТАПБ ПКЩЗ із метою раннього передопераційного прогнозування поведінки ПКЩЗ у післяопераційний період (після проведення тиреоїдектомії та радіоїодтерапії) та розвитку радіоїодрезистентності. Відомо, що запізнення виявлення метастазів знижує показники виживання пацієнтів із ПКЩЗ. Тому на всіх етапах лікування таких пацієнтів важливо враховувати вірогідність розвитку метастазування та радіоїодрезистентності з метою вчасної корекції програми лікування. Використання як цитологічних факторів прогнозу поведінки ПКЩЗ особливих S-епітеліоцитів є новітнім цитологічним підходом, який дозволяє дослідити асоціації агресивної поведінки ПКЩЗ саме з комплексом, а не окремими цитологічними ознаками.

## Оригінальні дослідження

**Висновки**

1. Доведено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом епітеліальних клітин із позитивною імуноцитохімічною реакцією до ТПО в пункційному матеріалі первинних ПКЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування ( $p < 0,05$ ) як за визначенням гамма-кореляції ( $r = -0,489362$ ), так і за методом Спірмена ( $r = -0,344788$ ).
2. Показано, що коли вміст ТПО-позитивних клітин не перевищує 25,0% тиреоцитів пунктату ПКЩЗ, не виключено післяопераційне метастазування та поява РЙРМ. Високий відсоток ТПО-позитивних епітеліоцитів в пунктатах ПКЩЗ (>50,0%) дозволяє прогнозувати їх сприятливу поведінку без розвитку післяопераційних метастазів.
3. Індивідуальне порівняння вмісту ТПО-позитивних тиреоцитів у матеріалі первинних ПКЩЗ та їх синхронних метастазів продемонструвало, що їх відсоток у більшості випадків не збігається. При прогнозуванні післяопераційного метастазування ПКЩЗ доцільно враховувати вміст епітеліоцитів за наявності ТПО саме в пунктатах ПКЩЗ або відсутність антигену як у пунктатах первинної пухлини, так і її синхронного метастазу.
4. Доведена різниця між частотою післяопераційного метастазування в залежності від наявності особливих S-епітеліоцитів у пунктатах ПКЩЗ. Визначення експресії ТПО та наявності S-клітин у пункційному матеріалі ПКЩЗ може бути використано для прогнозування їх післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності.

**Список використаної літератури**

1. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 May;125:111-20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012.
2. Colombo C, Minna E, Gargiuli C, Muzza M, Dugo M, De Cecco L, et al. The molecular and gene/miRNA expression profiles of radioiodine resistant papillary thyroid cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Nov 16;39(1):245. doi: 10.1186/s13046-020-01757-x.
3. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, Parnis F, Tie J, Hughes B, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Apr;88(4):529-37. doi: 10.1111/cen.13508.
4. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory

- differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol*. 2017 Mar;19(3):279-87. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5.
5. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227-45. doi: 10.1159/000502229.
6. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Nov;6(6):267-79. doi: 10.1177/1758834014548188.
7. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jan 13;18(1):159-69. doi: 10.1677/ERC-10-0233.
8. Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist*. 2016 Jan;21(1):50-8. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0107.
9. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 17;11(9):1382. doi: 10.3390/cancers11091382.
10. Yang X, Li J, Li X, Liang Z, Gao W, Liang J, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2017 Feb;58(2):258-65. doi: 10.2967/jnumed.116.180240.
11. De Micco C, Savchenko V, Giorgi R, Sebag F, Henry JF. Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of Hector Battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *Br J Cancer*. 2008 Feb 26;98(4):818-23. doi: 10.1038/sj.bjc.6604194.
12. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, et al. Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and relevance of histological classification. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):639-46. doi: 10.1089/thy.2007.0029.
13. Зелінська ГВ. Роль цитологічних особливостей тиреоцитів радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози в їх передопераційному прогнозуванні. *Ендокринологія*. 2017;22(3):195-200 (Zelinskaya AV. The cytological features of thyrocyte population of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer in their pre-operational prediction. *Endokrynologia*. 2017;22(3):195-200. Ukrainian).
14. Bozhok Y, Tavokina L, Epstein E. The new things in diagnostic of thyroid cancer. Optimal combination of morphological and immunocytochemistry research methods of punctious materials. *Med Ann*. 1996;138:40-3.
15. Latza U, Niedobitek G, Schwarting R, Nekarda H, Stein H. Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelial. *J Clin Pathol*. 1990 Mar;43(3):213-9. doi: 10.1136/jcp.43.3.213.

**Подяка**

Автори висловлюють подяку зав. лабораторії морфології ендокринної системи ІЕОР, д-ру біол. наук, професору Богдановій Т.І. та канд. мед. наук, пров. наук. співроб. лабораторії морфології ендокринної системи ІЕОР Зурнаджи Л.Ю. за патогістологічну верифікацію досліджених новоутворень, а також лікарям ультразвукової діагностики відділення ультразвукової та функціональної діагностики ІЕОР Шелковому Є.А., Моторному Є.О. та Найді Ю.М. за проведення ТАПБ новоутворень ЩЗ та метастазів.

## Cytological factors for prognosis of postoperative metastases and radioiodine resistance of papillary thyroid cancer

M.D. Tronko, H.V. Zelinska, Yu.M. Bozhok,  
A.M. Kvachenyuk, S.V. Gulevatyi, H.M. Kulinichenko,  
H.Ya. Ustymenko

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

**Abstract.** The early preoperative prediction of the behavior of papillary thyroid carcinoma (PTC) based on the detection of specific cytological features of fine-needle aspiration (FNA) smears of primary PTC, which correlate with the frequency of their postoperative metastases and radioiodine resistance is an urgent problem. **The aim** of this work was to study the correlation between the expression of thyroid peroxidase (TPO), as well as the presence of special cellular subpopulations in the FNA smears of primary PTC and the frequency of their postoperative metastases. **Material and methods.** Cytological and immunocytochemical studies using monoclonal antibodies to TPO «TPO-47» («DakoCytomation», Denmark) were performed on the FNA smears of primary PTC and their metastases obtained from 125 patients treated with radioiodine therapy after surgery in clinic of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». **Results.** An inverse correlation ( $p < 0.05$ ) between the content of TPO-positive epitheliocytes in the FNA smears of primary PTC and the frequency of their postoperative metastasis was shown. No PTC metastases were detected in the postoperative period when the content of TPO-positive epitheliocytes was from 50.0 to 92.0%. Radioiodine resistant metastases (RIRM) were recorded only in the absence of TPO, or at 25.0% positive epitheliocytes at the smears of primary PTC. Individual comparison of the content of TPO-positive thyrocytes in the FNA smears of primary PTCs and their synchronous metastases showed that their percentage in most cases does not match. The difference between the frequency of postoperative metastases in groups of patients with the presence and absence of special S-epitheliocytes FNA smears of primary PTC ( $p = 0.0272$  according to test  $\chi^2$ ) was statistically confirmed. **Conclusions.** Determination of TPO expression and the presence of S-epitheliocytes in the FNA smears of primary PTC can be used to predict their postoperative metastases and radioiodine resistance. A high percentage of TPO-positive epitheliocytes in FNA smears of PTC ( $> 50.0\%$ ) allows to predict their favorable behavior without the development of postoperative metastases. It is shown that when the content of TPO-positive cells does not exceed 25.0% of thyroid cells of the PTC, postoperative metastases and the appearance of RIRM are not excluded. The difference between the frequency of postoperative metastases depending on the presence of special S-epitheliocytes in the FNA smears of the primary PTC is proved.

**Keywords:** thyroid gland, papillary carcinoma, cytological examinations, metastases, radioiodine resistance, thyroid peroxidase.

## Цитологические факторы прогноза послеоперационного метастазирования и радиойодрезистентности папиллярного рака щитовидной железы

Н.Д. Тронько, А.В. Зелинская, Ю.М. Божок,  
А.Н. Кваченюк, С.В. Гулеватый, Г.Н. Кулиниченко,  
А.Я. Устименко

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

**Резюме.** Актуальной проблемой является раннее дооперационное прогнозирование поведения папиллярной карциномы (ПК) щитовидной железы (ЩЖ) на основе выявления специфических цитологических особенностей пунктатов первичных ПКЩЖ, которые коррелируют с частотой их послеоперационного метастазирования и радиойодрезистентностью. **Цель** — исследование корреляции между экспрессией тиреоидной пероксидазы (ТПО), а также наличием особых клеточных субпопуляций в пунктатах первичных ПКЩЖ и частотой их послеоперационного метастазирования. **Материал и методы.** Цитологические и иммуноцитохимические исследования при помощи моноклональных антител к ТПО «TPO-47» («DakoCytomation», Дания) проведены на материале тонкоигольных аспирационных пункционных биопсий (ТАПБ) первичных ПКЩЖ и их метастазов, полученных от 125 пациентов, которые проходили обследования, хирургическое лечение и радиойодтерапию в клинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». **Результаты.** Доказана обратная корреляционная связь на уровне  $p < 0,05$  между содержанием ТПО-позитивных эпителиоцитов в пунктатах первичных ПКЩЖ и частотой их послеоперационного метастазирования. Показано, что при содержании ТПО-позитивных эпителиоцитов от 50,0 до 92,0% не было выявлено метастазов ПКЩЖ в послеоперационный период. Радиойодрезистентные метастазы (РЙРМ) регистрировали только при отсутствии ТПО, или при ее наличии не больше, чем в 25,0% тиреоцитов в пунктатах первичных ПКЩЖ. Индивидуальное сравнение содержания ТПО-позитивных тиреоцитов в материале первичных ПКЩЖ и их синхронных метастазов продемонстрировало, что их процент в большинстве случаев не совпадает. Статистически подтверждена разница между частотой послеоперационного метастазирования в группах пациентов с наличием и отсутствием особых S-эпителиоцитов в пунктатах первичных ПКЩЖ ( $p = 0,0272$  в соответствии с тестом  $\chi^2$ ). **Выводы.** Определение экспрессии ТПО и наличия S-эпителиоцитов в материале ТАПБ первичных ПКЩЖ может быть использовано для прогнозирования их послеоперационного метастазирования и радиойодрезистентности. Высокий процент ТПО-позитивных эпителиоцитов в пунктатах ПКЩЖ ( $> 50,0\%$ ) позволяет прогнозировать их благоприятное поведение без развития послеоперационных метастазов. Показано, что при содержании

## Оригінальні дослідження

ТПО-позитивних кліток не більше 25,0% тиреоцитів пунктата ПКЦЖ, не виключено післяопераційне метастазування і появлення РЙРМ. Доказана різниця між частотою післяопераційного прогнозування в залежності від наявності особливих S-епітеліоцитів в пунктатах первинних ПКЦЖ.

**Ключові слова:** щитовидна железа, папілярна карцинома, цитологічні дослідження, метастазування, радіоїод-резистентність, тиреоїдна пероксидаза.

**Для цитування:** Тронько МД, Зелінська ГВ, Божок ЮМ, Кваченюк АМ, Гулеватий СВ, Кулініченко ГМ, Устименко ГЯ. Цитологічні чинники прогнозу післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2021;26(4):326-335. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.

**Адреса для листування:** Зелінська Ганна Володимирівна, ann.zelinskaya@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділом фундаментальної та прикладної ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Зелінська Ганна Володимирівна, д-р біол. наук, старш. наук. співроб. лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-4320-6901; Божок Юрій Михайлович, д-р біол. наук, провід. наук. співроб. лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0003-0017-9787; Кваченюк Андрій Миколайович, д-р мед. наук, проф., в. о. завідувача лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-6886-3804; Гулеватий Сергій Васильович, наук. співроб. лабораторії радіології та радіобіології, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Кулініченко Галина Миколаївна, лікар-лаборант-цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-1878-3969; Устименко Ганна Яківна, лікар-лаборант-цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-6886-3804.

**Особистий внесок:** Тронько М.Д. — обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті, Зелінська Г.В. — ідея, дизайн дослідження, проведення цитологічних та імуноцитохімічних досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті, Божок Ю.М. — концепція і дизайн досліджень, обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті, Кваченюк А.М. — обговорення результатів, написання статті, Гулеватий С.В. — аналіз результатів радіоїодтерапії, Кулініченко Г.М. — проведення імуноцитохімічних досліджень, обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті, Устименко Г.Я. — проведення цитологічних досліджень, інтерпретація отриманих результатів, написання 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: 0120U100645).

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

Стаття надійшла до редакції 31.10.2021 р.; перероблена 10.11.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

**For citation:** Tronko MD, Zelinska HV, Bozhok YuM, Kvachenyuk AM, Gulevatyi SV, Kulinichenko HM, Ustymenko HYa. Cytological factors for prognosis of postoperative metastases and radioiodine resistance of papillary thyroid cancer. *Endokrynologia*. 2021;26(4):326-335. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.

**Correspondence address:** Zelinska Hanna Volodymyrivna, ann.zelinskaya@ukr.net; SI «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Acad. of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology and Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Bozhok Yuriy Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Lead Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0003-0017-9787; Kvachenyuk Andriy Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Deputy Director for Research at the Clinic, Professor Department of Surgery Endocrine Glands, ORCID: 0000-0001-6886-3804; Gulevatyi Serhii Vasyliovych, Researcher of the Laboratory of Radiology and Radiobiology, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Kulinichenko Halyna Mykolayivna, Cytologist of the Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostic, ORCID: 0000-0002-1878-3969; Ustymenko Hanna Yakivna, Cytologist of Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostic, ORCID: 0000-0001-9220-7612.

**Personal contribution:** Tronko M.D. — discussion of the results obtained, writing an article; Zelinska H.V. — concept and design of research, data collection, cytological and immunocytochemical researches, analysis and interpretation of the results, writing an article; Bozhok Yu.M. — the concept and design of research, discussion of the results obtained, writing an article; Kvachenyuk A.M. — discussion of the results obtained, writing an article; Gulevatyi S.V. — analysis of radioiodinetherapy results; Kulinichenko H.M. — immunocytochemical research, discussion of the results obtained, writing an article; Ustymenko H.Ya. — cytological research, discussion of the results obtained, writing an article.

**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 of the NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0120U10064.

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

**The article:** received 31 October 2021; revised 10 November 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитування:** Тронько НД, Зелінська АВ, Божок ЮМ, Кваченюк АН, Гулеватий СВ, Кулініченко ГН, Устименко АЯ. Цитологічні фактори прогнозу післяопераційного метастазування і радіоїодрезистентності папілярного раку щитовидної залози. *Ендокринологія*. 2021;26(4):326-335. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.

**Адрес для переписки:** Зелінська Анна Володимирівна, ann.zelinskaya@ukr.net; ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ул. Вишгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальной и прикладной эндокринологии,

директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Зелинская Анна Владимировна, д-р биол. наук, старш. науч. сотrud. лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-4320-6901; Божок Юрий Михайлович, д-р биол. наук, вед. науч. сотrud. лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-0017-9787; Кваченюк Андрей Николаевич, д-р мед. наук, проф., в.о. заведующего лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6886-3804; Гулеватый Сергей Васильевич, науч. сотrud. лаборатории радиологии и радиобиологии, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Кулиниченко Галина Николаевна, врач-лаборант-цитолог лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1878-3969; Устименко Анна Яковлевна, врач-лаборант-цитолог лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6886-3804.

**Личный вклад:** Тронько М.Д. — обсуждение результатов, участие в написании статьи, Зелинская А.В. — идея, дизайн исследования, проведение цитологических и иммуноцитохимических

исследований, анализ и интерпретация полученных результатов, написание статьи, Божок Ю.М. — концепция и дизайн исследований, обсуждение полученных результатов, участие в написании статьи, Кваченюк А.Н. — обсуждение результатов, написание статьи, Гулеватый С.В. — анализ результатов радиойодтерапии, Кулиниченко Г.Н. — проведение иммуноцитохимических исследований, обсуждение полученных результатов, участие в написании статьи, Устименко А.Я. — проведение цитологических исследований, интерпретация полученных результатов, написание статьи.

**Финансирование:** исследование проводилось в рамках бюджетного финансирования по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (№ государственной регистрации: 0120U100645).

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

**Статья:** поступила в редакцию 31.10.2021 г.; переработана 10.11.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.

Г.А. Замотаєва,  
Н.М. Степура

# Вплив радіойодтерапії на продукцію інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ та ІЛ-10 у хворих на дифузний токсичний зоб

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

**Резюме.** Радіойодтерапія (РЙТ) давно та ефективно використовується в медичній практиці для лікування гіпертиреозу у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ, хвороба Грейвса). Однак, попри довготривалий клінічний досвід застосування радіойоду, залишається низка неясних та спірних питань щодо побічних ефектів та віддалених наслідків РЙТ, зокрема її впливу на імунну систему, яка, як відомо, є дуже чутливою до іонізаційного опромінення. Ключовими чинниками, що регулюють гемопоез, імунну відповідь та запальні процеси, є цитокіни. **Метою** роботи було дослідження впливу РЙТ на продукцію прозапального інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих на ДТЗ. **Матеріал і методи.** Проведено визначення рівня ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у 21 хворого (16 жінок та 5 чоловіків) на ДТЗ віком від 22 до 67 років (середнє значення — 44,9 $\pm$ 2,6 року) і в 14 донорів (контрольна група) відповідного віку та статі. Активність радіоактивного йоду становила від 400 до 800 МБк (середнє значення — 549 $\pm$ 20,0 МБк). Рівень ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 досліджували імуноферментним методом напередодні та через 6 днів, 1 і 6 місяців після РЙТ. **Результати.** Встановлено, що до початку РЙТ у хворих на ДТЗ вміст ІЛ-1 $\beta$  становив 12,46 $\pm$ 2,34 пг/мл, що більше контрольного значення у 2,8 рази ( $p < 0,001$ ), а вміст ІЛ-10 перевищував показники донорів у 2 рази (24,81 $\pm$ 3,46 пг/мл проти 11,80 $\pm$ 0,77 пг/мл;  $p < 0,01$ ). Після РЙТ продукція обох досліджуваних цитокінів зростає: максимальний вміст ІЛ-1 $\beta$  спостерігається через 1 місяць (35,56 $\pm$ 4,28 пг/мл), тоді як концентрація ІЛ-10 була найбільшою на 6 добу (43,87 $\pm$ 5,82 пг/мл). Через 6 місяців після РЙТ рівні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 повертаються до вихідних значень, але залишаються вірогідно вище показників контрольної групи. **Висновки.** У хворих на ДТЗ рівні прозапального (ІЛ-1 $\beta$ ) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів у крові вірогідно вищі порівняно зі здоровими донорами, а РЙТ призводить до підвищення вмісту ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10. На нашу думку, це зумовлено запаленням, яке викликане руйнуванням тиреоїдної тканини. Різниця часових піків секреції ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 після РЙТ може свідчити про порушення регуляторного балансу про- і протизапальних чинників. **Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, хвороба Грейвса, радіойодтерапія, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-10.

Одним із найпоширеніших захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) є ДТЗ або хвороба Грейвса — системне автоімунне захворювання, за якого відбувається продукція стимулюючих антитіл до рецепторів тиреотропного

гормону, що призводить до збільшення секреції гормонів ЩЗ і появи симптомів тиреотоксикозу [1, 2]. Натепер не існує ефективної етіотропної терапії ДТЗ, симптоматичне лікування гіпертиреозу залишається вибором між антитіреоїдними препаратами (блокують

синтез тиреоїдних гормонів), радіоактивним йодом або хірургічним втручанням (зменшують кількість гормонпродукуючої тканини ЩЗ). Кожен із методів має переваги та недоліки, покази (абсолютні й відносні) та проти показання [3, 4].

РЙТ давно та ефективно використовується в медичній практиці для лікування гіпертиреозу [4, 5]. Але на відміну від США та країн Європи, де РЙТ є пріоритетним методом, в Україні досвід застосування радіоактивного йоду для лікування тиреотоксикозу тільки набувається [6]. Терапевтична дія  $^{131}\text{I}$  базується на селективному руйнуванні тиреоцитів  $\beta$ -випромінюванням, що призводить до зниження функції ЩЗ та/або зменшення її розмірів. РЙТ використовується з 1941 року, однак, попри довготривалий клінічний досвід, залишається низка неясних та спірних питань щодо показань, оптимальної дози, ефективності, побічних ефектів та віддалених наслідків РЙТ.

Серед систем організму, які є чутливими до іонізаційного опромінення, значне місце займає імунна система. Загальновідомо, що лімфоцити є найбільш радіочутливими соматичними клітинами організму і гинуть в інтерфазі в результаті апоптозу за відносно невеликих поглинених доз. Вплив опромінення супроводжується розвитком низки порушень в імунній системі на клітинному та субклітинному рівні, а дефекти, що сформувалися, лежать в основі патогенезу цілої низки захворювань [7, 8].

В останнє десятиріччя активно вивчається роль цитокінів у патогенезі захворювань ЩЗ, зокрема автоімунних. Це зумовлено надзвичайно широким спектром біологічної дії цитокінів, які регулюють гемопоез, імунну відповідь та запальні процеси.

Характер імунологічної відповіді, її результат та наслідки значною мірою залежать від співвідношення прозапальних чинників та факторів, що його гальмують. Ключовим прозапальним цитокіном є інтерлейкін-1 (ІЛ-1), одним з основних протизапальних медіаторів вважається — ІЛ-10.

ІЛ-1 є плейотропним прозапальним цитокіном, який відіграє фундаментальну роль у патогенезі багатьох гострих та хронічних імунозапальних захворювань. Його ефект головним чином пов'язаний зі збільшенням синтезу білків гострої фази, пірогенних субстанцій,

простагландинів, колагену та здатністю впливати на ендотелій судин [9].

Родина ІЛ-1 включає 11 структурно гомологічних молекул, що відрізняються спектром біологічної активності. Найбільш значущі — протеїни агоністи — ІЛ-1 $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$ . ІЛ-1 $\alpha$  здебільшого перебуває як внутрішньоклітинний попередник або у зв'язаній із мембраною формі, переважно активує Т-лімфоцити, діє аутокринним та паракринним шляхом [10].

ІЛ-1 $\beta$  є багатофункціональним цитокіном із широким спектром дії, активним виключно в секреторній формі, робить суттєвий вклад у формування «загальних» симптомів запалення. Синтез ІЛ-1 $\beta$  здійснюється багатьма клітинами організму, але переважно активованими макрофагами, стимульованими В-клітинами та фібробластами, та ініціюється різноманітними патогенними стимулами. ІЛ-1 $\beta$  індукуює синтез інших прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин і ІЛ-6, низькомолекулярних медіаторів запалення, хемокінів, експресію молекул адгезії на лейкоцитах та ендотеліальних клітинах. Окрім суто «прозапальних» ефектів, ІЛ-1 $\beta$  бере участь у регуляції адаптивної імунної відповіді через вплив на Т-хелпери 1 і Т-хелпери 17. Гіперпродукція ІЛ-1 $\beta$  асоціюється з багатьма автоімунними захворюваннями, що характеризуються розвитком тяжких локальних і системних запальних процесів [9-11].

ІЛ-10 є ключовим у групі протизапальних цитокінів, забезпечуючи баланс між необхідним та патологічним запаленням [12].

ІЛ-10 продукується широким спектром клітин як мієлоїдної, так і лімфоїдної низки: макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, тучними та дендритними клітинами, активованими Т- і В-лімфоцитами, а також низкою негематопоетичних клітин, включаючи епітеліальні та пухлинні [13]. Цитокіни сімейства ІЛ-10 виконують важливі функції щодо підтримки гомеостазу тканин під час інфекції та запалення шляхом обмеження надмірних запальних реакцій, посилення вродженого імунітету та стимулювання відновлення тканин.

Рецептори до ІЛ-10 експресуються на поверхні багатьох клітин, але головними мішенями його дії є антигенпредставляючі клітини та лімфоцити. Супресорний ефект ІЛ-10 реалізується через блокування синтезу

## Оригінальні дослідження

прозапальних цитокинів: фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкінів-1 $\beta$  і -6, хемокінів та молекул адгезії, а також пригнічення ефекторних функцій макрофагів, Т-клітин та натуральних кілерів. Він гальмує дозрівання дендритних клітин та перешкоджає експресії молекул головного комплексу гістосумісності II класу. ІЛ-10 стимулює активність Foxp3+ регуляторних клітин, що також обмежує запальний процес [14].

Попри актуальність питання, кількість публікацій щодо впливу опромінення радіоїодом на продукцію цитокинів залишається мізерною.

**Метою** роботи було дослідження впливу РЙТ на продукцію прозапального ІЛ-1 $\beta$  та протизапального ІЛ-10 у хворих на ДТЗ.

## Матеріал і методи

У дослідження включено 21 хворого на ДТЗ та 14 здорових осіб відповідного віку (табл. 1).

**Таблиця 1.** Характеристика хворих  
**Table 1.** Characteristics of patients

Показники Indicators	Контроль (донори) Control (donors)	Хворі на ДТЗ Patients with diffuse toxic goiter
Кількість хворих Number of patients	14	21
Вік (роки) Age, years	37,6 $\pm$ 3,2 (31-55)	44,9 $\pm$ 2,6 (22-67)
Стать (ж/ч) Sex, f/m	10/4	16/5
Тривалість захворювання (роки) Duration of disease, years	-	3,91 $\pm$ 0,72
Тиреотропний гормон (мкОд/мл) Thyroid stimulating hormone, $\mu$ U/mL	0,27-4,20*	0,78 $\pm$ 0,36
Вільний тироксин (нг/дл) Free thyroxine, ng/dL	0,93-1,71*	22,03 $\pm$ 3,36
Вільний трийодтиронін (пг/мл) Free triiodothyronine, pg/mL	2,02-4,43*	6,48 $\pm$ 1,66
Об'єм ЩЗ (см <sup>3</sup> ) Thyroid gland volume, cm <sup>3</sup>	<13*	31,18 $\pm$ 0,46

Примітка: \* — референтні значення.

Note: \* — reference values.

Визначення тиреотропного гормону, вільного тироксину і вільного трийодтироніну в плазмі крові було проведено в лабораторії відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами ДУ

«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі «Cobas e 411» («Roshe Diagnostics GmbH», Німеччина). Референтні значення для тиреотропного гормону складали 0,27-4,20 мкОд/мл, для вільного тироксину — 0,93-1,71 нг/дл і для вільного трийодтироніну — 2,02-4,43 пг/мл.

Радіоїодотерапію проводили у відділенні лікування радіофармацевтичними препаратами у відкритому вигляді ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Активність радіоактивного йоду становила від 400 МБк до 800 МБк (середнє значення — 549 $\pm$ 20,0 МБк).

Кількісне визначення цитокинів проводили за допомогою набору реагентів «ProCon ІЛ-1 $\beta$ » і «ProCon ІЛ-10» («Протеиновый контур», Росія) із використанням твердофазового імуноферментного методу із застосуванням пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту. Принцип методу полягає в наступному: один тип антитіл іммобілізуються на внутрішніх поверхнях вічок планшетів для мікротитрування, другий тип моноклональних антитіл до незалежного епітопа молекули ІЛ-10/ІЛ-1 $\beta$  знаходяться в наборі у вигляді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, що має високу спорідненість із біотином. Після інкубацій та промивок у вічка вносили кон'югат пероксидази зі стрептавідином, знову інкубували, промивали та додавали субстрат. Вимірювання активності зв'язаної пероксидази проводили на автоматичному фотометрі для мікропланшетів «Stat Fax 303+» («Awareness Technology Inc.», США). Характеристики метода для ІЛ-1 $\beta$ : чутливість — 1,0 пг/мл, діапазон вимірів — 0-250 пг/мл; для ІЛ-10: чутливість — 1 пг/мл, діапазон вимірів — 0-500 пг/мл. Референтні значення для ІЛ-1 $\beta$  становили 0-11 пг/мл, для ІЛ-10 — 0-9 пг/мл (дані для 95% донорів).

Рівні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 досліджували в динаміці: напередодні приймання <sup>131</sup>I та через 6 днів, 1 і 6 міс. після РЙТ.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом параметричної статистики за програмою «Excel 7» («Microsoft Office», США) з обчисленням t-критерію Стьюдента (t). Розбіжності вважали статистично значущими при p<0,05.

До початку роботи 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. Дослідження проведено відповідно до основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» № 66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

## Результати та обговорення

Дослідження концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 до початку РІТ продемонструвало, що у хворих на ДТЗ продукція обох цитокінів суттєво збільшена. Вміст ІЛ-1 $\beta$  у хворих становив  $12,46 \pm 2,34$  пг/мл, що більше контрольного значення у 2,8 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 2), вміст ІЛ-10 ( $24,81 \pm 2,36$  пг/мл) перевищував показники донорів у 2 рази ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). Отримані нами результати збігаються з даними літературних джерел, які свідчать про збільшення секреції цих цитокінів у хворих на ДТЗ [15, 16]. До того, показана їх участь у патогенезі захворювання та асоціація з тяжкістю перебігу хвороби.

Високий рівень прозапальних цитокінів за тиреотоксичного зоба, зокрема ІЛ-1 $\beta$ , є наслідком автоімунної природи захворювання та розглядається як несприятливий фактор впливу на стан системи імунітету хворого та прогноз захворювання. Збільшення продукції проти-запального ІЛ-10 може бути відповіддю на підвищений вміст прозапальних цитокінів. Також існує думка, що за активного автоімунного тиреодиту роль ІЛ-10 може бути спрямована на стимуляцію проліферації В-клітин і продукцію автоантитіл, а не на пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів [17].

**Таблиця 2.** Рівень ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові хворих на ДТЗ до і після РІТ (пг/мл)

**Table 2.** The level of interleukin-1 $\beta$  in blood serum of patients with diffuse toxic goiter before and after radioiodine therapy (RIT) (pg/mL)

Показники Indicators	Контроль (донори) Control (donors)	Хворі на ДТЗ Patients with diffuse toxic goiter			
		До РІТ Before RIT	Термін після РІТ Term after RIT		
			6 днів 6 days	1 місяць 1 month	6 місяців 6 months
M $\pm$ m	4,43 $\pm$ 0,62	12,46 $\pm$ $\pm$ 2,34	18,62 $\pm$ $\pm$ 4,19	35,56 $\pm$ $\pm$ 4,28	9,42 $\pm$ 2,04
p <sub>1</sub>	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
p <sub>2</sub>	-	-	>0,05	<0,001	>0,05
p <sub>3</sub>	-	-	-	<0,01	<0,05
p <sub>4</sub>	-	-	-	-	<0,001

Примітка: вірогідна різниця порівняно з контролем (p<sub>1</sub>), показником до РІТ (p<sub>2</sub>), показниками через 6 днів (p<sub>3</sub>) і 1 місяць (p<sub>4</sub>) після РІТ.

Note: significant difference compared with control (p<sub>1</sub>), indicator before RIT (p<sub>2</sub>), indicators after 6 days (p<sub>3</sub>) and 1 month (p<sub>4</sub>) after RIT.

**Таблиця 3.** Рівень ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ДТЗ до і після РІТ (пг/мл)

**Table 3.** The level of interleukin-10 in blood serum in patients with diffuse toxic goiter before and after RIT (pg/mL)

Показники Indicators	Контроль (донори) Control (donors)	Хворі на ДТЗ Patients with diffuse toxic goiter			
		До РІТ Before RIT	Термін після РІТ Term after RIT		
			6 днів 6 days	1 місяць 1 month	6 місяців 6 months
M $\pm$ m	11,80 $\pm$ $\pm$ 0,77	24,81 $\pm$ $\pm$ 3,46	43,87 $\pm$ $\pm$ 5,82	18,46 $\pm$ $\pm$ 3,78	19,55 $\pm$ $\pm$ 2,86
p <sub>1</sub>	-	<0,01	<0,001	<0,05	<0,05
p <sub>2</sub>	-	-	<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>3</sub>	-	-	-	<0,01	<0,01
p <sub>4</sub>	-	-	-	-	>0,05

Примітка: вірогідна різниця порівняно з контролем (p<sub>1</sub>), показником до РІТ (p<sub>2</sub>), показниками через 6 днів (p<sub>3</sub>) і 1 місяць (p<sub>4</sub>) після РІТ.

Note: significant difference compared with control (p<sub>1</sub>), indicator before RIT (p<sub>2</sub>), indicators after 6 days (p<sub>3</sub>) and 1 month (p<sub>4</sub>) after RIT.

Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, введення терапевтичної активності радіоїоду призводить до ще більшого підвищення концентрації ІЛ-1 $\beta$  у крові хворих. Так, на 6 день та через місяць після РІТ рівень ІЛ-1 $\beta$  перевищував показник контрольної групи ( $4,43 \pm 0,62$  пг/мл) у 4 ( $p < 0,001$ ) та 8 ( $p < 0,001$ ) разів відповідно. При порівнянні з вихідним показником (до проведення РІТ) збільшення рівня ІЛ-1 $\beta$  в 1,5 раза на 6 добу не мало вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ).

## Оригінальні дослідження

Максимальний рівень ІЛ-1 $\beta$  (35,56 $\pm$ 4,28 пг/мл,  $p < 0,001$ ) виявлений через 1 місяць. Через 6 місяців після РЙТ концентрація ІЛ-1 $\beta$  знижувалася майже до вихідних (до РЙТ) значень (9,42 $\pm$ 2,04 пг/мл), але залишалась вище показника групи донорів ( $p < 0,05$ ).

Протягом усього періоду спостереження, як до, так і після проведення РЙТ, вміст ІЛ-10 вірогідно перевищував значення цього показника в контрольній групі. У ранні строки (6 доба) після приймання  $^{131}\text{I}$  виявлено зростання вмісту ІЛ-10 майже у 2 рази (43,87 $\pm$ 5,82 пг/мл проти 24,81 $\pm$ 3,46 пг/мл,  $p < 0,01$ ). Через 1 і 6 місяців після РЙТ концентрація ІЛ-10 знижувалася до 18,46 $\pm$ 3,78 пг/мл та 19,55 $\pm$ 2,86 пг/мл відповідно, і вірогідно не відрізнялася від показників напередодні РЙТ. Отже, зміни вмісту ІЛ-10 у периферичній крові виявлені тільки в ранні строки після введення  $^{131}\text{I}$ .

Таким чином, за результатами проведеного дослідження було встановлено, що за умов РЙТ змінюється продукція про- та протизапальних інтерлейкінів у хворих на ДТЗ. Максимальний вміст ІЛ-1 $\beta$  виявлений через місяць після РЙТ, тоді як концентрація ІЛ-10 була найбільшою на 6 добу.

Основними факторами, що спричиняють імунологічні розлади у хворих на ДТЗ після РЙТ, можуть бути:

- безпосередній вплив іонізаційного опромінення на лімфоцити, клітини-попередники імунітетів та інші клітини, що залучені до імунної відповіді, наслідком чого можуть бути зміни їх чисельності та функціонального стану (зокрема продукції цитокінів);
- реакція на надходження в циркуляцію великої кількості антигенів ЩЗ після деструкції тиреоцитів  $^{131}\text{I}$ ;
- запалення неінфекційного генезу, що виникає в опромінених тканинах.

На наш погляд, основною причиною змін цитокінового профілю у хворих на ДТЗ є запалення, викликане руйнуванням тиреоїдної тканини. Клітинні продукти некрозу ініціюють продукцію великої кількості медіаторів, хемокінів, молекул адгезії, результатом яких є рекрутування лейкоцитів у вогнища запалення, підвищення проникності судин, інфільтрація опромінених тканин. Тому, виявлене нами підвищення продукції ІЛ-1 $\beta$  після РЙТ є досить прогнозованим.

Наші результати збігаються з даними інших авторів, які свідчать про збільшення вмісту

прозапальних цитокінів у хворих після променевої терапії [13, 17]. Результати чисельних експериментальних та клінічних досліджень дають досить повне уявлення про спектр цитокінового профілю після променевої терапії пацієнтів та опромінення тварин. Показана позитивна кореляція між вмістом цитокінів у сироватці крові і тканинах. Встановлено також, що концентрація цитокінів та їх динаміка залежить від дози радіації та суттєво змінюється з часом після опромінення, показана їх участь у патогенезі радіаційно-індукованих побічних ефектів [7, 8, 17].

Виявлена нами різниця часових піків секреції ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 у хворих на ДТЗ після РЙТ може свідчити про порушення регуляторного балансу про- і протизапальних чинників. Цитокіни значною мірою відповідальні як за розвиток запалення, так і за регенерацію тканин. Тому, суттєве значення має питання терміну збереження надмірної продукції прозапальних цитокінів, оскільки за умов тривалого підвищення вмісту цих інтерлейкінів у циркуляції слід очікувати негативних наслідків їх впливу на імунну систему і клінічний стан хворого.

## Висновки

1. У хворих на ДТЗ рівень прозапального (ІЛ-1 $\beta$ ) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів у крові вірогідно більший порівняно з контрольною групою здорових осіб.
2. Терапія хворих на ДТЗ  $^{131}\text{I}$  призводить до збільшення продукції ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10.
3. У хворих на ДТЗ максимальний вміст ІЛ-1 $\beta$  виявлений через місяць після РЙТ, тоді як концентрація ІЛ-10 була найбільшою на 6 добу. Різниця часових піків секреції ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 після РЙТ може свідчити про порушення регуляторного балансу про- і протизапальних чинників.
4. Через 6 місяців після РЙТ рівні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у хворих на ДТЗ повертаються до вихідних значень, але залишаються вірогідно вище норми.

## Список використаної літератури

1. Morshed SA, Latif R, Davies TF. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res.* 2012 Dec;54(1-3):191-203. doi: 10.1007/s12026-012-8312-8.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.

3. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 2;6(1):52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
4. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-86. doi: 10.1159/000490384.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
6. Санчес МН, Горбенко АЛ, Солодяникова ОІ, Василенко ІВ. З досвіду лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом. *Український радіологічний журнал*. 2012; XX(3):324-6 (Sanches MN, Horbenko AL, Solodiannykova OI, Vasylenko IV. An experience of treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2012; XX(3):324-6. Ukrainian).
7. Yahyapour R, Amini P, Rezapour S, Cheki M, Rezaeyan A, Farhood B, et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Mil Med Res*. 2018 Mar 20;5(1):9. doi: 10.1186/s40779-018-0156-7.
8. Gandhi S, Chandna S. Radiation-induced inflammatory cascade and its reverberating crosstalks as potential cause of post-radiotherapy second malignancies. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Jun;36(2):375-93. doi: 10.1007/s10555-017-9669-x.
9. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:194864. doi: 10.1155/2015/194864.
10. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Front Immunol*. 2019 Jun 20;10:1412. doi: 10.3389/fimmu.2019.01412.
11. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):778-95. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
12. Peñalosa HF, Noguera LP, Riedel CA, Bueno SM. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Front Microbiol*. 2018 Sep 18;9:2047. doi: 10.3389/fmicb.2018.02047.
13. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020 Jan 6;217(1):e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.
14. Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:191-212. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5\_9.
15. Zhao R, Zhou H, Su SB. A critical role for interleukin-1 $\beta$  in the progression of autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):658-69. doi: 10.1016/j.intimp.2013.08.012.
16. Takeoka K, Watanabe M, Matsuzuka F, Miyauchi A, Iwatani Y. Increase of serum interleukin-10 in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2004 Mar;14(3):201-5. doi: 10.1089/105072504773297876.
17. de la Vega JR, Vilaplana JC, Biro A, Hammond L, Bottazzo GF, Mirakian R. IL-10 expression in thyroid glands: protective or harmful role against thyroid autoimmunity? *Clin Exp Immunol*. 1998 Jul;113(1):126-35. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00628.x.
18. Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, Proksova M, Pejchal J, Zarybnicka L, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J Radiat Res*. 2018 Nov 1;59(6):709-53. doi: 10.1093/jrr/rry067.

## Effect of radioiodine therapy on the production of interleukin-1 $\beta$ and interleukin-10 in patients with diffuse toxic goiter

G.A. Zamotayeva, N.M. Stepura

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

**Abstract.** Radioiodine therapy (RIT) has been effectively used for a long time in medical practice for the treatment of hyperthyroidism

in patients with diffuse toxic goiter (DTG, Graves' disease). However, despite the long clinical experience of using radioiodine, there is a number of unclear and controversial questions regarding the side effects and long-term consequences of RIT, including its effect on the immune system, which is known to be very sensitive to ionizing radiation. Cytokines are key factors regulating hematopoiesis, immune response and inflammation. **The aim** of the work was to study the effect of RIT on the production of pro-inflammatory interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) in patients with DTG. **Material and methods.** The levels of IL-1 $\beta$  and IL-10 were determined in 21 patients (16 women and 5 men) with DTG aged 22-67 years (mean value — 44.9 $\pm$ 2.6 years) and in 14 donors (control group) of the corresponding age and gender. The activity of radioactive iodine ranged from 400 MBq to 800 MBq (mean value — 549 $\pm$ 20.0 MBq). IL-1 $\beta$  and IL-10 were studied by the enzyme immunoassay in dynamics: before iodine-131 intake and in 6 days, 1 and 6 months after RIT. **Results.** It was found that before RIT in patients with DTG, the content of IL-1 $\beta$  was 12.46 $\pm$ 2.34 pg/mL, which is 2.8 times higher than the control value ( $p < 0.001$ ), and the level of IL-10 exceeded the donor values by 2 times (24.81 $\pm$ 3.46 pg/mL versus 11.80 $\pm$ 0.77 pg/mL;  $p < 0.01$ ). After RIT the production of both cytokines increases. The maximum content of IL-1 $\beta$  was found one month after RIT (35.56 $\pm$ 4.28 pg/mL), while the concentration of IL-10 was the highest on day 6 (43.87 $\pm$ 5.82 pg/mL). The levels of IL-1 $\beta$  and IL-10 return to baseline values in 6 months after RAI therapy, but remain significantly higher than the control values. **Conclusions.** In patients with DTG, the levels of pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the blood are significantly higher than in healthy donors. RIT increased IL-1 $\beta$  and IL-10 levels. In our opinion, this is due to inflammation caused by the destruction of the thyroid tissue. The difference in the time peaks of IL-1 $\beta$  and IL-10 secretion after RIT may indicate the deregulatory balance of pro- and anti-inflammatory factors.

**Keywords:** diffuse toxic goiter, Graves' disease, radioiodine therapy, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-10.

## Влияние радиойодтерапии на продукцию интерлейкинов-1 $\beta$ и -10 у больных диффузным токсическим зобом

Г.А. Замотаева, Н.Н. Степура

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

**Резюме.** Радиойодтерапия (РЙТ) давно и эффективно используется в медицинской практике для лечения гипертиреоза у больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ, болезнь Грейвса). Вместе с тем, несмотря на продолжительный клинический опыт применения радиойода, остается ряд неясных и спорных вопросов относительно побочных эффектов и отдаленных последствий РЙТ, в частности, ее влияния на иммунную систему, которая, как

## Оригінальні дослідження

известно, очень чувствительна к ионизирующему облучению. Ключевыми факторами, регулирующими гемопоэз, иммунный ответ и воспалительные процессы, являются цитокины. **Целью** работы было исследование влияния РИТ на продукцию провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных ДТЗ. **Материал и методы.** Проведено определение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 у 21 больного (16 женщин и 5 мужчин) ДТЗ в возрасте от 22 до 67 лет (среднее значение — 44,9 $\pm$ 2,6 лет) и у 14 доноров (контрольная группа) соответствующего возраста и пола. Активность радиоактивного йода составляла от 400 МБк до 800 МБк (среднее значение — 549 $\pm$ 20,0 МБк). Уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 исследовали иммуноферментным методом в динамике: накануне приема йода-131 и через 6 дней, 1 и 6 месяцев после РИТ. **Результаты.** Установлено, что до начала РИТ у больных ДТЗ содержание ИЛ-1 $\beta$  составляло 12,46 $\pm$ 2,34 пг/мл, что больше контрольного значения в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), а содержание ИЛ-10 превышало показатели доноров в 2 раза (24,81 $\pm$ 3,46 пг/мл против 11,80 $\pm$ 0,77 пг/мл;  $p < 0,01$ ). После РИТ продукция обоих исследуемых цитокинов увеличивается. Максимальное содержание ИЛ-1 $\beta$  обнаружено через месяц после РИТ (35,56 $\pm$ 4,28 пг/мл), тогда как концентрация ИЛ-10 была наибольшей на 6 сутки (43,87 $\pm$ 5,82 пг/мл). Через 6 месяцев после РИТ уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 возвращаются к исходным показателям, но остаются достоверно выше контрольных значений.

**Выводы.** У больных ДТЗ уровни провоспалительного (ИЛ-1 $\beta$ ) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в крови достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами, а РИТ приводит к повышению содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10. По нашему мнению, это обусловлено воспалением, вызванным разрушением тиреоидной ткани. Разница во временных пиках секреции ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 после РИТ может свидетельствовать о нарушении регуляторного баланса про- и противовоспалительных факторов.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса, радиойодтерапия, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-10.

**Для цитування:** Замотаєва ГА, Степура НМ. Вплив радіоїодтерапії на продукцію інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2021;26(4):336-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.336.

**Адреса для листування:** Замотаєва Галина Анатоліївна, gzamotaeva@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. науч. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Степура Наталія Миколаївна, канд. біол. наук, старш. науч. співроб., провідний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-9354-3762.

**Особистий внесок:** Замотаєва Г.А. — аналіз проблеми та результатів, написання статті; Степура Н.М. — проведення досліджень та аналіз результатів.

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

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

**Проходження статті:** надійшла до редакції 06.12.2021 року; перероблена 09.12.2021 року; прийнята до друку 15.12.2021 року; надрукована 28.12.2021 року.

**For citation:** Zamotayeva G.A., Stepura N.M. Effect of radioiodine therapy on the production of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-10 in patients with diffuse toxic goiter. Endokrynologia. 2021;26(4):336-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.336.

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

**Information about the authors:** Zamotayeva Galyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Stepura Natalia Mykolayivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Leading Research Fellow of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-9354-3762.

**Personal contribution:** Zamotayeva G.A. — analysis of the problem and results, writing an article; Stepura N.M. — researches and analysis of results.

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

**Declaration of Ethics:** the authors declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** received 06 December 2021; revised on 09 December 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитирования:** Замотаева ГА, Степура НН. Влияние радиойодтерапии на продукцию интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 у больных диффузным токсическим зобом. Эндокринология. 2021;26(4):336-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.336.

**Адрес для переписки:** Замотаева Галина Анатольевна, gzamotaeva@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Замотаева Галина Анатольевна, канд. биол. наук, старш. науч. сотруд., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Степура Наталья Николаевна, канд. биол. наук, старш. науч. сотруд., ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0002-9354-3762.

**Личный вклад:** Замотаева Г.А. — анализ проблемы и результатов, написание статьи; Степура Н.Н. — проведение исследований и анализ результатов.

**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 06.12.2021 г.; переработана 09.12.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.

# ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2\*



## Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



МЕТАФОРА®

**Склад:** 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. 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); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Протипоказання.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. **Побічні реакції.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

## МЕТАФОРА®-SR

**Склад:** 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози (ПТТ) та/або з порушеною глікемією натще (ПГН), та/або з підвищеним рівнем HbA1c. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. **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); • гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; • захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; • печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».



**КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
Якість без компромісів!

ЦД - цукровий діабет

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

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

МЕТАФОРА® - SR - РП МОЗ України №УА/18616/01/01 від 16.03.2021.

МЕТАФОРА® - РП МОЗ України №УА/18164/01/01, №УА/18164/01/02, №УА/18164/01/03 від 26.06.2020. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

# Декрістол<sup>®</sup>

НИМЕЦЬКИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ  
20 000 МО

Відтепер 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 № 1605 від 30.07.2021 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 холекальциферолу 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 – 30.07.2021 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.

mibe

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)

Інформація 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.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.343

# Антропометричні, біохімічні та актиграфічні характеристики популяційного зразка випадково відібраних дорослих сільських мешканців України, у яких раніше не було встановлено діагнозу «цукровий діабет»

В.І. Кравченко<sup>1</sup>,  
Т.Ф. Захарченко<sup>1</sup>,  
Ю.М. Писаренко<sup>2</sup>,  
В.А. Ковтун<sup>1</sup>,  
І.В. Гончар<sup>1</sup>,  
М.Д. Халангот<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>КНП «Макарівська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування» Макарівської селищної ради

<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

**Резюме.** Класичні «польові» епідеміологічні дослідження щодо факторів ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) та серцево-судинної патології все ще рідкісні в Україні, через що оцінка поширеності ЦД 2-го типу (ЦД2) базується на екстраполяції з іноземних досліджень. Об'єктивні методи вимірювання фізичної активності (ФА), яку вважають одним із головних чинників профілактики ЦД2, в Україні мало відомі. Зокрема не з'ясовано, наскільки поширеним є серед дорослого населення України виконання рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо мінімальної кількості помірної фізичної активності (150 хв/тиждень). Залишається недостатньо дослідженим питання про зв'язок композиції тіла та характеристик, що впливають на ризик розвитку ЦД2. **Матеріал і методи.** Наше дослідження представляє аналіз біохімічних, антропометричних та актиграфічних характеристик 50 рандомізовано відібраних сільських мешканців Київської області України

© В.І. Кравченко, Т.Ф. Захарченко, Ю.М. Писаренко, В.А. Ковтун, І.В. Гончар,  
М.Д. Халангот

## Оригінальні дослідження

(16 чоловіків із медіанним віком 63,5 року, 34 жінки з медіанним віком 58,0 року), у яких раніше не було діагностовано ЦД2. Після отриманої інформованої згоди всім досліджуваним проведено оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ) за методом ВООЗ (1999). Вимірювали рівні глюкози плазми крові натщесерце (fasting plasma glucose, FPG), глюкози плазми через 2 год після стандартного навантаження (2 hours plasma glucose, 2hPG), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛВЩ), глікованого гемоглобіну (glycated hemoglobin, HbA1c), індекс маси тіла (ІМТ), окружність шиї (ОШ), окружність талії (ОТ) та окружність стегон (ОС). Визначили показники композиції тіла за допомогою методу біоелектричного імпедансу: пропорцію жиру тіла (body fat, %) та загальної води тіла (total body water, %). Актиграфічні вимірювання було проведено шляхом акселерометрії за допомогою програмного забезпечення ActiGraph. Моніторинг ФА відбувався протягом 7 днів за такими показниками: середня кількість метаболічних еквівалентів (metabolic equivalents, MET's), частка ФА помірної інтенсивності за весь час носіння та записування акселерометра (moderate physical activity, ModPA, %) і показник помірної ФА — кількість хв/тиждень, накопичених у періодах тривалістю не менше 10 хв (ModPA, хв/тиждень). Статистичну обробку результатів проведено за пакетом MedStat. **Результати.** Серед досліджених осіб за даними ОТТГ та вимірювання HbA1c ЦД виявлено в 4 осіб (8%). Порушена глікемія натщесерце (impaired fasting glucose, IFG) за критеріями Американської діабетичної асоціації (АДА) (FPG: 5,6-6,9 ммоль/л) виявлена у 21 особи, а за критеріями ВООЗ (FPG: 6,1-6,9 ммоль/л) — у 7 осіб. IFG незалежно від застосованого критерію не виявляє зв'язку з рівнем ФА. Порушена толерантність до глюкози (impaired glucose tolerance, IGT: 2hPG 7,8-11,0 ммоль/л) виявлена в 5 осіб. За рівнем глікемії, HbA1c та ліпідів не виявлено зв'язку з ФА. Жінки не відрізнялися від чоловіків за віком, мали більший ІМТ ( $35,08 \pm 5,53$  проти  $27,43 \pm 4,98$ ,  $p < 0,001$ ) і більшу частку жиру тіла ( $45,8 \pm 5,7\%$  проти  $26,3 \pm 5,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). Водночас, показники ФА у чоловіків і жінок не відрізнялися, були дуже низькими й мали помірну негативну кореляцію з віком ( $p < 0,05$ ). Результати наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ). Лише в одного чоловіка та двох жінок було досягнуто рекомендований рівень помірної ФА (150 хв/тиждень). Серед осіб з IGT кількість ФА виявилась меншою: MET's —  $1,22 \pm 0,07$  проти  $1,32 \pm 0,19$ ,  $p = 0,023$ ; помірна ФА —  $6,95 \pm 2,3\%$  проти  $10,41 \pm 6,43\%$ ,  $p = 0,020$ . **Висновки.** Виявлена поширеність раніше не діагностованого ЦД2 близька до результатів наших попередніх досліджень та сучасних оцінок поширеності ЦД2 серед дорослого населення у світі. Рівень ФА, оціненої об'єктивним методом актиграфії, виявився нижчим у групі осіб з IGT. Подальші дослідження зможуть прояснити питання профілактичної ефективності ФА в різних групах ризику ЦД2.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, Україна, фізична активність, актиграфія, композиція тіла.

На сьогодні спеціалісти з діабетології визнають можливість патофізіологічної гетерогенності ЦД2 [1]. На основі ОТТГ виділяють категорії гіперглікемії, які відрізняються за патогенезом інсулінорезистентності — переважно печінкова (гіперглікемія натщесерце) або переважно м'язова (гіперглікемія після стандартного навантаження глюкозою) [2].

За відсутності наявної гіперглікемії протягом невизначеного проміжку часу ВООЗ пропонує визначати проміжні предіабетичні категорії між нормальною глікемією натщесерце (normal fasting glucose, NFG), нормальною толерантністю до глюкози (normal tolerance glucose, NGT) та ЦД2. Рівень показників проміжної гіперглікемії (ПГ, intermediate hyperglycaemia) є вищим за норму, але нижчим діагностичного порогу ЦД2.

Проміжна гіперглікемія, яка характеризується одним або кількома вимірюваннями підвищених концентрацій глюкози в крові, таких як IFG, IGT, і підвищений рівень HbA1c є фактором ризику розвитку ЦД2 [3, 4].

Запроваджене АДА у 2003 році зниження порогу FPG для визначення IFG з 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) до 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) суттєво збільшує поширеність IFG. Аналогічно, запроваджене АДА у 2010 році зниження порогу HbA1c з 6,0% до 5,7% потенційно може мати значні медичні, суспільні та соціально-економічні наслідки [5].

Дотепер в Україні реальна кількість хворих на ЦД2 залишається невідомою. Поширеність ЦД2 в Україні довгий час оцінювалася на підставі екстраполяції епідеміологічних досліджень, проведених в інших країнах [6].

Це призводило до значного заниження оцінок щодо поширеності ЦД2. Так, за даними шостого випуску діабетичного атласу Міжнародної діабетичної федерації (МДФ) поширеність ЦД в Україні становила 2,99% [7]. Наші дослідження, засновані на ОТТГ, виявили значно більшу частку дорослих осіб, що мали «діабетичні» рівні глюкози [8, 9]. Варто зазначити, що вже в наступному, сьомому випуску діабетичного атласу МДФ наведено зовсім іншу оцінку поширеності ЦД в Україні — а саме 8,0 (5,3-15,1)% [10].

Приналежність до виділених на основі ОТТГ категорій гіперглікемії, які відрізняються за патогенезом інсулінорезистентності, антропометричними характеристиками [4] та реакцією на фізичне навантаження [11], а також наявні труднощі в інтерпретації категорій та прогнозуванні ЦД2 не завжди враховуються дослідниками в рекомендаціях із профілактики ЦД2 і потребують прискіпливого та детальнішого вивчення.

Роль модифікації способу життя з метою профілактики розвитку ЦД2 доведена кількома експериментальними дослідженнями (FINDRISK, Diabetes Risk Score) [12, 13]. Суттєвий внесок щодо такої модифікації має збільшення щоденної ФА. Метааналіз результатів рандомізованих контрольованих досліджень у південноазійських країнах для окремих дорослих учасників із високим ризиком ЦД2 щодо модифікації способу життя, включаючи дієту та/або ФА, показав клінічно значуще відносне зменшення на 35% захворюваності на ЦД2 для всіх підгруп попри незначні зміни щодо ожиріння [13].

Зв'язок між ФА та толерантністю до глюкози повідомлено в кількох обсерваційних та інтервенційних дослідженнях [11, 14]. До того ж, позитивний вплив ФА пов'язують зі зменшенням ризику гострих серцево-судинних подій, нетравматичних переломів кісток і загальним позитивним впливом на здоров'я [14-16]. Згідно з існуючими рекомендаціями ВООЗ тижнева норма фізичного навантаження повинна становити 150-300 хвилин помірної інтенсивності або 75-150 хвилин енергійної інтенсивної ФА, або еквівалентну комбінацію аеробної активності середньої й сильної інтенсивності на тиждень, накопичених у періодах безперервного руху тривалістю не менше 10 хв [17].

Існують дослідження з оцінки впливу ФА на розвиток ЦД2 з використанням опитувальників (self-reporting data according to the questionnaire) [14, 18]. Деякі епідеміологічні дослідження використовують акселерометрію (актиграфію) з метою об'єктивної кількісної оцінки ФА [19]. Водночас, для популяції України відомості про ФА, досліджену об'єктивними методами, поодинокі. Існує дослідження з використанням актиграфії під час сну в діагностиці та визначенні ефективності терапії синдрому неспокійних ніг на тлі діабетичної полінейропатії [20]. Щодо осіб із групи ризику ЦД2 дані про ФА відсутні.

Наші попередні дослідження з використанням опитувальників для порівняння результатів про фізичне навантаження щодо груп з нормоглікемією та предіабетом не виявили вірогідного зв'язку, що може бути зумовлено суб'єктивним характером джерела інформації про рівень ФА, а саме — даних анкетування [21]. Такий результат суперечить поточним рекомендаціям із профілактики ЦД2 [17, 22]. Таким чином, актуальність проведення в Україні досліджень, що спрямовані на вивчення реального рівня ФА населення є очевидною.

**Мета** роботи — оцінка поширеності ЦД2, об'єктивного методу вимірювання ФА, дослідження показників композиції тіла та характеристик, що впливають на ризик розвитку ЦД2, для розробки профілактичних рекомендацій щодо попередження трансформації предіабету до ЦД2.

## Матеріал і методи

**Методика рандомізації, алгоритм та дизайн дослідження.** Проведено обстеження 50 осіб сільського населення в амбулаторіях сімейної медицини с. Андріївки та с. Забуяння Макарівського району Київської області (16 чоловіків віком 63,5 (57,0-65,5) року, 34 жінки віком 58,0 (44,0-65,0) року). У лікарів відповідних амбулаторій сімейної медицини отримали електронний список усіх дорослих мешканців від 18 років. Зі списку були вилучені особи з відомим діагнозом ЦД2. Після цього за методом випадкових чисел (функція процесора ПК «randomize») проводили ранжування. Було створено 2 списки — основний та

## Оригінальні дослідження

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.

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів комітету з біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 25/1 від 27.04.2018 р.), основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» № 66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

Після підписання інформованої згоди та заповнення анкети в досліджуваних осіб, якщо вони не вказували на наявність у себе ЦД, визначали антропометричні показники (масу тіла, зріст, ОШ, ОТ і ОС) та артеріальний тиск.

Досліджуваним проводили забір крові натще та через 2 год після вживання розчину глюкози (75 г глюкози розчиняли у 200 мл води). Зразки крові забирали в контейнери об'ємом 4,0 мл, що містили  $K_2EDTA$ . Плазму від клітин крові відокремлювали не пізніше, ніж через 30 хв після забору крові за допомогою центрифугування і зберігали в холодильнику при температурі близько 4 °С до відправлення в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» для подальших лабораторних досліджень. Біологічний матеріал транспортували в термоізолюваному контейнері з охолоджувачем у лабораторію епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Через сімейного лікаря обстеженим особам із виявленими чинниками ризику розвитку ЦД2 надавалися індивідуалізовані профілактичні поради щодо цього захворювання.

**Біохімічні дослідження.** Рівні FPG, 2hPG, ТГ і ХСЛВЩ плазми крові визначали з використанням аналізатора «Mikrolab-300» («Vital Scientific», Нідерланди), рівень глюкози — за допомогою глюкозо-оксидазного методу з використанням набору «Liquick Cor-Glucose» («Cormay», Польща), рівень ТГ — гліцерофосфорно-оксидазним методом з використанням набору «Liquick Cor-TG» («Cormay», Польща), рівень ХСЛВЩ — методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою з використанням наборів «Cormay HDL» («Cormay», Польща) і «Liquick Cor-CHOL» («Cormay», Польща).

Оцінку HbA1c проводили за допомогою експрес-аналізатора та тестових картриджів «Clover A1c» («Infopia Co., Ltd», Південна Корея), що використовують метод боронатної афінності для фіксації HbA1c.

Категорії нормальної глюкози плазми, толерантності до глюкози та ЦД2 визначали за критеріями ВООЗ (1999 р.). У разі виявлення FPG  $\geq 7,0$  ммоль/л або 2hPG  $\geq 11,1$  ммоль/л наявність ЦД2 підтверджували за даними вимірювання HbA1c — його рівень  $\geq 6,5\%$  підтверджував діагноз.

Серед рандомізовано відібраних осіб, у яких ЦД2 не був відомий, за результатами ОТТГ були сформовані такі досліджувані групи: особи з NFG, особи з IFG, особи з NGT і особи з IGT.

**Антропометричні вимірювання.** Масу тіла і зріст вимірювали за допомогою повірених електронних ваг «KERN440-4» («Kern & Sohn», Німеччина) і портативного стадіометра, ОШ, ОТ і ОС — за допомогою гнучкої сантиметрової стрічки з точністю вимірювання 0,5 см на рівні максимального поперекового розміру в положенні стоячи. ІМТ розраховували як відношення маси тіла в кг до зросту в метрах у квадраті. Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ) вимірювали двічі з інтервалом 5 хв, у разі відмінностей результатів  $>10$  мм рт. ст. проводили третє вимірювання, розраховували середні арифметичні двох або трьох вимірювань.

**Визначення композиції тіла.** Оцінку композиції тіла проводили методом біоелектричного

імпедансу за допомогою приладу BODYSTAT. Аналіз біоелектричного імпедансу (BIA) є методом, який широко використовується для оцінки складу тіла. Технологія відносно проста, швидка і неінвазивна. Попри загальне сприйняття, що BIA вимірює «жир тіла», технологія фактично визначає електричний опір тканин тіла, що дає оцінку загальної води в організмі (TBW). Використовуючи значення TBW, отримані з BIA, можна оцінити знежирену масу (fat-free mass, FFM) і жир. На додаток до його використання для оцінки ожиріння, BIA починає використовуватися для оцінки клітинної маси тіла та TBW у різних клінічних станах.

У нашому дослідженні показники композиції тіла представлені часткою жиру в тілі (body fat, %), кількістю жиру в тілі, кг (body fat, kg) та часткою загальної води в тілі (total body water, %).

**Оцінка ФА та акселерометричні вимірювання.** Ми застосували опис категорій та нормативи, викладені в рекомендаціях ВООЗ за 2010 р. щодо рівнів ФА, необхідних для підтримання здоров'я (Global recommendation on physical activity for health, World Health Organization 2010). До таких категорій належить: ФА – будь-який рух тіла, що виробляється скелетними м'язами та вимагає витрат енергії; фізична бездіяльність – відсутність фізичних навантажень або фізичних вправ; фізичні навантаження середньої інтенсивності (moderate-intensity physical activity) – в абсолютній шкалі помірна інтенсивність визначає фізичні навантаження, які виконуються в 3,0-5,9 разів більше від інтенсивності спокою. За шкалою відносно особистих можливостей людини від 0 до 10 фізичне навантаження середньої інтенсивності зазвичай становить 5 або 6, фізичні навантаження сильної інтенсивності – 7 або 8; за абсолютною шкалою фізичні навантаження з сильною інтенсивністю (vigorous-intensity physical activity) означають, що навантаження виконується в  $\geq 6$  разів від інтенсивності спокою для дорослих і, як правило, в  $\geq 7$  разів – для дітей та молоді.

Також до категорії ФА належить метаболічний еквівалент (metabolik equivalent of task, MET's) – об'єктивна міра відношення кількості енергії, яку людина витрачає, під час виконання певної ФА порівняно з еталонним,

встановленим за умови споживання 3,5 мл кисню на кг маси тіла на хв, що приблизно еквівалентно витраченій енергії під час спокійного сидіння. Фізичні заняття часто класифікуються за їх інтенсивністю, використовуючи MET's як орієнтир.

Для оцінки ФА ми застосували акселерометрію (актиграфію), яка запропонована для епідеміологічних досліджень у дорослих [23]. Актиграфія – це неінвазивний метод моніторингу циклів спокою/активності людини. Невеликий водонепроникний електричний актиграфічний пристрій, який також називають датчиком актиметрії, досліджувані носять на поясі протягом тижня для вимірювання загальної рухової активності в усіх напрямках. Постійно фіксуються рухи прискорення/гальмування активованим блоком. Потім дані усереднюються за інтервали, які називаються «епохами» (BOUTS), і записуються як «кількість активності». Якщо протягом епохи не відбувається жодної ФА (наприклад, під час сну або відпочинку), кількість активності для цієї епохи ігнорується.

Дані згодом були прочитані на комп'ютері та проаналізовані в автономному режимі. Для наших досліджень використали прилади та програмне забезпечення ActiGraph (<https://www.actigraphcorp.com/>), що є провідним постачальником засобів контролю ФА для наукових спільнот.

Для створення протоколу, що містить такі кількісні категорії ФА, як «Метаболічні еквіваленти» (MET's), помірна (moderate) та інтенсивна (vigorous) ФА використали роботу канадських дослідників ФА у дорослих [23] і рекомендації ВООЗ [17].

Нами представлені результати дослідження 50 осіб, які погодилися постійно носити пристрій (акселерометр) від 1 до 7 днів. Середньодобові хвилини помірної ФА були отримані з похвилинних даних акселерометра, зібраних протягом семи днів поспіль. Також підраховували ФА, накопичену в періодах (епохах, BOUTS) тривалістю щонайменше 10 хв.

Показниками ФА були: MET's – середня кількість метаболічних еквівалентів за весь час носіння та записування акселерометра; помірна ФА (%) – частка ФА помірної інтенсивності за весь час носіння та записування (ModPA, %), а також показник помірної ФА

## Оригінальні дослідження

(ModPA, хв/тиждень) — сума хв за тиждень, накопичених у періодах тривалістю не менше 10 хв помірної безперервної ФА. 0 хв/тиждень означає відсутність періодів безперервної ФА тривалістю щонайменше 10 хв.

**Статистичні оцінки.** При проведенні статистичного аналізу використовували пакет програм MedStat [24] та пакет SPSS11.0. Для оцінки адекватного методу статистичного аналізу в кожному випадку порівняння низки даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл даних не відрізнявся від нормального, використовували двобічний критерій  $t$  Ст'юдента та порівнювали середні арифметичні. Якщо в одній чи обох низках розподіл даних відрізнявся від нормального, використовували  $W$  критерій Вілкоксона. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх медіани, 1-й та 3-й квартилі  $Me$  ( $Q1-Q3$ ), або їхнє середнє арифметичне значення та їх стандартні відхилення ( $M \pm SD$ ). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні  $p < 0,05$ . Для аналізу зв'язку показників було використано метод рангової кореляції Спірмена або лінійної кореляції Пірсона.

## Результати та обговорення

Наше дослідження представляє аналіз антропометричних, біохімічних та актиграфічних характеристик 50 рандомізовано відібраних сільських мешканців Київської області України (16 чоловіків з медіаною віку 63,5 року та 34 жінки з медіаною віку 58,0 року), у яких раніше не було встановлено діагнозу «ЦД» (табл. 1).

Досліджений зразок дорослого сільського населення (16 чоловіків із медіаною віку 63,5 року та 34 жінки з медіаною віку 58,0 року) не демонструє статевої різниці щодо кількісних характеристик ФА. Біохімічні показники чоловіків та жінок не відрізнялися (табл. 1). Антропометричні порівняння за даними ІМТ та композиції тіла вказують на більшу поширеність ожиріння в жінок. Жінки мали меншу ОШ ( $p = 0,016$ ), значно більшу ОС ( $p < 0,001$ ), більший ІМТ ( $p < 0,001$ ) та більшу частку жиру тіла ( $p < 0,001$ ). Частка загальної води в тілі в чоловіків була значно більшою, ніж у жінок ( $p < 0,001$ ).

Тобто, в осіб жіночої статі показники антропометрії та композиції тіла, які свідчать про ожиріння, були вищими, ніж в осіб чоловічої статі, тоді, як у чоловіків була більша м'язова складова композиції тіла.

У нашому дослідженні показники ФА (MET's, помірна ФА, %) в осіб були дуже низькими, у чоловіків і жінок вони не відрізнялися (табл. 1). Треба відзначити вкрай низькі кількісні характеристики помірної/високої ФА серед досліджених осіб. Зокрема, медіана ФА (ModPA, хв/тиждень) для чоловіків становила 0 хв/тиждень, а в групі жінок — 19,05 хв/тиждень. Тобто, у більшості чоловіків (62,5% від загальної кількості) протягом носіння акселерометра (від 1 до 7 діб) не зафіксовано жодного періоду безперервної ФА середньої інтенсивності, який би досягав  $\geq 10$  хв. А в жінок медіана такої ФА була значно нижче рекомендованого ВООЗ рівня — 150 хв/тиждень, накопичених у періодах тривалістю  $\geq 10$  хв. Лише один чоловік, який під час дослідження займався промисловим збором дикорослих грибів, виконав та значно перевиконав рекомендовану норму та дві жінки, які досягли рекомендованого рівня ФА. У досліджуваних всієї групи показники MET's та ModPA (%) виявили помірну негативну кореляцію з віком ( $r = -0,381$ ,  $p < 0,05$  та  $r = -0,312$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Отже, в осіб із ризиком розвитку ЦД2 зі збільшенням віку кількісні показники ФА знижуються.

Характеристики дослідженої групи осіб, залежно від наявності порушення глікемії на теще представлено в табл. 2. IFG за критеріями АДА (2013): FPG 5,6-6,9 ммоль/л виявлена у 21 особи, а за критеріями ВООЗ (2006): FPG 6,1-6,9 ммоль/л — у 7 осіб, що набагато менше, ніж за критеріями АДА. Надалі аналіз показників у досліджуваних із ризиком ЦД2 ми проводили, користуючись більш жорстким критерієм АДА зі зменшеним нижнім порогом FPG. Особи з IFG показали збільшення ОТ порівняно з особами з NFG ( $p = 0,040$ ). Це означає, що категоризація FPG за критерієм АДА дає можливість додатково визначити лише один, але важливий маркер ризику ЦД2, а саме ОТ у групі осіб з IFG.

Результати нашого дослідження встановили, що група осіб із NFG виявила негативний зв'язок одного з показників ФА (ModPA, min/

**Таблиця 1.** Антропометричні, біохімічні та актиграфічні характеристики випадково відібраних дорослих мешканців Київської області, у яких раніше не було встановлено діагнозу «ЦД»**Table 1.** Anthropometric, biochemical and actigraphic characteristics of randomly selected adult residents of Kyiv region who were not diagnosed with «diabetes mellitus» at the time of the study

Характеристики Indicators	Всі особи All persons (n=50)	Чоловіки Male (n=16)	Жінки Female (n=34)	p
Вік (роки) Age, years	60,50 (47-65)	62,20 (57,00-65,5)	58,00 (44,0-65,0)	0,073
ОТ (см) Waist circumference, cm	101,2±13,73	98,5±13,65	102,5±13,78	0,337
ОС (см) Hip circumference, cm	112,9±14,69	100,3±9,3	118,8±12,96	<0,001
ОШ (см) Neck circumference, cm	37,75 (35-40)	39,5 (37-42)	37,0 (35-38)	0,016
САТ (мм рт. ст.) Systolic blood pressure, mm Hg	135,2±22,77	145,0 (125-157,5)	130,0 (118-155)	0,317
ДАТ (мм рт. ст.) Diastolic blood pressure, mm Hg	84,36±13,18	86,88±12,89	83,18±13,34	0,362
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	32,63±6,42	27,43±4,98	35,08±5,53	<0,001
Пропорція жиру в тілі (%) Proportion of body fat, %	44,00 (31,6-48,6)	26,3±5,5	45,85±5,73	<0,001
Пропорція загальної води в тілі (%) Proportion of total body water, %	44,3 (39,8-51,7)	56,55 (52,2-63,1)	42,3 (39,4-44,9)	<0,001
Глюкоза плазми натще (ммоль/л) FPG, mmol/L	5,61±1,1	5,50 (5,03-6,18)	5,33 (4,77-5,92)	0,467
Глюкоза плазми 2-х годинна (ммоль/л) 2hPG, mmol/L	5,30 (4,30-6,49)	5,31 (4,47-6,21)	5,24 (4,04-6,85)	0,949
Глікогемоглобін (%) Glycated hemoglobin, %	6,0 (5,7-6,3)	6,0 (5,7-6,3)	6,05 (5,7-6,3)	0,935
ТГ (ммоль/л) Triglycerides, mmol/L	1,11 (0,58-0,08)	0,99±0,52	1,17±0,6	0,299
ХСЛВЩ (ммоль/л) HDL-C, mmol/L	1,41 (0,31-0,04)	1,31 (1,16-1,49)	1,35 (1,24-1,55)	0,693
Метаболічні еквіваленти MET's	1,31±0,18	1,30 (1,21-1,38)	1,28 (1,19-1,40)	0,967
Помірна ФА (хв/тиждень) Moderate PA, min/week	11,4 (0,0-45,8)	0,0 (0,0-54,6)	19,05 (0,0-44,4)	0,427
Помірна ФА (%) Moderate PA, %	10,07±6,15	9,24 (5,50-11,75)	8,82 (6,39-12,45)	0,771

Примітка: дані є медіанами та інтерквартильними інтервалами або середніми значеннями зі стандартним відхиленням; p — рівень значущості різниці між групами осіб за статтю.

Note: data are medians and interquartile intervals or average values standard deviations; p — the level of significance of differences between groups of subjects by sex.

week) з 2hPG ( $r = -0,406$ ,  $p < 0,05$ ). Натомість група осіб з IFG не виявила зв'язку з показниками ФА. Порушена глікемія натщесерце незалежно від застосованого критерію (FPG, 2hPG) не виявляє зв'язку з кількістю ФА. Також не виявлено зв'язку з ФА за рівнем HbA1c та ліпідів. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що зміни в глікемії в осіб із предіабетом, ідентифікованим за HbA1c, не пов'язані з ФА та мають

низьку ймовірність повернення до нормоглікемії [2].

Таким чином, у межах категорії IFG виявлено збільшення ОТ порівняно з NFG ( $p = 0,040$ ). Водночас у групі NFG зафіксований негативний кореляційний зв'язок між толерантністю до глюкози та кількістю ФА ( $r = -0,406$ ).

За даними ОТТГ та вимірювання HbA1c серед 50 досліджених осіб ЦД зафіксовано в 4 осіб (8%). Виявлена поширеність раніше не

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Характеристики досліджуваної групи осіб із NFG і групи осіб з IFG

**Table 2.** Characteristics of the study group of subjects with NFG and group of subjects with IFG

Характеристики Indicators	NFG (n=29)	IFG (n=21)	p
Вік (роки) Age, years	61,0 (52,0-64,0)	59,0 (45,0-65,0)	0,679
ОТ (см) Waist circumference, cm	97,86±12,75	105,9±14,18	0,040
ОС (см) Hip circumference, cm	112,9±14,69	114,6±9,3	0,481
ОШ (см) Neck circumference, cm	37,29±3,04	38,55±3,36	0,174
CAT (мм рт. ст.) Systolic blood pressure, mm Hg	131,6±25,11	140,1±18,52	0,193
ДАТ (мм рт. ст.) Diastolic blood pressure, mm Hg	82,0±13,23	87,62±12,71	0,138
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	31,87±6,14	33,69±6,8	0,327
Пропорція жиру в тілі (%) Proportion of body fat, %	41,60 (29,6-47,5)	46,4 (35,3-49,4)	0,188
Кількість жиру в тілі (кг) Body fat, kg	33,31±12,42	40,28±14,51	0,099
Пропорція загальної води в тілі (%) Proportion of total body water, %	44,6 (41,5-52,7)	43,25 (39,3-48,2)	0,200
Глюкоза плазми натще (ммоль/л) FPG, mmol/L	5,04 (4,73-5,3)	6,11 (5,83-6,48)	<0,001
Глюкоза плазми 2-х годинна (ммоль/л) 2hPG, mmol/L	4,95 (4,04-5,98)	5,51 (4,65-7,33)	0,196
Глікогемоглобін (%) Glycated hemoglobin, %	5,9 (5,7-6,3)	6,2 (5,9-6,5)	0,136
ТГ (ммоль/л) Triglycerides, mmol/L	0,97 (0,67-1,31)	1,04 (0,77-1,48)	0,371
ХСЛВЩ (ммоль/л) HDL-C, mmol/L	1,33 (1,24-1,5)	1,38 (1,17-1,51)	0,929
Метаболічні еквіваленти MET's	1,28 (0,19-1,37)	1,29 (1,21-1,41)	0,426
Помірна ФА (хв/тиждень) Moderate PA, min/week	22,0 (0,0-45,8)	0,0 (0,0-44,4)	0,410
Помірна ФА (%) Moderate PA, %	8,56 (5,71-12,38)	9,67 (7,15-12,16)	0,498

Примітка: дані є медіанами та інтерквартильними інтервалами або середніми значеннями зі стандартним відхиленням; p — рівень значущості різниці між групами осіб NFG та IFG

Note: data are medians and interquartile intervals or average values standard deviations; p — the level of significance of differences between groups of subjects NFG and IFG.

**Таблиця 3.** Характеристики досліджуваної групи осіб із NGT і групи осіб з IGT.

**Table 3.** Characteristics of the study group of subjects with NGT and groups of subjects with IGT

Характеристики Indicators	NGT (n=44)	IGT (n=5)	p
Вік (роки) Age, years	58,5 (46,5-64,0)	65,0 (64,0-65,0)	0,346
ОТ (см) Waist circumference, cm	100,5 (89,5-107)	114,0 (106-119)	0,020
ОС (см) Hip circumference, cm	118,0±14,11	120,4±19,37	0,217
ОШ (см) Neck circumference, cm	37,55±3,17	40,2±3,11	0,082
CAT (мм рт. ст.) Systolic blood pressure, mm Hg	133,9±23,41	148,0±14,3	0,197
ДАТ (мм рт. ст.) Diastolic blood pressure, mm Hg	84,27±13,30	88,0±12,55	0,551
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	32,11 (6,44-0,97)	33,69±5,74	0,119
Пропорція жиру в тілі (%) Proportion of body fat, %	39,21±10,55	49,75±4,13	0,057
Кількість жиру в тілі (кг) Body fat, kg	34,46±12,74	50,6±15,7	0,023
Пропорція загальної води в тілі (%) Proportion of total body water, %	47,34±8,29	39,9±4,53	0,088
Глюкоза плазми натще (ммоль/л) FPG, mmol/L	5,36±0,63	7,83±1,90	0,007
Глюкоза плазми 2-х годинна (ммоль/л) 2hPG, mmol/L	5,09±1,31	11,84±2,95	<0,001
Глікогемоглобін (%) Glycated hemoglobin, % (HbA1c, %)	5,99±0,35	7,9±1,83	0,091
ТГ (ммоль/л) Triglycerides, mmol/L	0,98 (0,70-1,38)	1,02 (0,72-1,51)	0,620
ХСЛВЩ (ммоль/л) HDL-C, mmol/L	1,43±0,31	1,27±0,22	0,281
Метаболічні еквіваленти MET's	1,32±1,19	1,22±0,07	0,023
Помірна ФА (хв/тиждень) Moderate PA, min/week	11,4 (0,0-45,1)	0,0 (0,0-30,6)	0,712
Помірна ФА (%) Moderate PA, %	10,41±6,43	6,95±2,29	0,020

Примітка: дані є медіанами та інтерквартильними інтервалами або середніми значеннями зі стандартним відхиленням; p — рівень значущості різниці між групами NGT та IGT

Note: data are medians and interquartile intervals or average values standard deviations; p — the level of significance of differences between groups of subjects NGT and IGT.

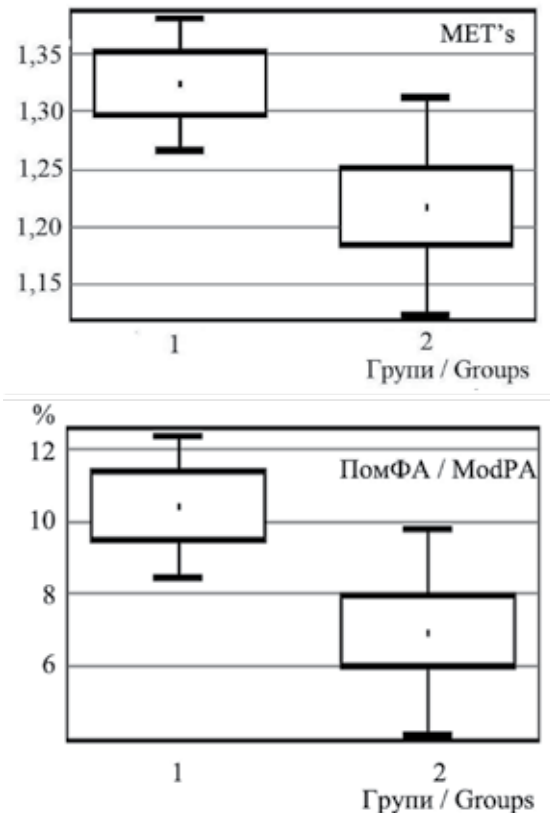
діагностованого ЦД2 близька до результатів наших попередніх досліджень та сучасних оцінок поширеності ЦД2 серед дорослого населення у світі [8, 10]. Порушена толерантність до глюкози (IGT: 2hPG 7,8-11,0 ммоль/л) виявлена в 5 осіб. Характеристики дослідженої групи осіб залежно від наявності порушення толерантності до глюкози наведені в **табл. 3**.

У межах категорії IGT рівні FPG і 2hPG є вірогідно більшими порівняно з групою NGT ( $p=0,007$  і  $p<0,001$  відповідно). Інші біохімічні показники в цих групах не відрізнялися. Натомість кількість жиру в осіб з IGT виявилася суттєво більшою порівняно з особами без порушення толерантності до глюкози ( $p=0,023$ ). ФА, оцінена об'єктивним методом, виявилася меншою в осіб з IGT ( $p=0,023$  і  $p=0,020$  щодо MET's і ModPA, % відповідно, **рис.**).

Серед досліджених антропометричних характеристик у групі IGT значуще збільшення було ОТ ( $p=0,020$ ), жиру в тілі в кг ( $p=0,023$ ) та тенденція до збільшення частки жиру в тілі у % ( $p=0,057$ ). Тобто, попри відсутність кореляційного зв'язку ФА з глікемічними та антропометричними показниками, в осіб з IGT показано недостатній рівень ФА. У осіб з IGT, антропометричними маркерами є збільшення ОТ, body fat, а актиграфічними – зниження MET's та ModPA, %.

Дотепер у наукових колах триває дискусія щодо прогностичної цінності різних глікемічних категорій в осіб із предіабетом. Так, результати бразильського поздовжнього дослідження здоров'я в дорослих із ризиком розвитку ЦД2 показали, що IFG на основі критеріїв ВООЗ та IGT добре прогнозують прогресування ЦД, але їх чутливість низька. IFG на основі критеріїв АДА має кращу чутливість, але класифікує майже половину дорослих людей із проміжною гіперглікемією (ПГ) та погано прогнозує ЦД. Наголошується, що тільки поєднання результатів глікемії з клінічними даними покращує прогностичні властивості для тих, хто знаходиться в групі ризику [25].

Проведений метааналіз проспективних когортних досліджень розвитку ЦД2 показав, що загальний прогноз для людей із проміжною гіперглікемією з часом погіршується. Кумулятивна захворюваність ЦД2, як правило, збільшується протягом періоду спостереження, але змінюється залежно від визначення



**Рис.** Показники ФА в групі осіб із нормальною толерантністю до глюкози (1) та в групі осіб із порушеною толерантністю до глюкози (2).

*Примітка:* MET's — метаболічні еквіваленти за весь час записування, ModPA, % — частка помірної ФА — за весь час записування. Наведені медіани (центри чотирикутників); похибки медіани (відстань від центра до горизонтальної сторони чотирикутників); 95% довірчі інтервали (лінії, що виступають зверху та знизу поза фігурами).

**Fig.** Indicators of PA in the group of subjects with normal glucose tolerance (1) and group of subjects with impaired glucose tolerance (2).

*Note:* MET's are the metabolic equivalents for the entire recording time, ModPA, % is the percentage of moderate PA for the entire recording time. There are given the medians (centers of quadrilaterals) are given; median errors (distance from the center to the horizontal side of the quadrilaterals); 95% confidence intervals (lines protruding above and below the figures).

ПГ. Регрес від ПГ до нормоглікемії з часом зменшується, але спостерігається навіть після 11 років спостереження. Ризик розвитку ЦД2 при порівнянні ПГ з нормоглікемією на початковому рівні варіює залежно від категорії ПГ. Виявлено коливання стадій нормоглікемії, ПГ та ЦД2, які можуть переходити від однієї стадії до іншої в обох напрямках навіть після багатьох років спостереження, що застерігає лікарів бути обережними щодо потенційних наслідків будь-якого активного втручання для людей із «діагнозом» проміжної гіперглікемії [5].

## Оригінальні дослідження

Наявні дані літератури, що висвітлюють можливі фактори ризику розвитку ЦД2 та методи запобігання розвитку або відтермінування початку ЦД2 такі, як модифікація способу життя із використанням дієти та ФА, не є однозначними, що потребує більш ретельного та поглибленого вивчення. Немаловажне значення має використання різних методів визначення ФА, таких як суб'єктивний метод опитування, або об'єктивний метод актиграфії, який вимірює періоди легких, помірних та інтенсивних фізичних навантажень.

Особливо немає однаковості серед дослідників у визначенні зв'язку ФА з рівнями проміжної глікемії та можливості модифікації способу життя для профілактики ЦД2 з використанням опитувальників. Так, під впливом дієти та ФА виявлено зниження швидкості прогресування ЦД у загальній популяції досліджуваних і, зокрема серед осіб з IGT [11]. Показано негативний зв'язок ФА з толерантністю до глюкози (2hPG) [14]. Більша кількість ФА асоціюється з більшою ймовірністю повернення до нормоглікемії (NGT) тільки серед жінок з IFG або IGT і віком  $\geq 50$  років [2]. Однак, існують дослідження, в яких не спостерігалось впливу ФА на прогресування ЦД у людей з IFG [11]. Дієта та ФА зменшували або затримували захворюваність на ЦД2 в людей з IGT, але не з IFG, що не дозволило стверджувати про вплив лише дієти або ФА порівняно зі стандартним лікуванням на ризик розвитку ЦД2 й особливо пов'язаних із ним ускладнень у людей із підвищеним ризиком розвитку ЦД2 [15].

Мабуть, через те, що в більшості досліджених осіб був вкрай низький рівень ФА, наше дослідження не виявило зв'язку ФА з біохімічними та антропометричними показниками, окрім помірного негативного зв'язку з віком, що може бути зумовлено також і невеликою кількістю вибірки. Втім, одержані нами результати дослідження об'єктивного методу вимірювання ФА вказують на її зменшення в осіб з IGT і здебільшого співзвучні з даними літератури. Спостережене дослідження розвитку захворювання коронарних артерій (CARDIA) у дорослих, проведене протягом 20 років, що включило 2291 особу у віці 38-50 років показало, що в чоловіків ФА, визначена за методом актиграфії (MVPA-Асс), але

не за методом опитування (MVPA-SR), була пов'язана зі зниженням ризику розвитку ЦД2 на 37-67%. Як у чоловіків, так і в жінок ФА, визначена за методом актиграфії (MVPA-Асс), пов'язана зі зниженням ризику розвитку гіпертензії [26].

## Висновки

1. Серед досліджених 50 випадково відібраних дорослих сільських мешканців України ЦД виявлено в 4 осіб (8%).
2. У осіб жіночої статі показники антропометрії та композиції тіла, які свідчать про ожиріння, були вищими, ніж в осіб чоловічої статі, а середня частка жиру тіла жінок майже удвічі перевищувала відповідний показник чоловіків:  $45,85 \pm 5,73$  проти  $26,3 \pm 5,5\%$  відповідно.
3. У дослідженому зразку дорослих сільських мешканців України зафіксовано вкрай низький рівень помірної ФА (11,4 хв/тиждень), який істотно менший того, що встановлено міжнародними рекомендаціями (150 хв/тиждень).
4. Особи з порушеною толерантністю до глюкози мали нижчі показники ФА, ніж нормоглікемічні особи.
5. Оцінка інтервенційних профілактичних програм модифікації способу життя повинна включати об'єктивні методи визначення ФА.

## Список використаної літератури

1. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Jul;34(5): e3005. doi: 10.1002/dmrr.3005.2018, 34, e3005.
2. Færch K, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki M, Tabák A, Jørgensen ME, et al. Physical activity and improvement of glycemia in prediabetes by different diagnostic criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Oct 1;102(10):3712-21. doi: 10.1210/jc.2017-00990.1.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
4. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2009 Sep;52(9):1714-23. doi: 10.1007/s00125-009-1443-3.
5. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 29;10(10): CD012661. doi: 10.1002/14651858.CD012661.

6. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311-21. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, 2013. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/sixth-edition/> [Accessed 25th Oct 2021].
8. Халангот МД, 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 (Khalangot MD, Kravchenko VI, Pysarenko YM, Okhrimenko NV, Lerman NG, Kovtun VA. Prevalence of Diabetes Mellitus, Impaired Glucose Regulation, and their anthropometric risk factors in elderly residents of rural Ukraine. Preliminary data. *Endokrynologia.* 2014;19(2):119-25. Ukrainian).
9. Халангот МД, Кравченко ВІ, Охріменко НВ, Писаренко ЮМ, Коляса ОС, Ковтун ВА, та ін. Антропометричні відмінності в осіб з різними типами гіперглікемії, яких виявлено шляхом скринінгу в сільській місцевості України. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2015;21(3-4):342-50 (Khalangot MD, Kravchenko VI, Okhrimenko NV, Pysarenko YuM, Koliassa OS, Kovtun VA, et al. Anthropometric differences of persons with various types of screen-detected hyperglycemia in rural Ukraine. *Journal of NAMS of Ukraine.* 2015;21(3-4):342-50. Ukrainian).
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Seventh edition, 2015. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF%20Diabetes%20Atlas%207th.pdf> [Accessed 25th Oct 2021].
11. Engberg S, Glümer C, Witte DR, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Differential relationship between physical activity and progression to diabetes by glucose tolerance status: the Inter99 Study. *Diabetologia.* 2010 Jan;53(1):70-8. doi: 10.1007/s00125-009-1587-1.
12. Bennet L, Groop L, Lindblad U, Agardh CD, Franks PW. Ethnicity is an independent risk indicator when estimating diabetes risk with FINDRISC scores: a cross sectional study comparing immigrants from the Middle East and native Swedes. *Prim Care Diabetes.* 2014 Oct;8(3):231-8. doi: 10.1016/j.pcd.2014.01.002.
13. Jenum AK, Brekke I, Mdala I, Muilwijk M, Ramachandran A, Kjøllestad M, et al. Effects of dietary and physical activity interventions on the risk of type 2 diabetes in South Asians: meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2019 Aug;62(8):1337-48. doi: 10.1007/s00125-019-4905-2.
14. Montero D, Houben AJ, Koster A, Muris DM, Schram MT, Gronenschild EH, et al. Physical activity is associated with glucose tolerance independent of microvascular function: The Maastricht Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep;101(9):3324-32. doi: 10.1210/jc.2016-1526.
15. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué I Figuls M, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 4;12(12):CD003054. doi: 10.1002/14651858.CD003054.pub4.
16. Park S, Han K, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, et al. Association between moderate-to-vigorous physical activity and the risk of major adverse cardiovascular events or mortality in people with various metabolic syndrome status: A nationwide population-based cohort study including 6 million people. *J Am Heart Assoc.* 2020 Nov 17;9(22):e016806. doi: 10.1161/JAHA.120.016806.
17. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec;54(24):1451-62. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
18. Cho JH, Ko J, Lim ST. Relationship between metabolic syndrome and moderate-to-vigorous physical activity among adults 18 years old and over. *PLoS One.* 2021 Oct 13;16(10):e0258097. doi: 10.1371/journal.pone.0258097.
19. Warren JM, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L, et al. Assessment of physical activity – a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Apr;17(2):127-39. doi: 10.1097/HJR.0b013e32832ed875.
20. Ткачук НІ, Гриб ВА. Актиграфія для оцінки ефективності терапії у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії. *Український неврологічний журнал.* 2018; (3-4): 46-51 (Tkachuk NP, Gryb VA. Actigraphy as a marker for therapy efficacy in patients with restless legs syndrome against the background of diabetic polyneuropathy. *Ukrainian Neurological Journal.* 2018;(3-4):46-51. Ukrainian). doi: 10.3978/UNJ2018-3-46.
21. Khalangot MD, Kovtun VA, Gurianov VG, Pysarenko YM, Kravchenko VI. Evaluation of type 2 diabetes prevention through diet modification in people with impaired glucose regulation: A population-based study. *Prim Care Diabetes.* 2019 Dec;13(6):535-41. doi: 10.1016/j.pcd.2019.03.011.
22. 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. doi: 10.2337/dc19-S003.
23. Clarke J, Colley R, Janssen I, Tremblay MS. Accelerometer-measured moderate-to-vigorous physical activity of Canadian adults, 2007 to 2017. *Health Rep.* 2019 Aug 21;30(8):3-10. doi: 10.25318/82-003-x201900800001-eng.
24. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2004;8(1):155-67 (Lyakh YE, Guryanov VG. Analysis of the results of medical and biological research and clinical trials in the specialized statistical package MEDSTAT. *Journal of Hygiene and Epidemiology.* 2004;8(1):155-67. Russian).
25. Schmidt MI, Bracco PA, Yudkin JS, Bensenor IM, Griep RH, Barreto SM, et al. Intermediate hyperglycaemia to predict progression to type 2 diabetes (ELSA-Brasil): an occupational cohort study in Brazil. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Apr;7(4):267-77. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30058-0.
26. Sternfeld B, Gabriel KP, Jiang SF, Whitaker KM, Jacobs DR Jr, Quesenberry CP Jr, et al. Risk estimates for diabetes and hypertension with different physical activity methods. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Dec;51(12):2498-505. doi: 10.1249/MSS.0000000000002083.

## Anthropometric, biochemical and actigraphic characteristics of a population sample of randomly selected adult rural residents of Ukraine who were not diagnosed with «diabetes mellitus» at the time of the study

**V.I. Kravchenko<sup>1</sup>, T.F. Zakharchenko<sup>1</sup>,  
Yu.M. Pysarenko<sup>2</sup>, V.A. Kovtun<sup>1</sup>, I.V. Gonchar<sup>1</sup>,  
M.D. Khalangot<sup>3</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>CNE «Makariv Multidisciplinary Hospital of Intensive Care» Makariv village council

<sup>3</sup>P.N. Shupik National Healthcare University of Ukraine

**Abstract.** Classical «field» epidemiological studies on risk factors for diabetes and cardiovascular disease are still rare in Ukraine, so the assessment of the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is based on extrapolations from foreign studies. Objective methods of measuring physical activity (PA), which is considered one of the main factors in the prevention of diabetes, are little known in Ukraine. In particular, it has not been clarified how common it is among the adult popula-

## Оригінальні дослідження

tion of Ukraine to follow the recommendations of the World Health Organization (WHO) on the minimum amount of moderate physical activity (150 minutes per week). The question of the relationship between body composition and characteristics that affect the risk of developing DM2 remains poorly understood. **Material and methods.** Our study presents an analysis of biochemical, anthropometric and actigraphic characteristics of 50 (16 men with a median age of 63.5 years, 34 women with a median age of 58.0 years) of randomly selected rural residents of Kyiv region of Ukraine, in whom diabetes mellitus 2 was not known. After obtaining informed consent, all subjects underwent an oral glucose tolerance test (OGTT) according to the WHO method (1999). Measured fasting plasma glucose (FPG), plasma glucose 2 hours after standard exercise (2 hours plasma glucose, 2hPG), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glycated hemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI), neck circumference (NC), waist circumference (WC) and hip circumference (HC). Indicators of body composition were determined using the method of bioelectric impedance: measured the proportion of body fat (body fat, %) and total body water (%). Actigraphic measurements were performed by accelerometry using ActiGraph software. PA was monitored for 7 days on the following indicators: average metabolic equivalents (MET's), the proportion of moderate-intensity PA for the entire time of wearing and recording the accelerometer (moderate physical activity, ModPA, %) and continuous moderate PA per week, accumulated in periods of at least 10 minutes (ModPA, min/week). Statistical processing of the results was performed using the MedStat package. **Results.** Among all subjects according to OGTT and HbA1c measurements, diabetes was detected in 4 people (8%). Impaired fasting glucose (IFG) according to the American Diabetes Association (FPG 5.6-6.9 mmol/L) was detected in 21 individuals, and according to the WHO criteria (6.1-6.9 mmol/L) — in 7 people. Regardless of the criteria used, IFG does not show a relationship with PA levels. Impaired glucose tolerance (IGT): 2hPG 7.8-11.0 mmol/L) was detected in 5 people. No association with PA was observed for glycemia, HbA1c and lipids. Women did not differ in age from men, had a higher BMI (35.08±5.53 vs. 27.43±4.98,  $p<0.001$ ) and a higher proportion of body fat (45.8±5.7% vs. 26.3±5.5%, means±SD,  $p<0.001$ ). PA rates in men and women did not differ, were very low and had a moderate negative correlation with age ( $p<0.05$ ). Only one man and two women achieved the recommended PA level (150 minutes of moderate PA/week). However, among people with IGT, the number of PA was lower: MET's — 1.22±0.07 vs. 1.32±0.19,  $p=0.023$ ; moderate PA — 6.95±2.3% vs. 10.41±6.43%,  $p=0.020$ . **Conclusions.** The prevalence of previously undiagnosed diabetes mellitus is close to the results of our previous studies and current estimates of the prevalence of diabetes mellitus in the adult population in the world. The level of PA assessed by objective actigraphy was lower in the IGT group. Further research will be able to clarify the preventive effectiveness of PA in different risk groups for diabetes.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, Ukraine, physical activity, actigraphy, body composition.

## Антропометрические, биохимические и актиграфические характеристики популяционного образца случайно отобранных взрослых сельских жителей Украины, у которых раньше не был установлен диагноз «сахарный диабет»

**В.И. Кравченко<sup>1</sup>, Т.Ф. Захарченко<sup>1</sup>, Ю.Н. Писаренко<sup>2</sup>, В.А. Ковтун<sup>1</sup>, И.В. Гончар<sup>1</sup>, Н.Д. Халангот<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ

им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup>КНП «Макаровская многопрофильная больница интенсивного лечения» Макаровского поселкового совета

<sup>3</sup>Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика

**Резюме.** Классические «полевые» эпидемиологические исследования относительно факторов риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии все еще являются редкостью в Украине, поэтому оценка распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) базируется на экстраполяции из иностранных исследований. Объективные методы измерения физической активности (ФА), считаемой одним из главных факторов профилактики СД2, в Украине малоизвестны. В частности, не выяснено, насколько распространено среди взрослого населения Украины выполнение рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относительно минимального количества умеренной ФА (150 мин/неделю). Остается недостаточно исследованным вопрос о связи композиции тела и характеристик, влияющих на риск СД2. **Материал и методы.** Наше исследование представляет анализ биохимических, антропометрических и актиграфических характеристик 50 (16 мужчин с медианным возрастом 63,5 лет, 34 женщины с медианным возрастом 58,0 лет) рандомизированно отобранных сельских жителей Киевской области Украины, у которых раньше не был диагностирован СД. После полученного информированного согласия всем испытуемым проведен оральный тест толерантности к глюкозе (ОТТГ) методом ВОЗ (1999). Измеряли уровни глюкозы плазмы крови натощак (FPG), глюкозы плазмы через 2 часа после стандартной нагрузки (2hPG), триглицеридов (TG), холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), гликозилированного гемоглобина (HbA1c), индекс массы тела (BMI), окружность шеи (NC), талии (WC) и бедер (HC). Определили характеристики композиции тела с помощью способа биоэлектрического импеданса — пропорцию жира (body fat, %) и общей воды тела (total body water, %). Актиграфические измерения произведены путем акселерометрии с помощью программного обеспечения ActiGraph. Мониторинг ФА проходил в течение 7 дней. Показателями ФА были: среднее количество метаболических эквивалентов (MET's), процент ФА умеренной интенсивности за все время ношения и записи акселерометра (moderate physical activity, ModPA, %) и показатель количества непрерывной умеренной ФА, мин/неделю, накопленные в периодах продолжительностью

≥10 мин (ModPA, min/week). Статистическая обработка результатов проведена по пакету MedStat. **Результаты.** Среди исследованных лиц по данным ОТТГ и измерения HbA1c сахарный диабет обнаружен у 4 человек (8%). Нарушенная гликемия натощак по критериям Американской диабетической ассоциации (FPG 5,6-6,9 ммоль/л) обнаружена у 21 человека, а по критериям ВОЗ (6,1-6,9 ммоль/л) — у 7 человек. Нарушенная гликемия натощак вне зависимости от применяемого критерия не выявляет связь с уровнем ФА. Нарушенная толерантность к глюкозе (IGT: 2hPG 7,8-11,0 ммоль/л) обнаружена у 5 человек. По уровню гликемии, HbA1c и липидов связи с ФА не обнаружено. Женщины не отличались по возрасту от мужчин, имели больший индекс массы тела (35,08±5,53 против 27,43±4,98,  $p<0,001$ ) и процент жира тела (45,8±5,7% против 26,3±5,5%,  $p<0,001$ ). Вместе с тем показатели ФА у мужчин и женщин не отличались, были очень низкими и имели умеренную отрицательную корреляцию с возрастом ( $p<0,05$ ). Результаты приведены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M\pm SD$ ). Только у одного мужчины и двух женщин был достигнут рекомендованный уровень ФА (150 мин умеренной ФА/неделю). Среди лиц с IGT количество ФА оказалось меньше: METs — 1,22±0,07 против 1,32±0,19,  $p=0,023$ , ФА, % — 6,95±2,3 против 10,41±6,43,  $p=0,02$ . **Выводы.** Выявленная распространенность ранее не диагностированного СД2 близка к результатам наших предыдущих исследований и современным оценкам распространенности СД2 среди взрослого населения в мире. Уровень ФА с использованием объективного метода актиграфии оказался более низким в группе IGT. Последующие исследования смогут прояснить вопросы профилактической эффективности ФА в группах риска.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, Украина, физическая активность, актиграфия, композиция тела

**Для цитування:** Кравченко ВІ, Захарченко ТФ, Писаренко ЮМ, Ковтун ВА, Гончар ІВ, Халангот МД. Антропометричні, біохімічні та актиграфічні характеристики популяційного зразка випадково відібраних дорослих сільських мешканців України, у яких раніше не було встановлено діагнозу «цукровий діабет». *Endokrynologia*. 2021;26(4):343-356. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.343.

**Адреса для листування:** Захарченко Тамара Федорівна, e-mail: zataam@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Захарченко Тамара Федорівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., старший науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-4394-8833; Писаренко Юрій Миколайович, лікар-ендокринолог КНП «Макарівська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування» Макарівської селищної ради, ORCID: 0000-0001-8447-5211; Ковтун Володимир Анатолійович, провідний інженер-програміст відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут

ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID:0000-0003-4140-5744; Гончар Ірина Володимирівна, канд. біол. наук, провідний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID:0000-0002-2016-4796; Халангот Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0000-0002-4632-5447.

**Особистий внесок:** Кравченко В.І. — концепція та дизайн дослідження; Захарченко Т.Ф. — вивчення літератури за темою, аналіз літератури та написання статті; Писаренко Ю.М. — збір матеріалу; Ковтун В.А. — статистичне оброблення результатів досліджень; Гончар І.В. — участь у підготовці до публікації статті; Халангот М.Д. — аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування 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 08.12.2021 р.; перероблена 15.12.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

**For citation:** Kravchenko VI, Zakharchenko TF, Pisarenko YuM, Kovtun VA, Gonchar IV, Khalangot MD. Anthropometric, biochemical and actigraphic characteristics of a population sample of randomly selected adult rural residents of Ukraine who were not diagnosed with «diabetes mellitus» at the time of the study. *Endokrynologia*. 2021;26(4):343-356. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.343.

**Correspondence address:** Zakharchenko Tamara, zataam@ukr.net, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Zakharchenko Tamara Fedorivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Senior Researcher of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4394-8833; Pisarenko Yuriy Mykolayovych, Endocrinologist of CNE «Makariv Multidisciplinary Hospital of Intensive Care» Makariv village council, ORCID: 0000-0001-8447-5211; Kovtun Volodymyr Anatoliyovych, Leading Software Engineer of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-4140-5744; Gonchar Irene Volodymyrivna, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Department of Fundamental and Applied Endocrinology Problems, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-2016-4796; Khalangot Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of Department of Endocrinology, of the P.N. Shupik National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0000-0002-4632-5447.

**Personal contribution:** Kravchenko V.I. — idea of work and consultations when editing an article; Zakharchenko T.F. — study of literature on this topic, analysis of literary sources and text writing; Pisarenko Yu.M. — collection of material, Kovtun V.A. — statistical processing of research results; Honchar I.V. — participation in

## Оригінальні дослідження

preparation for publication of the article; Khalangot M.D. — analysis and interpretation of data, writing and editing.

**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 08 December 2021; revised 15 December 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитування:** Кравченко ВІ, Захарченко ТФ, Писаренко ЮН, Ковтун ВА, Гончар ІВ, Халангот НД. Антропометрические, биохимические и актиграфические характеристики популяционного образца, случайно отобранных взрослых сельских жителей Украины, у которых раньше не был установлен диагноз «сахарный диабет». *Эндокринология*. 2021;26(4):343-356. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.343.

**Адрес для переписки:** Захарченко Тамара Федоровна, E-mail: zatam@ukr.net, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Кравченко Виктор Иванович, д-р мед. наук, проф., заведующий отделом эпидемиологии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» ORCID: 0000-0003-0867-2023; Захарченко Тамара Федоровна, канд. биол. наук, старш. науч. сотр., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-4394-8833; Писаренко Юрий Николаевич, врач-эндокринолог КНП

«Макаровская многопрофильная больница интенсивного лечения» Макаровского поселкового совета, ORCID: 0000-0001-8447-5211; Ковтун Владимир Анатольевич, ведущий инженер-программист отдела эпидемиологии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» ORCID: 0000-0003-4140-5744; Гончар Ирина Владимировна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» ORCID:0000-0002-2016-4796; Халангот Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., профессор кафедры эндокринологии Национального университета здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика ORCID: 0000-0002-4632-5447.

**Личный вклад:** Кравченко В.И. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Захарченко Т.Ф. — изучение литературы по этой теме, анализ литературных источников и написание текста; Ю.Н. Писаренко — сбор материала, В.А. Ковтун — статистическая обработка результатов исследования; И.В. Гончар — участие в подготовке к публикации статьи; Н.Д. Халангот — анализ и интерпретация данных, написание и редактирование 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 08.12.2021 г.; переработана 15.12.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.357

# Вплив дапагліфлозину на активність ангіотензин-перетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи та функцію кори надниркових залоз у щурів із цукровим діабетом 2-го типу

Л.М. Калинська,  
О.І. Ковзун

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

**Резюме. Мета** роботи — дослідити вплив інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (НЗКТГ2) — дапагліфлозину (ДФ) на активність ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) у центрах регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС), а також рівень кортикостероїдів та активність АПФ у сироватці крові щурів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Матеріал і методи.** ЦД2 в щурів самців моделювали за допомогою висококалорійної дієти (ВКД) та ін'єкцій низьких доз стрептозотоцину (15 і 25 мг/кг). Суспензію ДФ вводили щурам із ЦД2 *per os* у дозі 1 мг/кг один раз на добу впродовж 8 діб. Активність АПФ в структурах ГГАС (гіпоталамусі, гіпофізі та надниркових залозах) і сироватці крові щурів визначали флуориметричним методом із використанням субстрату Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США). Вміст 11-гідроксикортикостероїдів (11-ОКС) у сироватці крові щурів вимірювали флуориметричним мікрометодом. **Результати.** Показано, що в щурів на ранній стадії розвитку ЦД2 (через 2 тижні після порушення толерантності до глюкози та підвищення рівня базальної глікемії) активність АПФ у структурах ГГАС і в сироватці крові не відрізняється від активності ферменту в контролі. У нейрогіпофізі щурів із двотижневим ЦД2 на відміну від структур ГГАС виявлено суттєве підвищення рівня білкових і пептидних речовин. У сироватці крові щурів із ЦД2 виявлено підвищення рівня 11-ОКС. Введення щурам із ЦД2 ДФ протягом 8 днів призводить до зниження ктивності АПФ та рівня 11-ОКС у сироватці крові. У надниркових залозах цих тварин активність АПФ має тенденцію до зниження.

## Оригінальні дослідження

Дослідження ефекту введення ДГФ у центральних ланках ГГАС виявили значне підвищення активності АПФ в аденогіпофізі щурів із ЦД2. **Висновки.** На ранній стадії розвитку ЦД2 АПФ не приймає участь у порушенні функції ГГАС — змін активності ферменту в гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах не виявлено. Підвищення рівнів білкових і пептидних речовин у нейрогіпофізі щурів на ранній стадії ЦД2 свідчить про посилення біосинтезу нанопептидних гормонів, зокрема окситоцину і вазопресину. Наслідком прямої дії цих гормонів, очевидно, є виявлене нами підвищення секреторної активності надниркової ланки ГГАС, зокрема рівня кортикостероїдів. Зниження активності сироваткового АПФ та рівня кортикостероїдів після 8-денного введення ДГФ щурам із ЦД2 можуть бути важливими чинниками, які забезпечують зниження інсулінорезистентності, формування якої посилює ангіотензинова система, а також сприяють зниженню артеріального тиску, що позитивно впливає на функції нирок та систему кровообігу.

**Ключові слова:** Ангіотензин-перетворюючий фермент, гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна система, дапагліфлозин, кортикостероїди.

Інгібіторам НЗКТГ2 — новому класу цукрознижувальних препаратів притаманний унікальний, незалежний від інсуліну, механізм дії [1, 2]. Окрім покращення контролю глікемії, інгібітори НЗКТГ2 сприяють помірному зниженню маси тіла, артеріального тиску та підвищенню чутливості тканин до інсуліну. Завдяки здатності позитивно впливати на провідні чинники серцево-судинного ризику, а також натрійуретичну дію інгібітори НЗКТГ2 є препаратами вибору у хворих на ЦД2 і серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу [3-5].

Важливу роль у патофізіологічному ремоделюванні тканин та прогресуванні патології органів за умов цукрового діабету (ЦД) відіграють аутокринні/паракринні ефекти локально синтезованого в різних органах і тканинах ангіотензину II [6-8], зокрема в ГГАС, функції якої за ЦД значно порушені [9-11]. Показано, що висока активність компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в системній циркуляції, зокрема, активність АПФ та рівень ангіотензину II, підсилюють два провідних механізми, які лежать в основі розвитку ЦД2 — зростання інсулінорезистентності периферичних тканин і зниження синтезу інсуліну клітинами Лангерганса [12, 13].

**Метою** роботи було дослідити вплив перорального введення інгібітору НЗКТГ2 — ДГФ на активність АПФ у центрах регуляції ГГАС, а також на рівень кортикостероїдів та активність АПФ у сироватці крові щурів із ЦД2.

## Матеріал і методи

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар із початковою масою тіла 120-180 г віком 1,5-2 місяці. Умови утримання та використання тварин в експериментах відповідали біоетичним вимогам «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 18 березня 1986 р.) та «Рекомендаціями Першого національного конгресу з біоетики» (Київ, 20 вересня 2001 р.). Проект дослідження схвалено Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 26-КЕ від 10.04.2019 р.).

ЦД2 моделювали у два етапи [14, 15]. Перший етап: утримання щурів на ВКД (15% жиру, 25% сахарози, 1% жовчних кислот і 59% стандартного раціону) впродовж 6 місяців. Другий етап: щурам, яких утримували на ВКД внутрішньочеревинно вводили стрептозоточин (СТЦ) у дозі 15 та 25 мг/кг маси тіла з інтервалом в один тиждень. Контрольні тварини отримували стандартну дієту віварію та воду *ad libitum*.

Розвиток ЦД2 в щурів контролювали за рівнем глікемії натще та під час проведення тесту толерантності до глюкози. Тварин із порушеною толерантністю до вуглеводів було розподілено на 2 групи: щурів із ЦД2 та щурів із ЦД2, які отримували суспензію ДГФ *per os* у дозі 1 мг/кг маси тіла один раз на добу

впродовж 8 діб. Тварин декапітували під нембуталовим наркозом на 28 тиждень навантаження ВКД, через 2 тижні після констатації підвищення рівня глікемії натще та порушення толерантності до глюкози.

Активність АПФ у гомогенатах гіпоталамуса, аденогіпофіза та надниркових залоз визначали флуориметричним методом із використанням субстрату Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США) [16]. Активність ферменту виражали в нмоль His-Leu, який відщепився за 1 хв інкубації в розрахунку на 1 мг білка та 0,1 г тканини. Активність АПФ у сироватці крові визначали за методом Павліхіної Л.В. [17]. Концентрацію 11-ОКС у сироватці крові щурів визначали із застосуванням флуориметричного методу De Moore в модифікації Ю.Г. Балашова [18]. Рівень глюкози в крові, яку забирали з хвостової вени щурів, визначали глюкозооксидазним методом за допомогою глюкометра «Accu-Chek Active» (Німеччина). Вміст білка визначали за Лоурі [19].

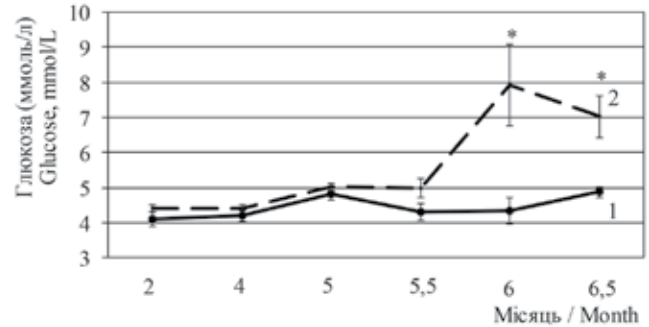
Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

## Результати та обговорення

За умов обраної експериментальної моделі ЦД2 було встановлено, що застосування ВКД впродовж 6 місяців спричиняло збільшення приросту маси тіла щурів-самців на 56,39% (від  $70,4 \pm 10,0\%$  у контрольній групі щурів до  $110,10 \pm 6,98\%$  у групі щурів із ЦД2,  $p < 0,01$ ) за рахунок маси вісцерального жиру.

Водночас відбувалось поступове зростання рівня глюкози в крові тварин. У щурів, що утримувались на ВКД, на шостий місяць експерименту було зафіксовано підвищення рівня базальної глікемії (рис. 1), а також порушення толерантності до глюкози із суттєвим збільшенням амплітуди глікемічної кривої з показниками  $14,7 \pm 1,93$  ммоль/л (при амплітуді контролю  $5,70 \pm 0,18$  ммоль/л).

Результати досліджень показали, що активність АПФ у гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах щурів на ранній стадії розвитку ЦД2, який індукували довготривалим навантаженням ВКД та введенням низьких доз стрептозотоцину, порівняно з контрольною групою тварин суттєво не змінюється (рис. 2).

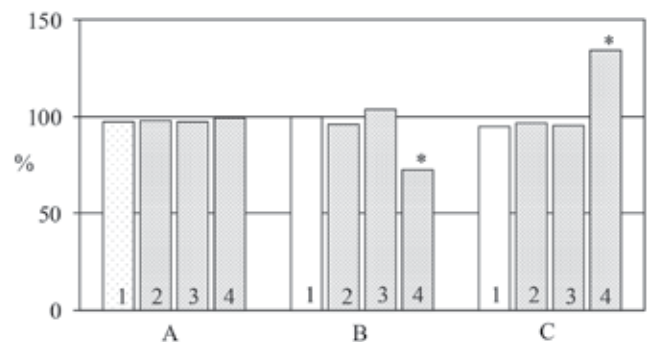


**Рис. 1.** Вміст глюкози в крові інтактних щурів (контроль) та щурів із ЦД2, який індукували навантаженням ВКД протягом 6 місяців та введенням низьких доз стрептозотоцину ( $n=8-10$ ).

Примітка: 1 — контроль, 2 — ЦД2; \* — вірогідна різниця порівняно з групою 1 ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 1.** Blood glucose content in intact rats (control) and rats with type 2 diabetes mellitus, which was induced by loading of HCD for 6 months and the administration of low doses of Streptozotocin ( $n=8-10$ ).

Note: 1 — control, 2 — type 2 diabetes mellitus; \* — significant difference compared with the group 1 ( $p < 0.05$ ).



**Рис. 2.** Активність АПФ та вміст білків у гіпоталамусі, гіпофізі та надниркових залозах щурів із ЦД2 порівняно з контролем, прийнятим за 100% ( $n=6-8$ ).

Примітка: А — активність АПФ у розрахунку на тканину, В — активність АПФ у розрахунку на білок, С — вміст білків; 1 — гіпоталамус, 2 — аденогіпофіз, 3 — надниркові залози, 4 — нейрогіпофіз; \* — вірогідна різниця порівняно з контролем, прийнятим за 100% ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 2.** Angiotensin-converting enzyme activity and protein content in the hypothalamus, pituitary gland and adrenal glands of rats with type 2 diabetes mellitus deviations from control taken for 100% ( $n=6-8$ ).

Note: A — ACE activity per tissue, B — ACE activity per protein, C — protein content; 1 — hypothalamus, 2 — adenohypophysis, 3 — adrenal glands, 4 — neurohypophysis; \* — significant difference compared with the control taken for 100% ( $p < 0.05$ ).

У сироватці крові щурів з експериментальним ЦД2 змін активності АПФ порівняно з контрольними тваринами також не виявлено ( $7,04 \pm 0,17$  нмоль гіс-лей/мл проти  $6,96 \pm 0,32$  нмоль гіс-лей/мл,  $p > 0,5$ ).

## Оригінальні дослідження

Відсутність змін активності АПФ у структурах ГГАС встановлено при розрахунку активності ферменту на 0,1 г тканини та на 1 мг білків. Згідно з одержаними даними, вміст білків у гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах щурів із ЦД2 також не змінюється (рис. 2).

Дослідження ефекту ДГФ показало, що введення препарату щурам із ЦД2 протягом 8 днів не спричиняє суттєвих змін активності АПФ у гіпоталамусі. Значні зміни активності АПФ виявлені в аденогіпофізі – підвищення активності ферменту спостерігається в розрахунку на 0,1 г тканини й на 1 мг білка (рис. 3).

На відміну від цього, у надниркових залозах щурів із ЦД2, яким вводили ДГФ, активність АПФ має тенденцію до зниження порівняно з групою щурів із ЦД2 ( $0,25 \pm 0,01$  нмоль гіс-лей/мг білка проти  $0,28 \pm 0,01$  нмоль гіс-лей/мг білка,  $0,1 > p > 0,05$ ) (рис. 3). У сироватці крові щурів із ЦД2 виявлено вірогідне зниження активності АПФ після введення ДГФ протягом 8 днів (із  $7,04 \pm 0,17$  нмоль гіс-лей/мл до  $6,39 \pm 0,18$  нмоль гіс-лей/мл,  $p < 0,05$ ).

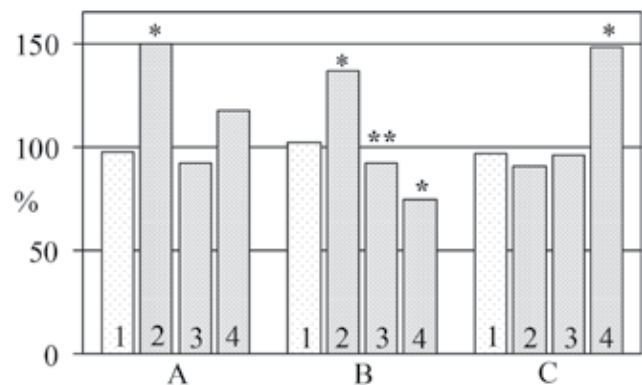
На ранній стадії розвитку ЦД2 в нейрогіпофізі щурів, на відміну від структур ГГАС, виявлено суттєве підвищення рівня білків і пептидів (рис. 2). У зв'язку з цим, активність АПФ у нейрогіпофізі в розрахунку на білок виявилася зниженою. Згідно одержаних

даних, введення ДГФ протягом 8 днів не впливає на рівень білків та активність АПФ в нейрогіпофізі щурів із ЦД2. Так, порівняно з контрольною групою тварин рівень білків у нейрогіпофізі залишається підвищеним, а активність АПФ у розрахунку на білок знижена (рис. 3).

Відомо, що в нейрогіпофізі накопичуються пептидні нейрогормони, зокрема вазопресин і окситоцин, які утворюються в ядрах гіпоталамусу і надходять у нейрогіпофіз по аксонам нейросекреторних нейронів [20, 21]. Підвищення вмісту білкових і пептидних речовин у нейрогіпофізі щурів із ЦД2, очевидно, пов'язано з посиленням біосинтезу нанопептидних гормонів, зокрема, вазопресину, який здійснює вазоконстрикторну, гіперглікемічну та антидіуретичну дію та стимулює надниркові залози.

Незважаючи на розбіжності щодо морфогістохімічних змін у структурах ГГАС в більшості досліджень виявлені порушення функціональної активності цієї системи за умов розвитку експериментального ЦД [10, 22]. У наших експериментах на ранній стадії розвитку ЦД2 виявлено підвищення рівня 11-ОКС у сироватці крові щурів (із  $572,3 \pm 12,7$  нмоль/л у контролі до  $809,7 \pm 66,8$  нмоль/л у щурів із ЦД2,  $p < 0,01$ ). Водночас введення ДГФ щурам із ЦД2 протягом 8 днів призводить до зниження рівня 11-ОКС у сироватці крові (із  $809,7 \pm 66,8$  нмоль/л до  $579,6 \pm 17,7$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ).

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено, що в щурів у ранні строки розвитку ЦД2 активність АПФ у структурах ГГАС і плазмі крові не відрізняється від показника в контрольних щурів. Подібні результати були виявлені нами раніше при дослідженні динаміки змін АПФ за умов розвитку експериментального цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) протягом 4 місяців. Зокрема, у ранній період (до 2 тижнів) розвитку ЦД1 не відмічено змін активності АПФ у надниркових залозах та плазмі крові щурів. Суттєві порушення протеолітичного процесингу ангіотензину II за участю АПФ, а також рецепції цього пептиду спостерігаються в структурах ГГАС, зокрема, надниркових залозах, а також у плазмі крові щурів у пізні періоди розвитку ЦД1 – через 2, 3, і 4 місяці після індукції ЦД [11].



**Рис. 3.** Активність АПФ та вміст білків у гіпоталамусі, гіпофізі та надниркових залозах після 8-денного введення ДГФ щурам із ЦД2 порівняно з контролем, прийнятим за 100% ( $n=6-8$ ).

Примітка: див. примітку до рис. 2.

**Fig. 3.** Angiotensin-converting enzyme activity and protein content in the hypothalamus, pituitary gland and adrenal glands in 8 days after administration of dapagliflozin to rats with type 2 diabetes mellitus deviations from control taken for 100% ( $n=6-8$ ).

Note: see note to fig. 2.

Аналіз проведених нами клінічних досліджень показав, що активність АПФ у сироватці крові хворих на ЦД2 залежить від стадії розвитку ЦД і визначається інсулінемією [23]. Найвища активність ферменту виявлена в чоловіків з інсулінодефіцитом і вона не відрізняється від контролю у хворих на стадії інсулінорезистентності. Результати цих клінічних досліджень та одержані нами в експерименті дані про відсутність змін активності АПФ у структурах ГГАС і крові щурів на ранній стадії ЦД2 узгоджуються з результатами досліджень, які показали, що в осіб без метаболічних порушень інгібітори АПФ не впливають на толерантність до глюкози та показники вуглеводного і ліпідного обміну. Тенденція до підвищення активності сироваткового АПФ була виявлена при метаболічному синдромі в разі зростання ступеня ожиріння. Вищий рівень активності АПФ крові виявлено при гіпертригліцеридемії та підвищенні рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності [24-26].

Поряд із відсутністю змін активності АПФ і рівня білків у структурах ГГАС щурів на ранній стадії ЦД2 в наших дослідженнях виявлено суттєве підвищення рівня білкових і пептидних речовин у нейрогіпофізі щурів із ЦД2. Це очевидно, пов'язано з активацією гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи, зокрема нейросекреторних ядер гіпоталамуса, і, як наслідок, посилення біосинтезу нанопептидних гормонів та підвищення концентрації вазопресину та окситоцину в нейрогіпофізі щурів на ранніх етапах розвитку ЦД2. Активація вазопресин-, кортиколіберин- і окситоцин-синтезуючої системи гіпоталамуса щурів за умов експериментального стрептозотоциніндукованого діабету тривалістю 2 і 5 тижнів показана за даними морфогістохімічних досліджень відповідних структур гіпоталамуса та підтверджена підвищенням концентрації вазопресину, кортиколіберину і кортизону в периферичній крові щурів із ЦД1 [27, 28]. До того ж показано, що для ЦД характерно підвищення рівня мРНК кортикотропін-релізинг гормону в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, яке свідчить про стимуляцію гіпоталамічних ядер і призводить до підвищення рівня вазопресину та окситоцину в нейрогіпофізі [10, 29, 30].

Необхідно підкреслити, що КРФ та інші пептиди, яким притаманна кортикотропін-релізинг активність (вазопресин, окситоцин, ангіотензин II, брадикінін тощо) відіграють різну фізіологічну роль у реакції ГГАС на дію екстремальних факторів та за умов патології [9, 21, 28]. Виявлене в наших експериментах підвищення секреторної активності надниркової ланки ГГАС (зокрема кортикостероїдів) у щурів на ранній стадії ЦД2 може бути наслідком як прямої дії гормонів нейрогіпофіза вазопресину та окситоцину на синтез кортикостероїдів і АКТГ, так і підвищення чутливості надниркових залоз до дії різних кортикотропін-релізинг факторів, зокрема, ангіотензину II. У низці робіт встановлено підвищення рівня кортикостероїдів при нормальному рівні АКТГ [10, 20, 21].

ДГФ — представник нового класу пероральних цукрознижувальних препаратів поряд з основним механізмом дії — селективним інгібуванням основного переносника глюкози — НЗКТГ2 здатний підвищувати чутливість тканин до інсуліну та поліпшувати функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Важливо підкреслити, що НЗКТГ2 селективно експресується в нирках за відсутності експресії в 70 інших тканинах, зокрема печінці, скелетних м'язах, жировій тканині, структурах головного мозку тощо [2, 5]. За нашими даними, введення ДГФ щурам із ЦД2 протягом 8 днів призводить до зниження активності сироваткового АПФ. Тенденція до зниження активності ферменту спостерігається в надниркових залозах. Введення ДГФ призводить також до зниження рівня 11-ОКС у сироватці крові щурів із ЦД2. Реакція центральних структур ГГАС на зниження активності периферичних ланок ангіотензинової системи спостерігається в аденогіпофізі, в якому виявлено підвищення активності АПФ. Це свідчить про активацію локальної ангіотензинової системи в аденогіпофізі та включення ангіотензину II в механізми активації кортикотропної функції, тобто активації реакції аденогіпофіза на зниження рівня кортикостероїдів та активності АПФ у сироватці крові за умов введення ДГФ щурам із ЦД2.

Подібні зміни в різних системах ангіотензину II — зниження активності сироваткового АПФ та підвищення активності

## Оригінальні дослідження

ферменту в локальній гіпофізарній системі, очевидно, пов'язані з існуванням механізму зворотних зв'язків у ГГАС, зокрема, ангіотензин II, АКТГ — кортикостероїди. Важливо також підкреслити, що вміст білків і пептидів у нейрогіпофізі після введення ДГФ тваринам із ЦД2 залишається підвищеним. Це сприяє стимуляції секреції АКТГ, оскільки вазопресин, який надходить і накопичується в нейрогіпофізі, відіграє провідну роль в аденогіпофізарному гормонопоезі [10, 28].

Зниження активності АПФ у сироватці крові щурів із ЦД2 після 8-денного введення ДГФ, а також виявлена тенденція до зниження активності ферменту в надниркових залозах можуть здійснювати виразну дію, гальмуючи продукцію альдостерону як у надниркових залозах, так і на тканинному рівні. Крім того, виразність дії альдостерону знижується також за умов зниження тканинного вмісту натрію при введенні ДГФ, якому притаманна натрійуретична дія.

Відомо, що АПФ є одним із ферментів, які беруть участь у синтезі та реалізації дії біологічно-активних регуляторних пептидів та є мішенню для фармакологічних втручань [6, 9, 31]. Зниження активності сироваткового АПФ та рівня кортикостероїдів у щурів із ЦД2 після 8-денного введення ДГФ можуть бути важливими чинниками, які забезпечують зниження інсулінорезистентності (формування якої за допомогою різних механізмів посилює ангіотензинова система) і артеріального тиску, що позитивно впливає на функції нирок та систему кровообігу.

## Висновки

- Показано, що в щурів на ранній стадії розвитку ЦД2 (2 тижні після підвищення рівня глікемії натще і порушення толерантності до глюкози) активність АПФ у структурах ГГАС — гіпоталамусі, аденогіпофізі та надниркових залозах не відрізняється від активності ферменту в контрольних щурів. Не виявлено змін активності АПФ у сироватці крові щурів із ЦД2.
- На відміну від структур ГГАС у нейрогіпофізі щурів на ранній стадії розвитку ЦД2 виявлено суттєве підвищення рівня білкових і пептидних речовин.
- У сироватці крові щурів із двотижневим ЦД2 встановлено підвищення рівня 11-ОКС.
- Після введення ДГФ (1 мг/кг) щурам із двотижневим ЦД2 протягом 8 днів спостерігається зниження активності сироваткового АПФ та тенденція до зниження активності ферменту в надниркових залозах.
- Введення ДГФ у дозі 1 мг/кг щурам із ЦД2 протягом 8 днів призводить до зниження рівня 11-ОКС у сироватці крові.
- Дослідження ефекту введення ДГФ у центральних ланках ГГАС щурів із ЦД2 виявили значне підвищення активності АПФ в аденогіпофізі.

## Список використаної літератури

- Washburn WN. Evolution of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors as anti-diabetic agents. *Expert Opin Ther Pat.* 2009 Nov;19(11):1485-99. doi: 10.1517/13543770903337828.
- Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves  $\beta$ -cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):1927-32. doi: 10.1210/jc.2017-02166.
- Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs.* 2014 Dec;74(18):2191-209. doi: 10.1007/s40265-014-0324-3.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015 Jan;75(1):33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y.
- Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2015 Sep;12(5):352-8. doi: 10.1177/1479164115585298.
- Hooper NM. Angiotensin converting enzyme: implications from molecular biology for its physiological functions. *Int J Biochem.* 1991;23(7-8):641-7. doi: 10.1016/0020-711x(91)90032-i.
- Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl.* 1997 Dec;63: S107-10.
- Елисеєва ЮЕ. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. *Вопросы медицинской химии.* 2001;47(1):43-54 (Elisseeva YuE. Angiotensin-converting enzyme, its physiological role. *Vopr Med Khim.* 2001 Jan-Feb;47(1):43-54. Russian).
- Калинська ЛМ. Роль ангиотензинів у нейроендокринній регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у нормі та патології. *Ендокринологія.* 2000; 5(2):228-40 (Kalynska LM. The role of angiotensins in neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in normal and pathology. *Endokrynologia.* 2000;5(2):228-40. Ukrainian).
- Мазуринка НК. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии.* 2007;53(2):29-34 (Mazurina NK. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis disorders in diabetes. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2007 Apr 15;53(2):29-34. Russian). doi: 10.14341/probl200753229-34.
- Калинська ЛМ, Єфімов АС. Динаміка компонентів ангіотензинової і калікреїн-кінінової систем та їх взаємодія в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи за умов розвитку стрептозотоцинового діабету. *Ендокринологія.* 2011;16(1):67-75 (Kalynska LM, Yefimov AS. Dynamics of components of angiotensin and kallikrein-kinin systems and their interaction in the structures of hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis under development of streptozotocin-induced diabetes. *Endokrynologia.* 2011;16(1):67-75. Ukrainian).

12. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest.* 1994 Dec;94(6):2295-300. doi: 10.1172/JCI117593.
13. Nicola W, Sidhom G, El Khyat Z, Ibrahim S, Salah A, El Sayed A. Plasma angiotensin II, renin activity and serum angiotensin-converting enzyme activity in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy. *Endocr J.* 2001 Feb;48(1):25-31. doi: 10.1507/endocrj.48.25.
14. Lin S, Yang J, Wu G, Liu M, Luan X, Lv Q et al. Preventive effect of taurine on experimental type II diabetic nephropathy. *J Biomed Sci.* doi:10.1111/j.1471-4159.1972.tb01298.x.
15. Mansor LS, Gonzalez ER, Cole MA, Tyler DJ, Beeson JH, Clarke K, et al. Cardiac metabolism in a new rat model of type 2 diabetes using high-fat diet with low dose streptozotocin. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Sep 24;12:136. doi: 10.1186/1475-2840-12-136.
16. Yang HY, Neff NH. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain. *J Neurochem.* 1972 Oct;19(10):2443-50. doi:10.1111/j.1471-4159.1972.tb01298.x.
17. Павлихина ЛВ, Елисеєва ЮЕ, Поздnev ВФ, Орехович ВН. Определение активности карбоксикапепсина в сыворотке крови человека. *Вопр. мед. химии.* 1975;21(1):54-9 (Pavlikhina LV, Eliseeva IuE, Pozdnev VF, Orekhovich VN. Determination of carboxycathepsin (peptidyl dipeptidase) activity in human blood serum. *Vopr Med Khim.* 1975 Jan-Feb;21(1):54-60. Russian).
18. Балашов ЮГ. Флуориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами. *Физиол. журн. СССР.* 1990;76(2):280-3 (Balashov YuG. Fluorometric micro-method of corticosteroids determination; comparison with other methods. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR.* 1990;76(2):280-3. Russian).
19. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951 Nov;193(1):265-75.
20. Guillon G, Grazzini E, Andrez M, Breton C, Trueba M, Serradeil-LeGal C. Vasopressin: a potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions. *Endocr Res.* 1998 Aug-Nov;24(3-4):703-10. doi:10.3109/07435809809032672.
21. Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, Kitagawa Y, Koshimizu TA, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest.* 2004 Jan;113(2):302-9. doi:10.1172/JCI19656.
22. Шестакова СА, Степанов РП, Григоренко ГА, Федорова НВ, Тишкова ЮН. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Пробл. эндокринологии.* 2006;52(5):37-43 (Shestakova SA, Stepanov RP, Grigorenko GA, Fedorova NV, Tishkovskaya YuN. Antioxidative defense and structural changes in the brain of rats with experimental diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2006;52(5):37-43. Russian).
23. Корпачева-Зинич ОВ, Калинская ЛМ. Активність сироваткового ангіотензин-перетворювального ферменту у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від статі та андрогенного забезпечення. *Укр. терапевт. журнал.* 2009;(1):68-75 (Korpacheva-Zinich OV, Kalynska LM. The activity of serum angiotensin-converting enzyme in patients with type 2 diabetes mellitus depending on gender and androgen supply. *Ukr Therap Zhurn.* 2009;(1):68-75).
24. Galletti F, Strazzullo P, Capaldo B, Carretta R, Fabris F, Ferrara LA, et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens.* 1999 Mar;17(3):439-45. doi: 10.1097/00004872-199917030-00018.
25. Oksa A, Gajdos M, Fedelesová V, Spustová V, Dzürík R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994 Jan;23(1):79-86. doi: 10.1097/00005344-199401000-00010.
26. Kudoh A, Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake. *Hypertension.* 2000 Aug;36(2):239-44. doi: 10.1161/01.hyp.36.2.239.
27. Колесник ЮМ, Орестенко ЮН, Абрамов АВ. Состояние вазопрессин-, окситоцин- и кортиколиберинсинтезирующих структур гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс различного пола. *Проблемы эндокринологии.* 1993;39(1):45-48 (Kolesnik YuM, Orestenko YuN, Abramov AV. Vasopressin, oxytocin, and corticoliberin-synthesizing hypothalamic structures in rats of both sexes with induced diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 1993;39(1):45-48. Russian).
28. Тржецинський СД. Вплив екзогенних нейропептидів на ендокринну функцію підшлункової залози та асоційовані метаболічні процеси в нормі і при цукровому діабеті (експериментальне дослідження) [дисертація]. Запоріжжя: Запорізький медичний університет; 2011. 376 с. (Trzhecynsky SD. Influence of exogenous neuropeptides on endocrine function of the pancreas and associated metabolic processes in normal and in diabetes mellitus (experimental study) [dissertation]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia Medical University; 2011. 376 p. Ukrainian).
29. Chan O, Chan S, Inouye K, Vranic M, Matthews SG. Molecular regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in streptozotocin-induced diabetes: effects of insulin treatment. *Endocrinology.* 2001 Nov;142(11):4872-9. doi: 10.1210/endo.142.11.8474.
30. Chan O, Inouye K, Akirav E, Park E, Riddell MC, Vranic M, Matthews SG. Insulin alone increases hypothalamo-pituitary-adrenal activity, and diabetes lowers peak stress responses. *Endocrinology.* 2005 Mar;146(3):1382-90. doi: 10.1210/en.2004-0607. Epub 2004 Nov 24.
31. Коваленко ВН, Талаєва ТВ, Братусь ВВ. Серцево-судинні захворювання і ренин-ангіотензинова система. К.: Моріон. 2013. 232 с. (Kovalenko VN, Talayeva TV, Bratus VV. Cardiovascular diseases and renin-angiotensin system. K.: Morion. 2013. 232 p.).

## The effect of dapagliflozin on the activity of angiotensin-converting enzyme in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and the function of the adrenal cortex in rats with type 2 diabetes

L.M. Kalynska, O.I. Kovzun

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

**Abstract. The aim** of the study was to investigate the effect of the Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor dapagliflozin on the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) in the centers regulating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system (HPAS), as well as the level of corticosteroids and ACE activity in the serum of rats with type 2 diabetes (T2D). **Material and methods.** T2D was modeled using a high-calorie diet and injections of low doses of streptozotocin (15 and 25 mg/kg) in intact male rats. A suspension of dapagliflozin (DGF) was administered to rats with T2D per os at a dose of 1 mg/kg once a day for 8 days. ACE activity in the hypothalamus, adenohypophysis, adrenal glands, and serum of rats was determined by a fluorimetric method using Benzoyl-Gly-His-Leu as a substrate («Sigma», USA). The content of 11-hydroxycorticosteroids (11-OHCS) in the serum of rats was measured using a fluorimetric micromethod. **Results.** It was shown that in rats at the early stage of T2D (2 weeks after finding impaired glucose tolerance and increased basal glycemia level) ACE activity in the structures of HPAS — the hypothalamus, adenohypophysis, adrenal glands and serum does not differ from the enzyme activity in control. A significant increase in the level of protein and peptide

## Оригінальні дослідження

substances was revealed in the neurohypophysis of rats with two-week T2D in contrast to the structures of HPAS. Elevated level of 11-OHCS was detected in the serum of rats with T2D. According to the obtained data, multiple administration of DGF to diabetic rats for 8 days leads to a decrease in ACE activity and the level of 11-OHCS in the serum of animals with T2D. In the adrenal glands of these animals, ACE activity tends to decrease. Studies of the effect of the administration of DGF in the central links of HPAS revealed a significant increase in ACE activity in the adenohypophysis of rats with T2D. **Conclusions.** At an early stage of T2D development, ACE is not involved in HPAS dysfunction, — changes in enzyme activity in the hypothalamus, adenohypophysis, adrenal glands were not detected. Increased level of protein and peptide substances in the neurohypophysis of rats with T2D at the early stages indicates increased biosynthesis of neuropeptide hormones, in particular oxytocin and vasopressin. The consequence of the direct action of which is obviously an increase in the secretory activity of the adrenal segment in HPAS, namely the level of corticosteroids, found in our experiments. Decreased activity of circulating form of serum ACE and corticosteroid level in rats with diabetes after 8 days of administration of the SGLT2 inhibitor, dapagliflozin, may be the important factors which provide a decrease in insulin resistance, the formation of which is enhanced by the angiotensin system, and also provide a decrease in arterial blood pressure, that positively affect the function of the kidneys and the circulatory system.

**Keywords:** Angiotensin-converting enzyme, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, dapagliflozin, corticosteroids.

## Влияние дапаглифлозина на активность ангиотензин-превращающего фермента в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и функцию коры надпочечников крыс с сахарным диабетом 2-го типа

Л.Н. Калининская, Е.И. Ковзун

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

**Резюме.** Цель работы — исследовать влияние ингибитора натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 (НЗКТГ2) — дапаглифлозина на активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в центрах регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС), а также уровень кортикостероидов и активность АПФ в сыворотке крови крыс с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). **Материал и методы.** СД2 моделировали с помощью высококалорийной диеты и инъекций низких доз стрептозотоцина (15 и 25 мг/кг) у интактных крыс самцов. Суспензию дапаглифлозина (ДФГ) вводили крысам с СД2 *per os* в дозе 1 мг/кг один раз в сутки в течение 8 суток. Активность АПФ в гипоталамусе, гипофизе, надпочечных железах и сыворотке крови крыс определяли с помощью флюориметрического ме-

тода, используя как субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США). Содержание 11-гидроксикортикостероидов (11-ОКС) в сыворотке крови крыс устанавливали с помощью флюориметрического микрометода. **Результаты.** Показано, что у крыс на ранней стадии развития СД 2 (через 2 недели после констатации нарушения толерантности к глюкозе и повышения уровня базальной гликемии) активность АПФ в структурах ГГАС — гипоталамусе, аденогипофизе, надпочечниках и сыворотке крови не отличается от активности фермента в контроле. В нейрогипофизе крыс с двухнедельным СД2 в отличие от структур ГГАС выявлено существенное повышение уровня белковых и пептидных веществ. В сыворотке крови крыс с СД2 выявлено повышение уровня 11-ОКС. Введение ДФГ на протяжении 8 дней приводит к снижению активности АПФ и уровня 11-ОКС в сыворотке крови крыс с СД2. В надпочечниках этих животных установлена тенденция к снижению активности АПФ. Исследования эффекта введения ДФГ в центральных звеньях ГГАС показали значительное повышение активности АПФ в аденогипофизе крыс с СД2. **Выводы.** На ранней стадии развития СД2 АПФ не принимает участие в процессах нарушения функции ГГАС — изменений активности фермента в гипоталамусе, аденогипофизе и надпочечниках не выявлено. Повышение уровня белковых и пептидных веществ в нейрогипофизе крыс на ранней стадии СД2 свидетельствует об усилении биосинтеза нанопептидных гормонов, в частности окситоцина и вазопрессина. Следствием прямого действия этих гормонов, очевидно, является установленное нами повышение секреторной активности надпочечникового звена ГГАС, в частности уровня кортикостероидов. Снижение активности сывороточного АПФ и снижение уровня кортикостероидов после 8-дневного введения ингибитора ДФГ крысам с СД2 могут быть важными факторами, которые обеспечивают снижение инсулинорезистентности, формирование которой усиливает ангиотензиновая система, а также способствуют снижению артериального давления, что оказывает позитивное влияние на функции почек и систему кровообращения.

**Ключевые слова:** ангиотензин-превращающий фермент, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, дапаглифлозин, кортикостероиды.

**Для цитирования:** Калининская ЛМ, Ковзун ОI. Влияние дапаглифлозина на активность ангиотензин-превращающего фермента в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы та функцию коры надпочечников крыс с сахарным диабетом 2-го типа. Эндокринология. 2021;26(4):357-365. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.357.

**Адреса для листування:** Калининская Людмила Николаевна, Liudmylakalynska@gmail.com ДУ «Институт эндокринологии та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Калининская Людмила Николаевна, д-р біол. наук, старш. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-6689-0507; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0001-8164-7671.

**Особистий внесок:** Калинська Л.М. — аналіз літературних джерел, проведення біохімічних досліджень, аналіз результатів і написання тексту; Ковзун О.І. — ідея роботи й консультація під час редагування 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 11.11.2021 р.; перероблена 08.12.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

**For citation:** Kalynska LM, Kovzun OI. The effect of dapagliflozin on the activity of angiotensin-converting enzyme in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and the function of the adrenal cortex in rats with type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2021;26(4):357-365. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.357.

**Correspondence address:** Kalynska Liudmyla Mykolaivna, Liudmylakalynska@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:** Kalynska Liudmyla Mykolaivna, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID; 0000-0002-6689-0507; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Deputy Director of the Institute of Scientific Affairs, ORCID; 0000-0001-8164-7671.

**Personal contribution:** Kalynska LM. — analysis of literary sources and text writing; Kovzun OI. — idea of work and consultation when editing an article.

**Funding:** the article was prepared within the budgeted 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 11 November 2021; revised 08 December 2021; accepted for publication 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитування:** Калинская ЛН, Ковзун ЕИ. Влияние дапаглифлозина на активность ангиотензин-превращающего фермента в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и функцию коры надпочечниковых желез у крыс с сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология*. 2021;26(4):357-365. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.357.

**Адрес для переписки:** Калинская Людмила Николаевна, Liudmylakalynska@gmail.com ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Калинская Людмила Николаевна, д-р биол. наук, старш. науч. сотруд., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0002-6689-0507; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, проф., чл.-кор. НАМН Украины, заместитель директора Института по научным вопросам, ORCID: 0000-0001-8164-7671.

**Личный вклад:** Калинская Л.Н. — анализ литературных источников, проведение биохимических исследований, анализ результатов и написание текста; Ковзун Е.И. — идея статьи и консультация при редактировании 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 11.11.2021 р.; переработана 08.12.2021 р.; принята в печать 15.12.2021 р.; напечатана 28.12.2021 р.

# Автоімунні захворювання щитоподібної залози та основні маркери їх патогенезу і діагностики

Т.Ф. Захарченко,  
В.І. Кравченко

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

**Резюме.** Огляд присвячено оцінці основних гуморальних факторів у патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ) та можливості їх використання при діагностиці та складанні прогнозу. Показано, що клінічно різні тиреоїдит Хашимото (ТХ), хвороба Грейвса (ХГ) та офтальмопатія Грейвса (ОГ) тісно пов'язані патофізіологічно і мають подібні імуноопосередковані механізми — продукцію автоантитіл до тиреоїдних антигенів і лімфоїдну інфільтрацію тиреоїдної паренхіми. Втрата імунної толерантності до автоантигенів тиреоїдної пероксидази (thyroid peroxidase, TPO), тиреоглобуліну (thyroglobulin, Tg) та рецептору тиреотропного гормону (thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) є основою розвитку АЗЩЗ. Наголошується на ролі прозапальних та протизапальних цитокінів, які продукуються клітинами імунної системи та тиреоцитами. Цитокіни беруть участь в індукторній та ефекторній фазі імунної відповіді та запалення, відіграючи ключову роль у патогенезі АЗЩЗ. Значний вплив на розвиток і прогресування АЗЩЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами, які підтримують автоімунну відповідь, та регуляторними Т-клітинами (regulatory T cells, Treg), які пригнічують автоімунний процес. Недостатність регуляторних В-клітин (regulatory B cells, Breg) та Treg, які виробляють протизапальні цитокіни, порушує імунологічну толерантність і викликає аномальну продукцію прозапальних цитокінів, відіграє певну роль у патогенезі АЗЩЗ. Виявлення імунних клітин та антитиреоїдних антитіл у тканині щитоподібної залози (ЩЗ) та визначення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові можуть дати інформацію про їх участь у патогенезі АЗЩЗ та можуть служити маркерами активності захворювання. Розглянуто діагностичне значення рівня цитокінів, тиреоїдних автоантитіл при ТХ, ХГ і ОГ та їх здатність відображати наявність та активність захворювання.

**Ключові слова:** автоімунні захворювання щитоподібної залози, тиреоїдит Хашимото, хвороба Грейвса, офтальмопатія Грейвса, Th17-лімфоцити, Treg, Breg, прозапальні та протизапальні цитокіни, тиреоїдні автоантитіла.

АЗЩЗ є найбільш поширеним органоспецифічним автоімунним розладом і включає два основні клінічні прояви: ТХ (автоімунний тиреоїдит, хронічний лімфоцитарний тиреоїдит,

зоб Хашимото) і ХГ (дифузний токсичний зоб, Базедова хвороба, гіпертиреоз), клінічними ознаками яких є гіпотиреоз та тиреотоксикоз відповідно [1, 2]. Найпоширеніший позатиреоїдний прояв ХГ — ОГ — складний процес

захворювання, який, як передбачається, виникає внаслідок аутоімунного процесу, що розвивається в ЩЗ та м'яких тканинах орбіти ока.

ХГ і ТХ тісно пов'язані патофізіологічно, хоча і не функціонально, про що свідчить родинна асоціація ХГ і той факт, що ХГ іноді може перерости в ТХ і навпаки. До складності діагностики може призводити наявність різного тиреоїдного стану на різних етапах АЗЩЗ. Більшість форм ТХ зрештою переростають у гіпотиреоз, хоча під час виявлення пацієнти можуть бути еутиреоїдними або навіть гіпертиреоїдними. Класична форма ТХ маніфестує зазвичай після 50 років життя і в більшості випадків зустрічається в жінок. Спостерігається збільшення розміру ЩЖ. На момент встановлення діагнозу 75% пацієнтів знаходяться в стані еутиреозу, у решти пацієнтів спектр порушень функції ЩЗ варіює від субклінічного гіпотиреозу (підвищення рівня тиреотропного гормону (thyroid-stimulating hormone, TSH) при нормальних рівнях тиреоїдних гормонів) до явного гіпотиреозу. Хашітоксикоз — варіант, який має клінічну картину ХГ і патогістологічні ознаки ТХ. Від самого початку розвивається фаза гіпертиреозу, яка практично не відрізняється від ХГ і присутністю тиреоїдстимулювальних антитіл. Однак гіпертиреоз, як правило, транзиторний і переходить у незворотний гіпотиреоз [3].

На схильність до ХГ, ТХ і, як не дивно, до інших аутоімунних захворювань (АІЗ) у значній мірі впливає поліморфізм імуномодулювальних генів. Високий ризик несуть гени схильності до АЗЩЗ, які класифікуються або як тиреоїдної специфічності (Tg, TSHR), або як імуномодулювальні (FOXP3, CD25, CD40, CTLA-4, HLA) з HLA-DR3. Гени схильності до АЗЩЗ — (Forkhead box protein 3) і CD25 ( $\alpha$ -субодиниці рецептора ІЛ-2) відіграють вирішальну роль у створенні периферичної толерантності, тоді як CD40, CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), а також гени лейкоцитарних антигенів людини (human leukocyte antigen, HLA) є ключовими для активації Т-лімфоцитів і презентації антигена [2].

Патогенез ТХ і ХГ розвивається багато в чому за схожими імунологічними механізмами, зокрема, супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією ЩЗ і продукцією широкого спектра цитокінів. Разом із тим клінічні

прояви цих патологій свідчать про реалізацію специфічних механізмів автореактивних процесів. Відмінності в експресії фенотипу ТХ та ХГ зумовлюються різним типом імунної відповіді, що спостерігається при цих двох клінічно протилежних тиреоїдних захворюваннях. Клінічний прояв аутоімунного фенотипу в напрямку до ТХ або ХГ значною мірою залежить від балансу імунної відповіді, індукованої клітинами Т-хелперами (T helper cells, Th) і антигенпрезентувальними клітинами (antigen-presenting cells, APCs), та цитокінового профілю, який домінує в цей момент у паренхімі ЩЗ.

Водночас, той факт, що ці два функціонально протилежні стани можуть розвиватися в однієї людини в різні періоди, говорить про те, що баланс Th1/Th2 і пов'язаний із цим цитокіновий профіль є динамічним процесом, який розвивається під впливом зовнішніх факторів, що діють у місцевому середовищі ЩЗ [4]. Дослідження клітинних механізмів, що беруть участь у патогенезі АЗЩЗ, зосереджує увагу на ролі нещодавно охарактеризованих субпопуляцій Т-клітин — Т регуляторних та Th17 лімфоцитів, а також В лімфоцитів, їх цитокінів і APCs [5].

Цей огляд має на меті узагальнити сучасні дані та досягнення у визначенні основних маркерів патогенезу, можливостей їх використання в діагностиці, прогнозуванні та терапії АЗЩЗ.

#### **Діагностичне та прогностичне значення цитокінів при АЗЩЗ**

У патогенезі АЗЩЗ в індуктивній та ефекторній фазі імунної відповіді та запалення ключову роль відіграють цитокіни. Цитокіни — білки, що регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії, визначають виживаність клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах і у відповідь на патологічні впливи.

Розрізняють профіль цитокінів: інтерлейкіни (interleukins, ІЛ), які зі свого боку поділяються на прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18 та ін.) і протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-14 та ін.); інтерферони (interferon, ІФН): ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\beta$  та ІФН- $\gamma$  — із вираженою

## Огляди

протівірусною дією; фактори некрозу пухлини (tumor necrosis factor, TNF): TNF- $\alpha$  і TNF- $\beta$  – цитокіни з цитотоксичною дією; регуляторні цитокіни (IL-10, трансформуючий фактор росту  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )); хемокіни (IL-8 та IL-16) – хемотрактанти для лейкоцитів; ростові фактори (TGF- $\beta$ , інсуліноподібний фактор росту 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) та IL-14) і деякі інші, проапоптозичні та антиапоптозичні.

Під впливом антигенного стимулу макрофагів CD4<sup>+</sup> Т-клітини, що продукують цитокіни, можуть розділятися або на Th1, які беруть участь у клітинній відповіді (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ ), або на субпопуляції Th2, які виділяють цитокіни, пов'язані з гуморальною відповіддю (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 та IL-13), або на Th17, що продукують IL-17, IL-21, IL-22 та ін. Імунні Th3 (Treg) виробляють головним чином TGF- $\beta$  і відіграють важливу роль у захисті від виникнення АІЗ.

Визначення концентрації цитокінів у периферичній крові може дати інформацію про функціональну активність різних типів імуніцитів або епітеліальних клітин, тяжкості аутоімунного запалення, перехід його на системний рівень і прогноз захворювання.

Цитокіни беруть участь у патогенезі АЗЩЗ, функціонуючи як в імунній системі, так і безпосередньо орієнтовані на тиреоїдні фолікулярні клітини. І клітини запалення, і фолікулярні клітини ЩЗ продукують численні цитокіни: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  [4]. Причому тиреоцити можуть бути джерелом опозитних цитокінів і активно взаємодіяти з інтратиреоїдними Т-лімфоцитами [6].

Диференціація CD4<sup>+</sup> клітин у специфічних умовах імунних медіаторів (наприклад, цитокінів і хемокінів) призводить до утворення різних субпопуляцій Т-клітин. Змішана схема вироблення цитокінів Т-клітинами вказує на те, що обидві субпопуляції Т-хелперів (Th1 і Th2) беруть участь у всіх типах АЗЩЗ. Декілька В- і Т-клітинних шляхів активації через АРС, особливо дендритних клітин, та продукцію цитокінів призводять до специфічної диференціації Th17 і Treg клітин, які також відіграють істотну роль у патогенезі АЗЩЗ [5]. Знижений вміст Treg може бути залучений до

ХГ, тоді як збільшення Th17 лімфоцитів може відігравати важливішу роль у патогенезі ОГ і ТХ [7].

На сьогодні IFN- $\gamma$  (здебільшого продукується Т-лімфоцитами, натуральними кілерними клітинами (natural killer cells, NK cells), ендотеліоцитами та іншими клітинами) розглядається багатьма авторами як основний цитокін, який бере участь у патогенезі АЗЩЗ. Виявлений підвищений інтратиреоїдний рівень IFN- $\gamma$  запропоновано використовувати як маркер-предиктор перебігу ТХ. У хворих на ХГ вірогідне підвищення рівнів IFN- $\gamma$  і IL-4 дає можливість використовувати ці маркери для діагностики і прогнозу перебігу захворювання [8, 6].

До патогенезу АІЗ (ТХ, ХГ, ОГ, діабет 1-го типу та хвороба Аддісона) причетний хемокіновий рецептор тип 3 сімейства СХС (chemokine receptor type 3, CXCR3) та його ліганди CXCL9, CXCL10 і CXCL11, які є IFN- $\gamma$ -залежними прозапальними хемокінами. У всіх вищезгаданих АІЗ показано високий рівень циркуляції хемокінів, особливо в ранні фази аутоімунної відповіді. Фолікулярні клітини ЩЗ, ретроорбітальні клітини (фібробласти, преадипоцити та міобласти),  $\beta$ -клітини островців Лангерганса і клітини надниркових залоз відповідають на стимуляцію IFN- $\gamma$  продукуванням великої кількості цих хемокінів, що послідовно стимулює вивільнення Th1 хемокінів, посилює цикл зворотного зв'язку, ініціює та продовжує аутоімунний процес. При ХГ і ОГ високий рівень стимулювальних хемокінів IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  пов'язаний з «активною фазою» захворювання [1, 9]. З патогенезом АЗЩЗ пов'язана внутрішньотиреоїдна продукція IL-14 (ростовий фактор В-клітин) та IL-16 (хемокін). Фолікулярні тиреоїдні клітини проявляють здатність експресувати IL-14 та IL-16 мРНК [10].

Важливу роль в імунній відповіді багатьох захворювань відіграє хемокін IL-8, який продукується моноцитами/макрофагами, Т клітинами, поліморфноядерними нейтрофілами, НК-клітинами та ін. IL-8, у першу чергу, активує нейтрофіли та інші гранулоцитарні лейкоцити та моноцити, викликаючи їх хемотаксис у вогнище запалення. IL-8 є потужним прозапальним цитокіном, пов'язаним з АЗЩЗ, і може підвищити ступінь інфільтрації

лімфоцитів всередині ЩЗ. У всіх пацієнтів із ХГ, ОГ і ТХ показано підвищений вміст ІЛ-8 у сироватці крові [11]. Рівень експресії ІЛ-8 був пов'язаний із розвитком ХГ, а частота одонуклеотидного поліморфізму С-алелей rs2227306 значно вища у хворих на ХГ та ОГ порівняно зі здоровими особами [12].

В останні роки продемонстровано, що ІЛ-1 $\beta$  (здебільшого продукується моноцитами/макрофагами, НК-клітинами, В-лімфоцитами, поліморфноядерними нейтрофілами, дендритними та ендотеліальними клітинами, фібробластами тощо) є не тільки важливим патогенетичним чинником ТХ, а й одночасно специфічним маркером для діагностики цього захворювання. Крім того, виявлено істотні відмінності в інтратиреоїдному вмісті мРНК ІЛ-1 $\beta$  при ТХ порівняно з ХГ, що може розглядатися в якості додаткового діагностичного критерію при АЗЩЗ [13]. При ХГ ІЛ-1 $\beta$  стимулює вироблення гіалуронової кислоти в епітеліальних клітинах ЩЗ та фібробластах, тим самим сприяючи розвитку зоба. При ОГ патогенна дія цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ ) посилює запалення та проліферацію фібробластів, що призводить до накопичення в тканинах орбіти глікозаміногліканів [14].

ІЛ-2, який продукується субпопуляцією Th1, Т-цитотоксичними лімфоцитами (Т-cytotoxic lymphocytes, Тс) і НК-клітинами, грає одну з найважливіших ролей у патогенезі АЗЩЗ, впливаючи на Th1/Th2-клітинний баланс і на субпопуляцію Treg. Він чинить прямий і опосередкований вплив на інтратиреоїдну субпопуляцію Th і на цитотоксичні реакції клітин у тиреоїдному епітелії. Виявлено сильний позитивний зв'язок між сироватковими рівнями розчинного рецептора ІЛ-2 (sIL-2R), ІЛ-12 і ІЛ-18 та їх підвищенням у гіпертиреоїдну стадію ХГ, що свідчить про важливу роль Th1-відповіді в патогенезі захворювання [15].

У нелікованих пацієнтів із ХГ та ТХ було показано підвищення концентрації ІЛ-21 (гомолог ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-15) у сироватці крові, який в основному продукується активованими Th17-клітинами. У периферичній крові пацієнтів із ТХ значно збільшився рівень ІЛ-21(+) CD3(+)CD8(+) Т-клітин порівняно зі здоровими добровольцями. Експресія мРНК ІЛ-21 у мононуклеарах периферичної крові пацієнтів із ХГ та ТХ різко зростає і спостерігається помітне

збільшення мРНК ІЛ-21 та ІЛ-21R у тиреоїдній тканині пацієнтів із ТХ [16].

ІЛ-6 синтезується активованими макрофагами і Т-клітинами та стимулює імунну відповідь. ІЛ-6 має важливе значення для диференціації Th17-клітин, оскільки він інгібує TGF- $\beta$ -індукований розвиток Treg та відіграє значну роль у модуляції співвідношення Th17/Treg [17]. Наявність прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 і ІЛ-21, може призвести до диференціації Th17-клітин і підвищення експресії рецептора ІЛ-23R, що може бути використано для ідентифікації цієї субпопуляції клітин [18].

Для розвитку Th17 необхідний специфічний фактор транскрипції — ретиноїдний орфанний рецептор  $\gamma$ t (retinoid-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t), який бере участь у патогенезі АІЗ. Дослідження значення осі ІЛ-23/ІЛ-17 у пацієнтів із ХГ показало, що експресія ROR $\gamma$ t, рівні мРНК ІЛ-17 та ІЛ-17 були помітно вищими в групі з ХГ порівняно з контрольною групою. Вісь ІЛ-23/ІЛ-17 асоціюється з патогенезом ХГ в її активному терміні та цей ефект не залежить від функції ЩЗ, але може бути пов'язаний з автоімунним процесом [18].

Разом із тим, в іншому дослідженні рівні мРНК ІЛ-17A та IFN- $\gamma$  у мононуклеарах периферичної крові і в тиреоїдній тканині пацієнтів із ХГ суттєво не відрізнялися від контрольних, але збільшувалися в пацієнтів, які страждають на ТХ [19], що потребує подальшого дослідження. У пацієнтів із ТХ виявлено порушення балансу між прозапальними (TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6) цитокінами і протизапальним цитокіном ІЛ-4, що призводить до розвитку гіпертрофічних процесів у ЩЗ. У пацієнтів із вузловим зобом на тлі ТХ виявлено підвищення рівня TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові порівняно з контролем та істотне зниження апоптичної активності лімфоцитів [20].

Значення функції регуляторних Т-клітин CD4<sup>+</sup>, що експресують транскрипційний фактор FOXP3, у розвитку автоімунітету визначається основними пригнічувальними цитокінами TGF- $\beta$  та ІЛ-10, які вони продукують. Цитокін TGF- $\beta$  є ключовим для підтримки імунологічної толерантності через вплив на диференціацію, проліферацію та виживання лімфоцитів та інших імуоцитів [21].

## Огляди

У периферичній крові субпопуляція FOXP3<sup>+</sup>Treg може порушуватися або в кількості, або в її пригнічувальній функції, або в обох показниках одночасно. Субпопуляція Treg клітин людини гетерогенна за фенотипом і функціями, що може пояснювати ці розбіжності. Так, у пацієнтів з АЗЩЗ і здорових осіб не було виявлено жодних відмінностей у кількості Treg у відсотках від CD4<sup>+</sup>-клітин. Однак Treg були менш здатні пригнічувати проліферацію Т-ефекторних клітин (Th1, Th2, Th17) порівняно зі здоровими особами, що свідчить про їх дисфункціональність і що, можливо, пояснює їх участь в аутоімунитеті. Отже, визначення функції Treg може допомогти в розкритті ролі цих регуляторів у патогенезі та може мати вагомий діагностичний потенціал при АЗЩЗ [22].

Значний вплив на прогресування АЗЩЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами та Treg, що є дуже важливим у розвитку захворювання [23]. У дітей, які страждають на ТХ, спостерігали більш високий рівень Th17<sup>+</sup>Т-клітин і низьке співвідношення Treg/Th17, що свідчить про можливу роль Th17<sup>+</sup>Т-клітин у ініціації та розвитку імунних і запальних процесів у ЩЗ [24]. Більше того, у пацієнтів із ТХ виявлено високий рівень Th-17-асоційованих прозапальних цитокінів у сироватці крові [25]. У дітей із нелікованою ХГ у периферичній крові було виявлено статистично значущу позитивну кореляцію між відсотком Treg FoxP3-клітин та рівнем антитіл до рецептора тиреоїдстимулювального гормону (antibodies to thyroid-stimulating hormone receptor, TR-Ab) і позитивну кореляцію між відсотком Th17 (CD4<sup>+</sup>CD-IL-17) і рівнем TS-Ab (TSHR-stimulating antibodies, TS-Ab), що свідчить про залучення співвідношення Th17/Treg клітин до патогенеза цього захворювання [24].

Для гальмування імунної відповіді при АЗЩЗ Treg виділяють IL-10 та інші регуляторні цитокіни (TGF-β, IFN-γ та IL-35), а також експресують на своїй поверхні рецептор-4, асоційований із цитотоксичними Т-лімфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4). Основний ефект IL-10 полягає в зниженні синтезу цитокінів Th1-клітинами (тобто він володіє протилежною дією до IFN-γ) і в зниженні продукції прозапальних цитокінів макрофагами. Беручи

участь у регуляції продукції Tg-Ab, IL-10 може пригнічувати клітинно-опосередковане пошкодження ЩЗ при ТХ.

Дослідження балансу між клітинами CD4<sup>+</sup>Т, що продукують IL-17 (Th17) та клітинами CD4<sup>+</sup>Т, що продукують IL-10 (Th10) показало, що після стимуляції тиреоїдними антигенами Tg і ТРО у пацієнтів із ТХ підвищувалось співвідношення Th17/Th10, що вказує на зміщення диференціації цих клітин до Th17. До того ж, пацієнти з ТХ виявили вищу, ніж здорові донори, вихідну продукцію IL-6 і TGF-β1, які мають важливе значення для диференціації Th17 та їх збільшення [25, 26].

Нещодавні дослідження визначили специфічну субпопуляцію В-клітин як регуляторну, яка здатна пригнічувати імунну відповідь, включаючи інгібування активації Т-клітин, індукцію Treg, експресію IL-10, IL-35 і TGF-β та взаємодію рецептор-1/ліганд-1 програмованої загибелі клітин (programmed cell death protein-1/ligand-1, PD-1/PD-L1). Breg сприяють підтримці периферичної толерантності та пригніченню імунної реакції на специфічні аутоантигени, головним чином, продукуючи IL-10 і TGF-β [27, 28].

Причиною втрати імунної толерантності та розвитку аутоімунного процесу в ЩЗ у нелікованих пацієнтів із ХГ та ТХ може бути значне зниження Breg лімфоцитів периферичної крові. Утім, при АЗЩЗ кількість та функція Breg і Treg остаточно не з'ясована. Для Breg ще не знайдено точного фенотипу і вони ідентифікуються за здатністю продукувати IL-10. Breg можуть визначатися такими фенотипами, як CD5<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, TIM-1<sup>+</sup>, CD24hiCD38hi та CD27<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>. У пацієнтів із АЗЩЗ субпопуляції клітин IL-10<sup>+</sup>В частіше експресували поверхневі маркери CD25 або Т-клітинного імуноглобуліна і домену-1 мучина (T cell immunoglobulin and mucin domain-1, TIM-1), який необхідний для костимуляції Breg та продукції IL-10 [25].

Існує твердження, що ХГ та ТХ не пов'язані зі зменшенням кількості клітин Breg, що продукують IL-10. До того ж, тиреоїдні антигени власної ЩЗ були здатні індукувати антигенспецифічну продукцію IL-10 у CD19<sup>+</sup>В-клітинах та CD4<sup>+</sup>Т-клітинах серед здорових донорів та пацієнтів з ХГ або ТХ, що свідчить про відсутність порушення у виробленні IL-10, а отже, і порушення імунорегуляторної відповіді [25, 26].

На противагу цьому, інше дослідження виявило в дітей із ХГ або ТХ тенденцію до зменшення кількості Breg, що експресують CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>, які можуть бути відповідальними за імунний дисбаланс [29]. Експериментальне культивування Т-клітин з аутологічними В-лімфоцитами (CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>В-клітини) пацієнтів із ТХ показало знижену здатність останніх пригнічувати проліферацію Т-клітин, а також продукувати TNF та IFN- $\gamma$ , що було пов'язано з нестачею IL-10 [30].

Результати дослідження Breg, що продукують IL-10, у пацієнтів із тиреоїдасоціюваною офтальмопатією встановили, що при стимуляції лігандом CD40L і цитозин-фосфат-гуанозином (cytosine-phosphate-guanosine, CpG) інкубованих моноклеарних клітин периферичної крові цих пацієнтів відбувалось зменшення частоти клітин IL-10<sup>+</sup>В порівняно зі здоровим контролем [31]. У пацієнтів із тиреоїдасоціюваною офтальмопатією функція Breg була порушена, хоча вони мали вищу частоту експресії IL-10, що продукують Breg, та експресію IL-10 у відповідь на стимуляцію TSH, ніж пацієнти без стимуляції TSH і здорові особи. Зроблено висновок, що функціонально неповноцінні Breg можуть бути відповідальними за патогенез тиреоїдасоціюваної офтальмопатії [32].

IL-37, як представник сімейства IL-1, є природним інгібітором імунних і запальних реакцій, який протидіє оксидативному стресу та запаленню. При АЗЩЗ, включаючи ХГ та ТХ, спостерігається підвищення рівня сироваткового IL-37 [33].

TGF- $\beta$ , як головний регулятор імунної відповіді, залучений у розвиток АЗЩЗ і тісно асоціює з їх тяжкістю [28].

#### **Діагностичне та прогностичне значення тиреоїдних аутоантитіл**

Незважаючи на велику кількість гіпотез імунопатогенезу АЗЩЗ, вірогідно встановлено, що початковим етапом розвитку ХГ, ОГ і ТХ є втрата імунологічної толерантності до аутоантигенів ЩЗ, а завершальним — вироблення аутоантитіл до них. Антитиреоїдні антитіла спрямовані проти одного або декількох антигенів ЩЗ. Найбільш клінічно значущими антитиреоїдними антитілами є різні за патологічною роллю антитіла до тиреоїдної

пероксидази (autoantibodies to thyroid peroxidase, TPO-Ab), антитіла до рецептора тиреотропного гормону (autoantibodies to TSH receptor, TR-Ab) та антитіла до тиреоглобуліну (autoantibodies to thyroglobulin, Tg-Ab). Останнім відкриттям є антитіла до натрій йод симпортеру (autoantibodies to sodium-iodide symporter, NIS-Ab), які присутні приблизно у 20% випадків ХГ та 24% випадків ТХ [34].

TR-Ab є клініко-лабораторним маркером ХГ і досліджуються при диференціальній діагностиці синдрому гіпертиреозу. Наявність TR-Ab не характерно для інших причин гіпертиреозу, таких як токсичний вузловий зоб, гранулематозний тиреоїдит або введення екзогенного тироксину. Стимулюючі TR-Ab виявляються у 85-100% пацієнтів із ХГ і можуть служити його діагностичним критерієм. Концентрація TR-Ab відображає активність захворювання [35]. Також TR-Ab не є визначальними для йодіндукованого тиреотоксикозу та ТХ у гіпертиреїдну фазу. TR-Ab — це гетерогенна група аутоантитіл, що взаємодіють із TSHR ЩЗ і поділяються на стимулюючі (TSHR-stimulating antibodies, TS-Ab) та блокуючі (TSHR-blocking antibodies, TB-Ab) антитіла залежно від їх впливу на TSHR. TSAb значно підсилюють функцію ЩЗ, що спричиняє розвиток дифузного зобу і гіпертиреозу. TBAb перешкоджають дії TSH і призводять до атрофії ЩЗ і гіпотиреозу.

У крові одного й того ж пацієнта одночасно можуть бути виявлені обидва варіанти антитіл (TS-Ab і TB-Ab). Вони є безпосередньою причиною ХГ і ТХ, який розвивається пізніше. У 15-20% пацієнтів із ХГ може виникати спонтанний гіпотиреоз внаслідок хронічного тиреоїдиту — ТХ [36]. Причиною виникнення хронічного тиреоїдиту або ТХ після епізоду ХГ може бути розширення імунної відповіді — імунна відповідь на TPO та Tg, які можуть посилити інфільтрацію лімфоцитів і нарешті викликати ТХ [37].

При ХГ втрата імунної толерантності до TSHR та генерація TS-Ab є центральними та специфічними для захворювання подіями в розвитку ХГ. На відміну від процесу, що відбувається в ЩЗ при ХГ, роль TSHR та TS-Ab у патогенезі ОГ значно менш чітко визначена. Особливого значення надається IGF-IR на орбітальних фіброblastах. Докази того, що

## Огляди

ці автоантитіла та TSHR беруть участь безпосередньо чи опосередковано, є значними, але здебільшого непрямыми. TS-Ab можуть бути виявлені в більшості пацієнтів з ОГ, однак ці антитіла також можна виявити в більшості пацієнтів із ХГ та гіпертиреозом, але в яких клінічно значуща ОГ не розвивається [38].

Фермент ТРО грає ключову роль у синтезі тиреоїдних гормонів: він бере участь в утворенні активної молекулярної форми йоду, без якої неможливий біохімічний синтез гормонів ЩЗ – тироксину (thyroxine,  $T_4$ ) і трийодтироніну (triiodothyronine,  $T_3$ ). Поява в крові антитіл до цього ферменту порушує його нормальну функцію, внаслідок чого знижується синтез відповідних гормонів [39].

Проведення комплексного аналізу рівня автоантитіл для диференційної діагностики між ХГ та ТХ показало, що в групі з ХГ позитивні показники для TR-Ab, ТРО-Ab і Tg-Ab склали 83,67%, 75,51% і 48,98% відповідно. У групі ТХ позитивний показник TR-Ab склав 13,64%, а позитивний показник для решти автоантитіл – 86,36%. Подвійний позитивний показник ТРО-Ab і Tg-Ab становив 86,36% у групі ТХ, що значно вище, ніж у групі ХГ – 48,98% [40].

ТРО-Ab – це найпоширеніші тиреоїдні автоантитіла, присутні приблизно в 90% пацієнтів із ТХ, 75% пацієнтів із ХГ і 10-20% пацієнтів із вузловим зобом. Також 10-15% нормальних людей можуть мати високі титри ТРО-Ab. Високий рівень сироваткових ТРО-Ab виявляється при хронічному ТХ в активній фазі. Титр ТРО-Ab у сироватці пацієнтів можна використовувати для оцінки активності захворювання [41].

Більшість ТРО-Ab продукуються В-лімфоцитами, що інфільтрують ЩЗ, із незначним внеском лімфатичних вузлів і кісткового мозку. Титр ТРО-Ab значно корелює з вираженістю інфільтрації тиреоїдної тканини автоактивними лімфоцитами. Tg-Ab і ТРО-Ab відображають дві незалежні автоімунні відповіді до тиреоїдної тканини. Поява Tg-Ab може відображати первинну (вроджену) імунну відповідь, тоді як поява ТРО-Ab може бути відображенням вторинної (набутої) імунної відповіді, тобто її посилення. Відповідно до цієї гіпотези, Tg-Ab повинні виявлятися на початкових стадіях захворювання. Характер перебігу АЗЩЗ робить практично неможливим їх

виявлення на ранніх стадіях. При ТХ час від початку захворювання до встановлення діагнозу становить у середньому не менше 7 років. Тому в пацієнтів із ТХ ТРО-Ab виявляються частіше і в більш високих титрах, ніж Tg-Ab [3].

ТРО-Ab опосередковано можуть спричинити пошкодження клітин ЩЗ шляхом антитіло-залежної цитотоксичності клітин (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) [42]. Утім механізми цього процесу остаточно не з'ясовано. Немає переконливих доказів, що ТРО-Ab за участі активації комплексу сприяють руйнуванню клітин ЩЗ. Діагноз ТХ виставляється при виявленні циркулюючих антитіл до тиреоїдних антигенів (переважно ТРО-Ab і Tg-Ab). Концентрація ТРО-Ab і Tg-Ab в осіб, що мають обидва типи автоантитіл, значно вищі, ніж у тих, у кого виявлено лише один тип автоантитіл [39].

Tg-Ab – імуноглобуліни, спрямовані проти попередника тиреоїдних гормонів. Вони є специфічним маркером АЗЩЗ (ТХ, ХГ і ОГ). При секреції гормонів Tg у незначній кількості потрапляє в кров. За невідомих причин він може ставати автоантигеном, у зв'язку з чим у відповідь організм виробляє до нього антитіла, що викликає запалення ЩЗ. Tg-Ab можуть блокувати Tg, порушуючи при цьому нормальний синтез тиреоїдних гормонів і викликаючи гіпотиреоз, або, навпаки, надмірно стимулювати залозу, викликаючи її гіперфункцію.

Автоімунна реакція є причиною змін із боку тканин ока при тиреотоксичній офтальмопатії. Tg-Ab одночасно взаємодіють із компонентами сполучної тканини ока, очних м'язів і ферментом ацетилхолінестеразою. Tg-Ab виявляють у 40-70% пацієнтів із хронічним ТХ, у 70% пацієнтів із гіпотиреозом, у 40% пацієнтів із ХГ і у невеликої кількості пацієнтів з іншими автоімунними патологіями – перніціозна анемія, автоімунна гемолітична анемія, системний червоний вовчак, хвороба Шегрена, ревматоїдний артрит, міастенія та цукровий діабет 1-го типу [1, 34].

## Висновки

1. При ХГ втрата імунної толерантності до TSHR та генерація TS-Ab є центральними та специфічними подіями в розвитку

захворювання. Визначення концентрацій TR-Ab допомагає при диференційній діагностиці гіпертиреозу та ХГ, етіології та прогнозуванні рецидиву після лікування анти-тиреоїдними препаратами. У патогенезі ОГ особливого значення надається IGF-IR на орбітальних фібробластах. Титр ТРО-Ab значно корелює з вираженістю інфільтрації тиреоїдної тканини автореактивними лімфоцитами. Високий рівень сироваткових ТРО-Ab свідчить про активну фазу хронічного ТХ.

2. Істотні відмінності в інтратиреоїдному вмісті мРНК ІЛ-1 $\beta$  при ТХ порівняно з ХГ може розглядатися в якості додаткового діагностичного критерію. Циркулюючі рівні ІFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$ , співвідношення ІЛ-23/ІЛ-17 пов'язані з активною фазою ХГ.
3. Збільшення Th17 лімфоцитів та цитокінів, які вони синтезують (ІЛ-17, ІЛ-21 та ІЛ-22), може відігравати важливішу роль у патогенезі ТХ, тоді як знижені вміст Treg та/або продукція цитокінів ІЛ-10, ІЛ-35 і TGF- $\beta$  цими регуляторними клітинами можуть мати більше значення в патогенезі ХГ та ОГ.
4. Визначення функції Treg і Breg, які продукують ІЛ-10, допоможе в розкритті ролі цих клітин в аутоімунітеті та може мати значний діагностичний та терапевтичний потенціал при АЗЩЗ. Як головний регулятор імунної відповіді TGF- $\beta$  бере участь у розвитку АЗЩЗ і може мати вагоме значення для діагностики, прогнозу та терапії цих захворювань.

## Список використаної літератури

1. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
2. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
3. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
4. Mikoš H, Mikoš M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol.* 2014;65(2):150-5. doi: 10.5603/EP.2014.0021.
5. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr.* 2016 Oct;63(8):421-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003.
6. Bossowski A, Harasymczuk J, Moniuszko A, Bossowska A, Hilczer M, Ratomski K. Cytometric evaluation of intracellular IFN- $\gamma$  and IL-4 levels in thyroid follicular cells from patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res.* 2011 Sep 23;4:13. doi: 10.1186/1756-6614-4-13.
7. Li C, Yuan J, Zhu YF, Yang XJ, Wang Q, Xu J, et al. Imbalance of Th17/Treg in different subtypes of autoimmune thyroid diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(1-2):245-252. doi: 10.1159/000452541.
8. Alnaqdy A, Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(4):164-7. doi: 10.1080/09674845.2007.11732781.
9. Fallahi P, Ferrari SM, Ragusa F, Ruffilli I, Elia G, Paparo SR, et al. Th1 chemokines in autoimmune endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4): dgz289. doi: 10.1210/clinem/dgz289.
10. Kemp EH, Ajjan RA, Metcalfe RA, Watson PF, Weetman AP. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Nov;83(5):726-32. doi: 10.1111/cen.12810.
11. Senturk T, Kozaci LD, Kok F, Kadikoylu G, Bolaman Z. Pro-inflammatory cytokine levels in hyperthyroidism. *Clin Invest Med.* 2003;26(2):58-63.
12. Gu LQ, Jia HY, Zhao YJ, Liu N, Wang S, Cui B, et al. Association studies of interleukin-8 gene in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Endocrine.* 2009 Dec;36(3):452-6. doi: 10.1007/s12020-009-9240-9.
13. Sun L, Zhang X, Dai F, Shen J, Ren C, Zuo C, et al. Elevated interleukin-1 $\beta$  in peripheral blood mononuclear cells contributes to the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, especially of Hashimoto thyroiditis. *Endocr Res.* 2016 Aug;41(3):185-92. doi: 10.3109/07435800.2015.1124439.
14. Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2008;18: 953-8. doi: 10.1089/thy.2007.0405.
15. Rapoport B, Mclachlan S.M. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4060-1. doi: 10.1210/jc.2014-3011.
16. Guan LJ, Wang X, Meng S, Shi LF, Jiang WJ, Xiao L, et al. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease. *Cytokine.* 2015 Apr;72(2):160-5. doi: 10.1016/j.cyto.2014.11.005.
17. Fasching P, Stradner M, Graninger W, Dejaco C, Fessler J. Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders. *Molecules.* 2017 Jan 14;22(1):134. doi: 10.3390/molecules22010134.
18. Zheng L, Ye P, Liu C. The role of the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of Graves' disease. *Endocr J.* 2013;60(5):591-7. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0264.
19. Qin Q, Liu P, Liu L, Wang R, Yan N, Yang J, et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res.* 2012 Dec;45(12):1202-8. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500168.
20. Шеремет МІ, Гирла ЯВ, Ткачук НІ, Козак ВП. Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на аутоімунний тиреоїдит у залежності від ступеня збільшення щитоподібної залози. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(4):175-7 (Sheremet MI, Girla YaV, Tkachuk NP, Kozak VP. The level of cytokines in the blood serum of patients suffering from autoimmune thyroiditis depending on the degree of the thyroid gland enlargement. Clinical and experimental pathology. 2015;14(4):175-7). Ukrainian.
21. Mohr A, Atif M, Balderas R, Gorochov G, Miyara M. The role of FOXP3+regulatory T cells in human autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019 Jul;197(1):24-35. doi: 10.1111/cei.13288.
22. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2013 Jul;23(7):871-8. doi: 10.1089/thy.2012.0514.
23. Liu Y, Tang X, Tian J, Zhu C, Peng H, Rui K, et al. Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Int J Mol Sci.* 2014;15:21674-86. doi: 10.3390/ijms151221674.
24. Bossowski A, Moniuszko M, Idźkowska E, Grubczak K, Singh P, Bossowska A, et al. Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25

## Огляди

- + CD127 – FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases (.). *Autoimmunity*. 2016 Aug;49(5):320-8. doi: 10.1080/08916934.2016.1183654.
25. Kristensen B, Hegedüs L, Madsen HO, Smith TJ, Nielsen CH. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2015 Apr;180(1):58-69. doi: 10.1111/cei.12557.
  26. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan Med J*. 2016 Feb;63(2): B5177.
  27. Maravillas-Montero JL, Acevedo-Ochoa E. Human B regulatory cells: the new players in autoimmune disease. *Rev Investig Clin*. 2017;69:243-246. doi: 10.24875/ric.17002266.
  28. Kardalas E, Maraka S, Papagianni M, Paltoglou G, Siristatidis C, Mastorakos G. TGF- $\beta$  physiology as a novel therapeutic target regarding autoimmune thyroid diseases: where do we stand and what to expect. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 14;57(6):621. doi: 10.3390/medicina57060621.
  29. Stozek K, Grubczak K, Marolda V, Eljaszewicz A, Moniuszko M, Bossowski A. Lower proportion of CD19(+)/IL-10(+) and CD19(+)/CD24(+)/CD27(+) but not CD1d(+)/CD5(+)/CD19(+)/CD24(+)/CD27(+) IL-10(+) B cells in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2020;53:46-55. doi: 10.1080/08916934.2019.1697690.
  30. Yu S, Qi Y, Wang H, Jiang J, Sun L, Zhou Q. Dysfunction of CD24+CD38+ B cells in patients with Hashimoto's thyroiditis is associated with a lack of interleukin 10. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017 Sep;90:114-120. doi: 10.1016/j.biocel.2017.08.002.
  31. Ding YG, Chen G, Li Q, Wen XF, Wei L, Yang HS. Frequency of IL-10-producing regulatory B cells associated with disease activity in thyroid-associated orbitopathy. *Int J Ophthalmol*. 2018 Sep 18;11(9):1458-62. doi: 10.18240/ijo.2018.09.05.
  32. Chen G, Ding Y, Li Q, Li Y, Wen X, Ji X, et al. Defective regulatory B cells are associated with thyroid associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Sep;104(9):4067-77. doi: 10.1210/jc.2018-01812.
  33. Ruggeri RM, Cristani M, Vicchio TM, Alibrandi A, Giovinazzo S, Saija A, et al. Increased serum interleukin-37 (IL-37) levels correlate with oxidative stress parameters in Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2019 Feb;42(2):199-205. doi: 10.1007/s40618-018-0903-3.
  34. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):315-37, viii. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70189-4.
  35. Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *J Thyroid Res*. 2012;2012:525936. doi: 10.1155/2012/525936.
  36. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of graves disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
  37. Umar H, Muallima N, Adam JM, Sanusi H. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Acta Med Indones*. 2010 Jan;42(1):31-5.
  38. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236-67. doi: 10.1210/er.2018-00066.
  39. Yan YR, Gao XL, Zeng J, Liu Y, Lv QG, Jiang J, et al. The association between thyroid autoantibodies in serum and abnormal function and structure of the thyroid. *J Int Med Res*. 2015 Jun;43(3):412-23. doi: 10.1177/0300060514562487.
  40. Hu YM, Liu W, Lu GH. [Significance of combining tests of thyroid autoantibodies in differential diagnosis between Graves's disease and Hashimoto's hyperthyroidism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003 Jun 10;83(11):940-2. Chinese.
  41. Marcocci C, Marino M. Thyroid-directed antibodies. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2005;360-72.
  42. Ząbczyńska M, Polak K, Kozłowska K, Sokołowski G, Pocheć E. The contribution of IgG glycosylation to antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC) in Hashimoto's thyroiditis: an in vitro model of thyroid autoimmunity. *Biomolecules*. 2020 Jan 22;10(2):171. doi: 10.3390/biom10020171.

## Autoimmune thyroid diseases and main markers of their pathogenesis and diagnosis

T.F. Zakharchenko, V.I. Kravchenko

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

**Abstract.** The presented review is devoted to evaluation of the main humoral factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases (AITD) and the possibility of their use in diagnosis and prognosis. It has been shown that clinically different Hashimoto's thyroiditis (HT), and Graves' disease (GD), Graves' ophthalmopathy (GO) are closely related pathophysiologically and have similar immune-mediated mechanisms — the production of autoantibodies to thyroid antigens and lymphocytic infiltration of the thyroid parenchyma. Loss of immune tolerance to thyroid peroxidase (TPO), thyroglobulin (Tg) and thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) autoantigens is the basis for the development of AITD. The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines produced by immune system cells and thyrocytes is emphasized. Cytokines are involved in the inductive and effector phases of the immune response and inflammation, playing a key role in the pathogenesis of AITD. An imbalance between Th17 lymphocytes, which support the autoimmune response, and regulatory T cells (Treg), which suppress the autoimmune process, has a significant effect on the development and progression of AITD. Insufficiency of regulatory B cells (Breg) and Treg, which produce anti-inflammatory cytokines, impairs immunological tolerance and causes abnormal production of proinflammatory cytokines, plays a part role in the pathogenesis of AITD. Detection of immune cells and antithyroid antibodies in thyroid tissue and determination of serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines may provide an information on their involvement in the pathogenesis of AITD and may serve as markers of disease activity. The diagnostic value of the level of cytokines, thyroid autoantibodies in HT, GD, GO and their ability to reflect the presence and activity of the disease are considered.

**Keywords:** autoimmune thyroid diseases, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, Graves' ophthalmopathy, Th17-lymphocytes, Treg, Breg, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, thyroid autoantibodies.

## Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и главные маркеры их патогенеза и диагностики

Т.Ф. Захарченко, В.И. Кравченко

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

**Резюме.** Представленный обзор посвящен оценке основных гуморальных факторов в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ) и возможности их использования в диа-

гностики и прогнозирования. Показано, что клинически разные тиреоидиты Хашимото (ТХ), болезнь Грейвса (БГ) и офтальмопатия Грейвса (ОГ) тесно связаны патофизиологически и имеют подобные иммунопосредованные механизмы — продукция аутоантител к тиреоидным антигенам и лимфоидная инфильтрация тиреоидной паренхимы. Потеря иммунной толерантности к аутоантигенам тиреоидной пероксидазе (thyroid peroxidase, ТПО), тиреоглобулину (thyroglobulin, Тг) и рецептору тиреотропного гормона (thyroid-stimulating hormone receptor, ТSHR) является основой развития АЗЩЖ. Отмечается роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы и тиреоцитами. Значительное влияние на развитие и прогрессирование АЗЩЖ имеет дисбаланс между Th17-лимфоцитами, которые поддерживают аутоиммунный ответ, и регуляторными Т-клетками (regulatory T cells, Treg), которые подавляют аутоиммунный процесс. Недостаточность регуляторных В-клеток (regulatory B cells, Breg) и Treg, которые вырабатывают противовоспалительные цитокины, нарушает иммунологическую толерантность и вызывает аномальную продукцию провоспалительных цитокинов, играет определенную роль в патогенезе АЗЩЖ. Обнаружение иммунных клеток и анти-тиреоидных антител в ткани щитовидной железы и определение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови могут дать информацию об их участии в патогенезе АЗЩЖ и могут служить маркерами активности заболевания. Рассмотрено диагностическое значение уровня цитокинов, тиреоидных аутоантител при ТХ, БГ, ОГ и их способность отражать наличие и активность заболевания.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания щитовидной железы, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, офтальмопатия Грейвса, Th17-лимфоциты, Treg, Breg, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, тиреоидные аутоантитела.

**Для цитування:** Захарченко ТФ, Кравченко ВІ. Автоімунні захворювання щитоподібної залози та основні маркери їх патогенезу і діагностики. *Ендокринологія*. 2021;26(4):366-375. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.366.

**Адреса для листування:** Захарченко Тамара Федорівна, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна, E-mail: zatam@ukr.net.

**Відомості про авторів:** Захарченко Тамара Федорівна — канд. біол. наук, старш. науч. співроб. відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0002-4394-8833; Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

**Особистий внесок:** Захарченко Т.Ф. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Кравченко В.І. — ідея роботи й консультація під час редагування статті.

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

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

**Стаття:** надійшла до редакції 28.09.2021 р.; перероблена 09.11.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

**For citation:** Zakharchenko TF, Kravchenko VI. Autoimmune thyroid diseases and main markers of their pathogenesis and diagnosis. *Endokrynologia*. 2021;26(4):366-375. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.366.

**Correspondence address:** Zakharchenko Tamara, zatam@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:** Zakharchenko Tamara Fedorivna, Cand. Sci. (Biology), Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0002-4394-8833; Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

**Personal contribution:** Zakharchenko T.F. — analysis of literary sources and text writing; Kravchenko V.I. — 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 28 September 2021; revised 09 November 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитування:** Захарченко ТФ, Кравченко ВІ. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и главные маркеры их патогенеза и диагностики. *Эндокринология*. 2021;26(4):366-375. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.366.

**Адрес для переписки:** Захарченко Тамара Федоровна, E-mail: zatam@ukr.net, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Захарченко Тамара Федоровна — канд. биол. наук, старш. науч. сотруд. отдела эпидемиологии эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0002-4394-8833; Кравченко Виктор Иванович — д-р мед. наук, проф., заведующий отделом эпидемиологии эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

**Личный вклад:** Захарченко Т.Ф. — анализ литературных источников и написание текста; Кравченко В.И. — 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 28.09.2021 г.; переработана 09.11.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.

# Застосування стовбурових клітин в ендокринології: проблеми і перспективи

М.Д. Тронько,  
О.І. Ковзун,  
В.М. Пушкарьов

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

**Резюме.** Останніми роками завдяки досягненням сучасної біології в медицині з'явився й інтенсивно розвивається новий напрямок, який одержав назву регенеративна медицина. Основною метою регенеративної медицини є відновлення структури та функцій відсутніх чи пошкоджених клітин, тканин або органів людини для відтворення їхньої нормальної функції. Концептуально регенеративна медицина заснована на використанні для відновлення організму його власних ресурсів. Використання стовбурових клітин (СК) — один із найперспективніших напрямків розвитку сучасної медицини. Одержані дані свідчать про ефективність застосування СК для лікування низки тяжких, зокрема й ендокринних, захворювань. Гормональна замісна терапія ендокринних порушень не може відтворити складну метаболічну взаємодію гормонів. Трансплантація органів або клітин є більш фізіологічним підходом до лікування ендокринних захворювань. Серед актуальних проблем одне із важливих місць займає патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Отримані дані щодо властивостей СК, які культивують за сучасними технологіями, відкрили можливість їхнього застосування для комплексного лікування тиреоїдної патології. Алотрансплантацію культивованих клітин паращитоподібних залоз (ПЩЗ) можна розглядати як альтернативу до застосування вітаміну D<sub>3</sub> і кальцію при лікуванні гіпаратиреозу. Проблема лікування хронічної надниркової недостатності також далека від остаточного вирішення. Альтернативою лікування гіпокортицизму може стати метод трансплантації органних культур надниркових залоз, який продемонстрував досить високу клінічну ефективність. Гіпогонадізм у чоловіків визначається як зниження рівня тестостерону в сироватці крові в поєднанні з характерними симптомами. Найчастіше гіпогонадізм асоціюється з цукровим діабетом (ЦД), ожирінням та метаболічним синдромом. Доведено, що клітинна терапія з використанням аутологічних клітин строми кісткового мозку в комплексі з лікуванням ЦД та заходами, спрямованими на нормалізацію маси тіла, сприяє відновленню показників ерекtilьної функції та концентрації загального тестостерону в крові.

**Ключові слова:** стовбурові клітини, регенеративна медицина, ендокринні залози.

## Типи СК

СК в залежності від походження ділять на три категорії: ембріональні, фетальні та соматичні [1]. У літературі використовуються

дві основні класифікації СК: за їх здатністю до диференціювання або за їхнім походженням [1-3].

За здатністю до диференціювання розрізняють наступні види клітин [2]:

- тотипотентні — ембріональні клітини та клітини позазародкових структур до імплантації (11-й день після запліднення), які диференціюються в повноцінний організм; до них відноситься запліднена яйцеклітина, або зигота [4];
- поліпотентні — ембріональні клітини з післяімплантаційного періоду до 8-го тижня включно, які диференціюються в цілісний орган або тканинні структури; із цих клітин розвиваються три зародкових листки: ектодерма, мезодерма та ентодерма [3];
- мультипотентні — утворюють клітини декількох типів, але в межах одного зародкового листка;
- уніпотентні — зберігають здатність до диференціювання тільки в один тип клітин [2, 3].

За походженням розрізняють наступні види клітин:

1. Ембріональні СК (ЕСК) утворюють внутрішню клітинну масу, або ембріобласт, на ранній стадії розвитку ембріона (на етапі бластоцисти або із зародків 5-тижневих ембріонів), або тератокарциноми (пухлинної лінії) *in vitro*. Вони є плюрипотентними. Отримують їх шляхом виділення з ембріонів, отриманих із заплідненої в пробірці яйцеклітини. ЕСК людини виділяють з ембріона трьох або п'ятиденного віку за допомогою виборчого комплемент-залежного лізису бластоцист із подальшим видаленням трофобластів або шляхом розчинення глікопротеїнової мембрани бластоцист ферментом проназа. Раніше для вирощування культури клітин використовували фідерний шар з ЕСК миші. Однак, такий метод створює умови для забруднення культури ЕСК ксеногенними білками та вірусами тварин. При культивуванні протягом шести та більше місяців ЕСК можуть диференціюватися в будь-які інші типи клітин [5].
2. Фетальні СК, які здатні трансформуватися в різні типи клітин (мультипотентні) і знаходяться в пуповинній крові та плаценті, отримують із матеріалу плода після абортів (зазвичай термін внутрішньоутробного розвитку плода складає 9-12 тижнів). Ці клітини плюрипотентні та мають деякі переваги над дорослими: пластичні, антигени гістосумісності виражені слабо, реакція відторгнення незначна, крім того, можна вибрати

СК, які вже почали диференціювання в певному напрямку [6].

3. Постнатальні соматичні СК присутні у вже сформованих тканинах дорослого організму. Ці клітини мультипотентні. Залежно від умов, що створюють фон для диференціювання і росту, ці клітини здатні диференціюватися в клітини іншої тканини. Головним завданням постнатальних СК є реконструкція уражених тканин. Вони поділяються на три основні групи: гемопоетичні (кровотворні), мультипотентні мезенхімальні (стромальні) та тканинспецифічні клітини-попередники [7].

Гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) — мультипотентні СК, що дають початок усім клітинам крові мієлоїдного та лімфоїдного рядів [8]. Джерела ГСК [1]: червоний кістковий мозок, пуповинна кров і стимульована периферична кров після активації кісткового мозку за допомогою спеціальних фармакологічних препаратів.

Найбільш важливим і перспективним джерелом ГСК є пуповинна (кордова) кров. Переваги пуповинної крові як джерела СК у тому, що кров збирають на самому ранньому етапі життя, коли вона ще не перебувала під впливом зовнішніх чинників; також використання пуповинної крові дає гарантію на повну сумісність матеріалу. Клітини пуповинної крові мають абсолютну генетичну ідентичність до тканин господаря і часткову до тканин матері та близьких родичів. Вміст кровотворних СК може досягати 1-2% від загальної кількості лейкоцитів. Ці клітини мультипотентні та диференціюються в клітини обмеженої кількості типів. У світовій медицині пуповинна кров посідає одне з перших місць як джерело СК, що зумовлено низкою переваг крові пуповини над іншими джерелами СК. Найбільшими з них є її менша імунологічна реактивність, можливість здійснювати трансплантацію за п'ятьма типами тканинної специфічності HLA із шести можливих [9].

Процедура збору пуповинної крові абсолютно нешкідлива ні для матері, ні для новонародженого. Також слід звернути увагу на те, що кров пуповини містить значну кількість клітин-попередників (вміст СК у пуповинній крові в 10-12 разів вищий, ніж у кістковому мозку). Щодо СК пуповинної крові немає юридичних, моральних, релігійних та етичних

## Огляди

застережень, пов'язаних з її використанням для медичних цілей [10].

Також цінними є ангіобласти пуповинної крові, що вже успішно застосовуються в біоінженерії структур серцево-судинної системи. Клапани серця, вирощені з власних СК, позбавляють дітей, хворих на вади серця, від повторних операцій із заміни клапана в міру того, як росте серце. Не слід забувати про необмежену можливість тривалого зберігання гемопоетичних клітин пуповинної крові в замороженому стані або ліофілізованих середовищах. Важливим є також те, що СК пуповинної крові — це молоді клітини з вищим потенціалом проліферації та диференціації, ніж клітини дорослого організму, і менш схильні до мутацій [9].

Мезенхімальні СК, які також називають мультипотентними стромальними клітинами або мезенхімальними стромальними клітинами (МСК), — це група гетерогенних клітин, адгезивних до пластику. У багатьох дослідженнях документально підтверджено можливість отримання СК/клітин-попередників із біологічною характеристикою МСК із багатьох тканин (як дорослого організму, так і ембріональних), таких як кістковий мозок, жирова тканина, шкіра, ембріональні тканини, пульпа зуба й молочні зуби, периферична кров, м'язи, легені, підшлункова залоза, печінка та інші тканини дорослого організму [10, 11]. Описуючи культури МСК, найчастіше мають на увазі клітини, отримані з кісткового мозку або жирової тканини [11]. МСК у кістковому мозку мають здатність до диференціювання в остеобласти, хондроцити, адипоцити, міобласти й фібробласти, а також до пригнічення імунної реакції у відповідь на трансплантацію. Також МСК присутні й в інших тканинах (регіонарні СК), наприклад у шкірі, судинах, нервовій тканині тощо, і диференціюються в клітини відповідних тканин [12].

Для трансплантації можна використовувати алогенні МСК, що не мають повної сумісності [13]. Ці спостереження викликали значний інтерес до потенційного застосування МСК у регенеративній медицині.

МСК дорослої людини є важливим клітинним ресурсом для тканинної інженерії та регенеративної медицини, що пояснюється їхньою здатністю до самопідтримки популяції та пластичністю до диференціювання в різних

напрямах. Однією з перешкод застосування МСК у регенеративній медицині та тканинній інженерії є їхня здатність до спонтанного диференціювання за тривалого культивування *in vitro*. Найбільший інтерес представляють мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини (ММСК), які виділяють з жирової, кісткової та хрящової тканин і характеризуються проангіогенним, антифібротичним і антиапоптотичним ефектами, що визначає широкий спектр їхнього застосування. Але серед усіх популяцій постнатальних СК і прогеніторних клітин значна увага приділена МСК жирової тканини, до переваг використання якої можна віднести простоту і малоінвазивність способу експлантації їхнього тканинного джерела та великий «вихід» клітин при виділенні [11].

МСК можуть розмножуватися не лише за умов *in vivo*, але й *in vitro*. Вони мають великий регенеративний потенціал і здатні трансформуватися в різні типи тканин організму. Особливістю МСК, що обґрунтовує їхнє широке застосування в клітинній терапії, є виражені імуносупресивні властивості. Ці властивості вже використовуються для гальмування аутоімунних реакцій та реакцій трансплантата проти хазяїна. Показано, що імуносупресія МСК досягається завдяки синтезу таких гуморальних факторів, як цитокіни, індоламіно-2,3-діоксигенази, оксиду нітрогену, тощо. Наприклад, введення людських МСК імуносупресованим мишам внутрішньовенно або підшкірно не викликає відторгнення [9]. Таким чином, МСК, отримані з різних джерел, можуть бути успішно використані для замісної регенеративної терапії.

Тканиноспецифічні прогеніторні клітини локалізуються в різних тканинах та органах і відповідають за оновлення клітинної популяції тканини. Ці клітини є оліго- та уніпотентними і можуть ділитися певну кількість разів [14, 15]. До них відносяться нейрональні СК, СК шкіри, скелетної мускулатури, міокарда, жирової тканини та стромальні клітини спинного мозку [16].

Існує й інший спосіб отримання СК із будь-яких інших клітин шляхом епігенетичного перепрограмування, такі клітини називаються індукованими СК [17].

Існують індуковані тотипотентні клітини, які використовують для клонування й

отримання генетично модифікованих тварин. Отримують їх за допомогою перенесення ядер соматичних клітин в ооцити-реципієнти. У 2006 р. була представлена технологія генетичного перепрограмування, що дозволяє отримання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (ІПСК) із соматичних клітин дорослого організму. Фібробласти миші були трансдуковані вірусними векторами, що містять гени основних транскрипційних факторів підтримки плюрипотентності: *OCT4*, *SOX2*, *KLF4* і *c-Myc* [17]. Трохи пізніше ІПСК були отримані й для людини [18, 19].

Відкриття можливості використання власних клітин пацієнта для отримання ІПСК стало проривом у галузі клітинної терапії для лікування важких захворювань [17, 20].

ІПСК володіють тими ж властивостями, що й ЕСК: є плюрипотентними й мають здатність до самовідновлення *in vitro*. ІПСК надають можливості для розвитку персоналізованої медицини, а також є об'єктом для вивчення епігенетичних процесів, що відбуваються при переході зі спеціалізованого в плюрипотентний стан, в якому клітини *in vivo* знаходяться лише протягом 2-3 днів на самому ранньому етапі ембріонального розвитку на стадії бластоцисти.

У 2014 р. було розпочато клінічні випробування пігментного епітелію сітківки ока, отриманого з персональних ІПСК пацієнтки, для терапії вікової макулодистрофії. Такий інтерес до терапії хвороб зору за допомогою клітинних технологій пов'язаний, у першу чергу, з тим, що технології діагностики та моніторингу зору дозволяють постійно вести спостереження за трансплантованими клітинами неінвазивними методами. У наш час клітинна трансплантологія продовжує швидко розвиватися. Ведуться дослідження в області отримання плюрипотентних соматичних клітин тварин і людини та індукція перепрограмування з отриманням ІПСК, ідентичних ЕСК [19-21].

Для реалізації можливостей клітинної терапії щодо лікування важких захворювань необхідно вміти надійно управляти СК для їхнього успішного перетворення, пересадки та приживлення. Для цього необхідно щоб СК могли: досить швидко ділитися; утворювати необхідний тип клітин; не руйнуватися в організмі після пересадки; вростати в навколишні тканини після пересадки; виконувати

необхідні функції відповідно до типу клітин і не шкодити організму після пересадки.

Використання СК — один із найперспективніших напрямків розвитку сучасної медицини. Сьогодні велика кількість наукових фактів свідчить про ефективність застосування СК для лікування низки тяжких захворювань серцево-судинної системи [22], інфаркту міокарда [23], інсульту [24], склерозу [25] та багатьох інших. Значна увага приділяється застосуванню генної терапії та СК при лікуванні ендокринних захворювань, зокрема цукрового діабету та його ускладнень [26-28].

### **Перспективи використання СК у терапії ендокринопатій**

Сучасна гормональна замісна терапія ендокринних порушень не може відтворити складну метаболічну взаємодію гормонів. Трансплантація органів або клітин є більш фізіологічним підходом до лікування ендокринних порушень. В останні роки досягнуто значного прогресу в трансплантації органів і клітин при ендокринних порушеннях. Але існує багато обмежень у широкому застосуванні алотрансплантації через відторгнення. Запропоновано різні методи імуноманіпуляцій, які покликані подолати відторгнення, що включають імуносупресію, імуномодуляцію та імуноізоляцію.

Однією з поширених проблем клінічної ендокринології є відновлення втрачених функцій ЩЗ. Внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС та погіршення екологічного стану в Україні надзвичайно збільшився відсоток тиреоїдної патології серед населення, що вимагає необхідності пошуку нових ефективних засобів лікування. Замісна гормональна терапія післяопераційного гіпотиреозу не завжди є адекватною і в повному обсязі не забезпечує ендокринний гомеостаз у хворих. Крім того, тривале застосування гормональних препаратів викликає в пацієнтів низку ускладнень, які можуть спричинити інвалідизацію або навіть смерть пацієнта. Перспективним і найбільш фізіологічним методом лікування вважається трансплантація клітин ЩЗ.

### **Щитоподібна залоза**

Серед актуальних медичних проблем одне із важливих місць займає патологія ЩЗ. Ця залоза має велике значення для життєдіяльності організму і є найбільшим ендокринним

## Огляди

органом, який серед ендокринних залоз з'являється першим у процесі ембріогенезу. ЩЗ виробляє два гормони – тироксин ( $T_4$ ) і трийодтиронін ( $T_3$ ), які беруть участь у регуляції обміну речовин і продукуванні енергії, необхідної для роботи всіх систем та органів організму [29, 30]. Захворювання ЩЗ належать до розряду найсерйозніших хвороб, тому що супроводжуються зміною гормонального фону всього організму й призводять до порушення життєво важливих процесів в інших органах, а також провокують виникнення супутніх захворювань.

Аналіз даних літератури свідчить про те, що захворювання ЩЗ займають перше місце серед всієї ендокринної патології та є складною проблемою в клінічній ендокринології та ендокринній хірургії. Це підтверджується зростаючим рівнем захворюваності, високими показниками інвалідизації за цієї патології, що пов'язано з погіршенням екологічного стану, недостатнім надходженням йоду, негативними зрушеннями в харчуванні населення та зростанням частоти аутоімунних хвороб [31].

Консервативна корекція тиреоїдної патології не завжди ефективна. Хірургічне лікування тиреопатій призводить до розвитку післяопераційного гіпотиреозу, який збільшує ризик серцево-судинних, метаболічних і депресивних розладів [32]. Крім того, гіпотиреоз потребує щоденної замісної гормональної терапії левотироксином протягом усього життя [33, 34].

У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговує проблема трансплантації культур ЩЗ із метою лікування післяопераційного гіпотиреозу, який є одним із ускладнень хірургічного лікування дифузного токсичного зоба і раку ЩЗ. Отримані дані щодо властивостей СК, які культивують за сучасними технологіями, відкрили можливість їхнього застосування для комплексного лікування тиреоїдної патології [35, 36]. Була встановлена наявність популяцій тиреоїдних СК у зрілій ЩЗ [37]. Намітився новий напрямок у лікуванні гіпотиреозу з використанням штучно отриманих із плюрипотентних СК культур тиреоцитів, які здатні до синтезу тиреоїдних гормонів [36]. Іншою складовою цієї методики стало створення моделі ЩЗ на основі 3D-принтингу, яка може бути «насичена» отриманими тиреоцитами й використана для трансплантації [38].

У ЩЗ мишей СК для тиреоцитів Т (фолікулярні клітини – продуценти три- і тетраїодтироніну) представлені двома популяціями клітин: CD45-/c-kit-/Sca-1+ і CD45-/c-kit-/Sca-1-. Ці клітини експресують ABCG2 і маркери генів СК, що кодуєть *nucleostemin* і *Oct4*, тоді, як клітин, в яких експресуються гени, що кодуєть маркери диференціації ЩЗ, мало [39]. У ЩЗ дорослої людини виявлені СК і клітини-попередники ентодермального походження [39].

На експериментальній моделі з 12 вагітних самок щурів лінії Вістар, опромінених радіоізотопом  $^{131}\text{I}$  в різні терміни гестації, розроблено спосіб отримання первинної культури клітин ЩЗ новонароджених щурів. Аналіз і характеристика морфофункціональних показників свідчать, що під впливом опромінення ЩЗ зазнає деструктивних змін на клітинному рівні: утворення двоядерних клітин та клітин із мікроядрами, апоптоз і порушення диференціації фолікулів. У першу чергу, це стосується малодиференційованих клітин, які проліферують, і клітин на початкових стадіях диференціації, що призводить до порушення їх функцій. Утворення в культурі клітин ЩЗ перснеподібних клітин свідчить про істотні генотоксичні порушення і вказує на нестабільність геному в нащадків тварин, опромінених *in utero*  $^{131}\text{I}$ . Отримана первинна культура тиреоцитів новонароджених щурів мала ознаки тканини ЩЗ – утворювала фолікулоподібні структури, які продукували гормони [40].

Аутоімунні захворювання наразі займають одне з основних місць у списку важких захворювань, до яких відноситься аутоімунний тиреоїдит (АІТ) і Хвороба Грейвса (дифузний токсичний зоб) [31, 41].

АІТ – це захворювання, у патогенезі якого лежить гіперімунна реакція, яка призводить до руйнування ЩЗ та розвитку гіпотиреозу. Наразі немає ефективних засобів лікування АІТ, оскільки гормональна терапія ЩЗ, хірургічне втручання або імуномодулювальна терапія пов'язані з серйозними ризиками та побічними ефектами. Тому існує нагальна потреба у визначенні нових методів лікування АІТ і, зокрема, актуальним є пошук методів корекції даної патології серед засобів клітинної терапії [42].

Ефективність дії СК на морфофункціональний стан ЩЗ та імунної системи вивчали на щурах. Експериментальний АІТ у щурів викликали шляхом імунізації тварин антигеном ЩЗ людини. Адекватність даної моделі підтверджується результатами гормональних, гістологічних та імунологічних досліджень. Щурам з АІТ після закінчення імунізації одноразово вводили у хвостову вену культуру кріоконсервованих МСК, виділених із тканин тіла 15-денних ембріонів щурів популяції Вістар. Введення СК тваринам з АІТ призводило до зниження рівня антитіл до тиреоглобуліну в сироватці крові та нормалізації імунорегуляторного індексу. Також СК сприяли відновленню фолікулярної структури ЩЗ щурів і нормалізації рівня тиреоїдних гормонів, що вказує на позитивний ефект такої корекції та перспективність даного напрямку при пошуку нових способів лікування тиреопатій [42].

На моделі АІТ щурів лінії Sprague-Dawley було показано здатність трансплантованих МСК впливати на співвідношення Th17/Treg. Припускають, що трансплантовані клітини можуть бути потенційною стратегією імунотерапії для лікування АІТ [43]. Встановлено, що МСК безпосередньо впливають на тиреоїдну паренхіму, відновлюючи її функціональну активність і запобігаючи розвитку гіпофункції залози. Рівень антитіл до тиреоглобуліну, основного маркера інтенсивності автоімунних процесів у ЩЗ щурів, залишався підвищеним, що може свідчити про стабільність процесів автоімунної агресії. Тобто, у динаміці експерименту під впливом МСК від 7 доби до 1 місяця відзначаються позитивні зміни в тиреоїдній системі, але її повної нормалізації не відбувається. Все ж вважається, що застосування терапії СК є перспективним напрямком для корекції патології ЩЗ [44].

Оцінка впливу аlogenних кріоконсервованих клітин фетальної печінки та кріоконсервованих клітин фетальних мезодермальних тканин на морфоструктуру ЩЗ щурів з експериментальним АІТ показала, що обидва типи клітин проявляють позитивний вплив на ЩЗ щурів з індукованим АІТ вже в ранні терміни дослідження. Вони потенціюють процеси проліферації тиреоцитів і диференціювання мікрофолікулів вже через 7 діб після введення. Відзначається зниження вмісту антитіл

до тиреоглобуліну в сироватці крові та нормалізація рівня загального  $T_4$ , що вказує на відновлення функції ЩЗ. Цей ефект зберігався впродовж місяця спостереження. При цьому клітини мезодермального походження мали більш виражений вплив, ніж клітини фетальної печінки. Отримані дані свідчать про перспективність використання СК і клітин-попередників фетального походження для корекції АІТ, що може бути підґрунтям для розробки нового ефективного підходу до лікування автоімунного ураження тиреоїдної паренхіми [44].

За умов експериментального АІТ мишам СВА/Ж внутрішньовенно в різні часові проміжки вводили клітини амніотичного епітелію людини. Ці клітини покращували цитокінове середовище в мишей з АІТ завдяки пригніченню рівнів інтерлейкіну 17А та інтерферону  $\gamma$  і підвищення вмісту трансформуючого фактора росту  $\beta$ . Їх введення знизило рівень антитіл до тиреоглобуліну, антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреотропного гормону (ТТГ). Отримані результати продемонстрували імунорегуляторний ефект клітин амніотичного епітелію людини для гальмування запалення, що може стати новою терапевтичною стратегією для автоімунних захворювань у клініці [45].

За експериментального АІТ, викликаного в собак імунізацією тиреоглобуліном, після трансплантації МСК, отриманих із жирової тканини, та цих же клітин, що надмірно експресують ген *CTLA4-Ig*, знизилися рівні автоантитіл до тиреоглобуліну в сироватці крові та інфільтрація Т-лімфоцитів між фолікулами ЩЗ. Таким чином, трансплантація цих типів клітин може стати привабливою тактикою для полегшення автоімунного тиреоїдиту та запобігання розвитку гіпотиреозу [46].

На моделі післяопераційного гіпотиреозу в щурів показано ефективність комбінованої трансплантації органотипових культур ЩЗ і сім'яників, отриманих від новонароджених поросят. Трансплантація підвищує рівень  $T_4$  у плазмі крові та нормалізує білковий, ліпідний та вуглеводний обмін у щурів із післяопераційним гіпотиреозом. Клітини сім'яників, трансплантовані в такій комбінації, здійснюють імунологічну протекцію та сприяють відновленню функціональної активності органотипової культури ЩЗ після кріоконсервування [47].

## Огляди

Для дослідження характеру мікроскопічних змін у тканині ЩЗ за експериментально змодельованого гіпотиреозу після трансплантації МСК було використано статевозрілих безпородних щурів. Були сформовані групи тварин, в яких після трансплантації МСК на 20, 40, 60 та 90 добу проводили гістологічні, гормональні, біохімічні та інші дослідження, які дають змогу сформулювати певні висновки щодо дії МСК по сприянню відновлення структурно-функціональної одиниці – фолікулів. Трансплантація МСК у ЩЗ щурів дала найкращий ефект порівняно з внутрішньовенним, внутрішньосерцевим введенням та традиційним методом лікування [48].

Через 6 та 8 тижнів після внутрішньовенної ін'єкції МСК кісткового мозку дорослим самцям щурів-альбіносів Sprague-Dawley з індукованим гіпотиреозом спостерігалось підвищення показників вільного  $T_3$  і вільного  $T_4$  та зниження показника тиреотропного гормону. Але, через 10 тижнів відбувався помітний регрес у відповідь на лікування СК за всіма обстеженими параметрами. Ін'єкція МСК кісткового мозку майже відновила функцію та гістологічні структури ЩЗ через 8 тижнів. Однак це покращення знизилось через 10 тижнів. Тому автори рекомендують вводити повторно другу дозу МСК [49].

На підставі даних морфометрії та вивчення гормональної активності тканини ЩЖ, трансплантованої у великий сальник, було продемонстровано високий ступінь життєздатності та функціональної активності автотрансплантата за умов застосування автологічних поліпотентних МСК у 150 шестимісячних щурів самців лінії Вістар. Результати експериментального дослідження дозволяють застосовувати цю методику для профілактики післяопераційного гіпотиреозу після радикальних операцій на ЩЗ. Крім того, визначено стимулювальний вплив автологічних поліпотентних МСК на регенерацію тиреоїдної тканини, автотрансплантованої у великий сальник, і можливу диференціацію автологічних поліпотентних МСК у клітини тиреоїдного епітелію, що також може слугувати передумовою для застосування даної методики для профілактики післяопераційного гіпотиреозу [50].

Також, на експериментальних моделях гіпотиреозу в мишей було показано, що

трансплантація фолікулярних клітин ЩЗ, отриманих з ембріональних СК гризунів, дозволила врятувати гіпотиреоїдних тварин [51].

Методи пересадки в різних авторів відрізняються, як правило, лише місцем введення культури клітин ЩЗ: у прямий м'яз живота, у паренхіму печінки, у ворітну вену, під капсулу нирки й селезінки, у великий сальник, підшкірну жирову клітковину, у рану, що загоюється, у передню камеру ока, в яєчко, у шлуночки головного мозку, під фасцію недомінуючого передпліччя, внутрішньочеревинно, ретробульбарно тощо [42, 45, 49].

Застосування стандартних методів ало-і ксенотрансплантації клітин ЩЗ не дозволяє досягти тривалого та стійкого ефекту через загибель тиреоцитів, у першу чергу через реакцію відторгнення, яка розвивається, а також через недостатнє живлення клітин. Судинне русло є хорошим середовищем для тривалого зберігання клітинного матеріалу, що має дифузний тип живлення. Експериментально обґрунтовано можливості ксенотрансплантації культури тиреоцитів у судинне русло, як найбільш імунологічно «вигідну» зону, а також надано функціональну оцінку життєдіяльності ксенотрансплантата та ефективності імуноізоляції в різні терміни після пересадки.

З метою розробки методу трансплантації культури клітин ЩЗ у судинне русло для лікування первинного гіпотиреозу в експерименті імплантували культуру клітин ЩЗ кроликів у поліамідній капсулі – в аорту і стегову артерію лабораторних тварин (собаки масою від 9 до 14 кг). Відзначено підвищення рівнів  $T_4$  і  $T_3$ . Показники, близькі до еутиреоїдного стану, були досягнуті між 5-м і 6-м тижнями спостереження для  $T_4$  і між 7-м та 8-м тижнями для  $T_3$ . На 7-8 тижні гістологічне дослідження виявило наявність у просвіті капсули функціональних тиреоїдних фолікулів. Клітинно-фолікулярні елементи були розташовані переважно біля новоутворених судин. У ділянці фіксації капсули до стінки судини в ложі спостерігалася помірна нейтрофільна та лімфоцитарна інфільтрація, що не вказувало на гостру або хронічну реакцію відторгнення. Впровадження ксенотрансплантації культури тиреоцитів у судинне русло для лікування хворих на первинний гіпотиреоз дозволить досягти більш тривалого та стійкого метаболічного

ефекту порівняно з іншими методами трансплантації [52].

Стримуючими чинниками у впровадженні тиреоїдної трансплантації в клінічну практику є дефіцит алогенного донорського матеріалу та необхідність імуносупресії. Дослідження дають підставу рекомендувати включення ксенотрансплантації культури тиреоцитів до комплексної терапії хворих із різними формами первинного гіпотиреозу. Клінічний досвід щодо трансплантаційного лікування післяопераційного гіпотиреозу дозволив зробити наступні висновки: використання в клініці ксеногенної ендокринної тканини дозволяє розв'язати проблему дефіциту алогенного донорського матеріалу і не вимагає застосування імуносупресивної терапії, відкриває нові можливості використання вільної трансплантації культури тиреоцитів для лікування хворих із важкими формами тиреоїдної недостатності. Крім того, цей спосіб є ефективною і довготривалою альтернативою замісної медикаментозної терапії.

Приблизно 2-3 мільйони ЕСК було пересаджено під капсулу лівої нирки миші. Починаючи з 2-4 тижнів після трансплантації, рівень  $T_4$  і  $T_3$  почав зростати, через 8 тижнів реципієнти фолікулів повернулися до еутиреоїдного стану із нормальним рівнем тиреоїдних гормонів та ТТГ, який відповідає тому, що трансплантовані клітини повністю функціональні й чутливі до ТТГ. Після трансплантації під капсулами нирок мишей із гіпотиреозом було виявлено докази тривалого функціонального приживлення передбачуваних органодів, які через 8 тижнів виробляли  $T_4$  і  $T_3$  та регулювали ТТГ. Попередники (прогенітори) ЩЗ можуть перерости у фолікулярні органоди ЩЗ, які забезпечують функціональну секрецію гормонів ЩЗ *in vivo* та відновлюють стан гіпотиреоїдних мишей після трансплантації. Завдяки дослідженню було виявлено регуляторні механізми, які лежать в основі раннього органогенезу ЩЗ і забезпечують значний крок до клітинної регенеративної терапії гіпотиреозу. Через 8 тижнів після трансплантації рівні циркуляції  $T_3$  і  $T_4$  в мишей, які отримували фолікулярні органоди ЩЗ, були подібними до рівнів, які спостерігалися в нормальних мишей. Навпаки, у мишей із гіпотиреозом, які отримували лише недиференційовані СК, не виявлено поліпшення рівня гормонів ЩЗ [53].

На моделі органодів ЩЗ, отриманих від пацієнтів із потенціалом регенерації ЩЗ, клітини ЩЗ миші та людини культивували як органоди, здатні до самовідновлення, що мали нормальний рівень проліферації та передбачувані характеристики СК й ЩЗ без зміни експресії генів, пов'язаних із пухлиною ЩЗ. Ці органоди утворили в культурі структури, схожі на тканину ЩЗ. Ксенотрансплантація диспергованих органодних клітин під капсулу нирки на моделі миші з гіпотиреозом призвела до формування гормоноутворювальних фолікулів, схожих на ЩЗ. Це дослідження надає докази того, що клітини, специфічні за тиреоїдним походженням, можуть утворювати органоди, здатні до самовідновлення та диференціювання у функціональну тканину ЩЗ. Подальша ксенотрансплантація цих органодів ЩЗ демонструє доказ принципу функціонального утворення мініатюрних залоз [54].

При вивченні впливу МСК на показники ендогенної інтоксикації в щурів із гострим поширеним перитонітом на тлі експериментального гіпотиреозу автори використовували білих щурів лінії Вістар. Встановлено, що наявність гіпотиреозу в експериментальних тварин, у яких моделювали гострий перитоніт, супроводжувалась більш вираженим, ніж в еутиреоїдних щурів, зростанням показників ендотоксикозу — середньо молекулярних пептидів, еритроцитарного та лейкоцитарного індексів інтоксикації й гіршою динамікою їхньої нормалізації. Застосування СК, отриманих із пуповинної крові вагітних самок, супроводжується суттєвим зменшенням ендогенної інтоксикації у тварин із перитонітом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу [55].

Вважають, що гіпотиреоз можна вилікувати також шляхом трансплантації довгоживучих функціональних попередників ЩЗ або зрілих фолікулярних епітеліальних клітин, як джерела автологічних клітин [36].

Відомо, що селеніт натрію ( $Na_2SeO_3$ ) може покращувати порушене окислення в пацієнтів з АІТ. Відзначалися також позитивні ефекти МСК, отриманих із жирової тканини (АМСК), на тваринній моделі тиреоїдиту. Однак вплив АМСК у поєднанні з  $Na_2SeO_3$  на тиреоїдит невідомий. На моделі тиреоїдиту в щурів комбінація АМСК та  $Na_2SeO_3$  відновлювала структуру тканини ЩЗ до норми, підвищувала

## Огляди

рівень більшості антиоксидантних і запальних цитокінів, але знижувала рівень інтерлейкіну 10 у тканині ЩЗ.  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  стимулював ріст АМСК і збільшував рівень відновленого глутатіону та загальної антиоксидантної здатності в АМСК. Також  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  збільшував рівень фактора росту гепатоцитів, трансформуючого фактора росту- $\beta$ , фактора СК у супернатантах культури АМСК. Результати мікроерей-аналізу показали, що рівні експресії певних генів, які беруть участь у мітозі, реплікації та репарації ДНК, убіквітинації, синтезі та метаболізмі й транспорті мітохондрій, змінюються у відповідь на лікування  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ . Отже, комбіноване лікування може забезпечити нову терапію для пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото [56].

Нову модель ініціації регенерації тканини ЩЗ, за умов слабкої вродженої регенерації, було показано на експериментальній моделі мишей, яка допомогла визначити участь резидентних клітин-попередників та СК ЩЗ і продемонструвала основну роль цих клітин у регенерації ЩЗ при серйозному пошкодженні тканини залози [57].

#### Паращитоподібні залози

Головним регулятором фосфорно-кальцієвого обміну є паратиреоїдний гормон (ПТГ), недостатність якого або резистентність тканин до його дії призводять до розвитку гіпопаратиреозу. Гіпопаратиреоз є ендокринопатією, яка характеризується гіпокальціємією, гіперфосфатемією, та відсутністю або надмірно низьким рівнем ПТГ у крові [58].

Традиційна терапія гіпопаратиреозу препаратами кальцію та вітаміну D має ряд недоліків у зв'язку з порівняно коротким періодом циркуляції ПТГ у плазмі крові, швидким руйнуванням його в шлунково-кишковому тракті й низькою біодоступністю внаслідок великої молекулярної маси та високої гідрофільності. Перспективними виглядають дослідження в області тканинної інженерії. Так, наприклад, успішно трансплантовані диференційовані клітини, подібні до ПЩЗ із функцією секреції паратиреоїдних гормонів, СК жирової тканини щурів відкривають новий шлях до лікування гіпопаратиреозу [59]. Було підтверджено, що ці СК є мультипотентними з адипогенними, хондрогенними, нейрогенними, міогенними та остеогенними можливостями. Отже, СК, отримані з жирової

клітковини людини, у культурі можна диференціювати в клітини ПЩЗ і використовувати для відновлення функцій [60].

Застосування хірургічного методу лікування післяопераційного гіпопаратиреозу шляхом алотрансплантації алогенних паратиреоцитів є перспективним високотехнологічним і малоінвазивним підходом. Використання цього методу дозволяє полегшити симптоми захворювання, скасувати парентеральне введення солей кальцію та зменшити обсяг стандартної замісної терапії. Тривалість функціонування клітинного трансплантата складає 6-12 місяців. При розвитку дисфункції трансплантата можлива повторна пересадка [61].

Розроблено метод ендоваскулярної алотрансплантації паратиреоцитів в артерію селезінки, перевагами якого є мінімальна травматичність, можливість виконання під місцевою анестезією, скорочення часу операції та тривалості перебування пацієнта в стаціонарі, відсутність чинників, що лімітують здійснення ретрансплантації. Терміни функціонування паратиреоїдного алотрансплантата складають до 4,5 місяців. Внутрішньопечінкова пересадка паратиреоцитів призводить до ранньої дисфункції алотрансплантата. У комплексній оцінці секреторної активності алогенних паратиреоцитів, імплантованих у м'язи передпліччя, слід використовувати Casanova-тест [62].

Щоб підвищити ефективність трансплантації ПЩЗ застосовують метод спільної трансплантації з клітинами, що походять від жирової тканини, включаючи стромальні судинні фракції та СК, що походять від жирової клітини. Так, СК, що походять від жирової клітини, покращили виживаність при трансплантації ПЩЗ та паращитоподібних трансплантатів судин. Ефективність ранньої трансплантації при первинному гіпопаратиреозі становила 85-99% [63].

За важкого післяопераційного гіпопаратиреозу терапевтичною альтернативою є алотрансплантація макроінкапсульованих клітин ПЩЗ. Така трансплантація була здійснена пацієнту з безперервною ендовенозною потребою кальцію для виживання. Макрокапсулу, сконструйовану з мікропористої мембрани полівініліденфториду, імплантували в глибоку стегову артерію. Функціональна

активність трансплантата протягом 3 місяців дозволила скасувати парентеральне введення кальцію та компенсувати симптоми захворювання. За допомогою цієї методики можна імплантувати клітини або тканини парацитоподібного походження, щоб замінити їх у пацієнтів із післяопераційним гіпаратиреозом. Алотрансплантація макроінкапсульованих клітин ПЩЗ дозволяє заповнити гормонодефіцит шляхом імплантації клітин або тканини ПЩЗ без застосування імуносупресії [64].

Також пропонується алотрансплантація мікрокапсульованих клітин ПЩЗ, за допомогою якої можна імплантувати клітини або тканини парацитоподібного походження без імуносупресії. Повідомляється про алотрансплантацію парацитоподібної тканини в пацієнта з безперервною ендовенозною потребою кальцію для виживання. Мікрокапсули готували з комерційного альгінату натрію. Мікросфери імплантували в недомінантне передпліччя та в ногу. Автори показали функціональність трансплантата протягом 20 місяців без потреби введення ендogenous кальцію [65].

Алотрансплантацію культивованих клітин ПЩЗ можна розглядати як альтернативу до застосування вітаміну D<sub>3</sub> і кальцію при лікуванні гіпаратиреозу. Дослідження показали, що в деяких пацієнтів алотрансплантація парацитоподібних клітин може вважатися методом лікування постійного гіпаратиреозу після операції на ЩЗ. Функція трансплантата та/або виживаність не залежали від вихідної (початкової) життєздатності або секреторної активності культивованих клітин, використаних для трансплантації [66].

Паратиреоїдні тканини, які використовували для алотрансплантації — це культивовані парацитоподібні клітини, кріоконсервовані парацитоподібні клітини та інкапсульовані мікросфери. Середня виживаність трансплантата після алотрансплантації становила 47% під час спостереження за пацієнтами до 6 місяців і 41% — через 12 місяців. Через 24 місяці після алотрансплантації рівень ПТГ дорівнював майже 12 пг/мл, а рівень Са — майже 8 мг/дл. Автори підкреслюють, що алотрансплантація ПЩЗ для лікування гіпаратиреозу є ефективною та безпечною [67].

Вважається, що трансплантація диференційованих МСК мигдалин, інкапсульованих в екстрацелюлярний матрикс Matrigel, відновлює функцію ПЩЗ *in vivo* і є ефективною та безпечною [68]. Ця нова стратегія ефективна протягом тривалих періодів (3 місяці) і тому, ймовірно, буде доцільною в клініці для лікування гіпаратиреозу. Розробка сфероїдів МСК мигдалин також може забезпечити зручну та ефективну платформу для дослідників умов, пов'язаних з аномальним гомеостазом кальцію [69]. Є й новіша стратегія для лікування гіпаратиреозу — це інкапсульовані в гідрогелі МСК мигдалин, які стали найефективнішими при лікуванні гіпаратиреозу, демонструючи покращений гомеостаз кальцію в крові [70].

Для вдосконалення способу профілактики післяопераційного гіпаратиреозу, під час оперативного втручання в кивальний м'яз шиї (*musculus sternocleidomastoideus*) вводили суспензію культури ПЩЗ, отриманої за спрощеними умовами. Такий спосіб дозволяє в ранньому та подальшому післяопераційному періоді отримувати пацієнтом власний ПТГ, підвищити ефективність профілактики й знизити розвиток ускладнень. Протягом 6 місяців спостереження не зафіксовано гіпаратиреозу та гіпокальціємії. Застосування цього способу дозволяє значно зменшити частоту тимчасової та тривалої гіпокальціємії, суттєво підвищити ефективність та безпеку хірургічних втручань [71].

Розроблено також спосіб корекції післяопераційного гіпаратиреозу на ранніх термінах його розвитку внаслідок високої життєздатності та функціональної активності трансплантованих клітин ПЩЗ. Після встановлення гіпокальціємії в край найширшого м'яза спини трансплантують культуру аутологічних клітин ПЩЗ. Функціональну активність культивованих клітин підтверджує рівень ПТГ у живильному середовищі. Ін'єкційний спосіб трансплантації дозволяє виключити ризик міграції трансплантата. Введення суспензії культури аутологічних клітин ПЩЗ забезпечує нормалізацію рівнів іонізованого кальцію і ПТГ практично до 14-ї доби післяопераційного періоду, що свідчить про високу життєздатність і функціональну активність трансплантованих клітин ПЩЗ [72].

## Огляди

**Надиркові залози**

Проблема лікування хронічної надиркової недостатності надзвичайно складна та далека від остаточного вирішення. Синтетичні гормональні препарати не завжди забезпечують стійку компенсацію захворювання. Крім того, тривале застосування кортикостероїдів спричиняє розвиток серйозних захворювань [73, 74].

Альтернативою лікування гіпокортицизму може стати метод трансплантації органних культур надиркових залоз (ННЗ) новонароджених поросят, який продемонстрував досить високу клінічну ефективність [75, 76].

На підставі клінічного досвіду було розроблено показання до застосування вищезазначеного методу при лікуванні хвороби Аддісона, постадреналектомічного гіпокортицизму тощо. У попередніх клінічних дослідженнях для лікування гіпокортицизму використовували лише монокультуру ННЗ новонароджених поросят. При вивченні впливу комбінованої ксенотрансплантації органної культури ННЗ із гепатоцитами на перебіг хронічного гіпокортицизму позитивний результат спостерігався вже через 10-14 днів. Спостерігалася тенденція до подальшого поліпшення загального стану. Через 3-6 місяців після трансплантації в більшості хворих цілком зникали ознаки гіпокортицизму. Значно поліпшилися також показники гормональної забезпеченості організму хворих. На думку авторів, ксенотрансплантація органної культури ННЗ із культурою гепатоцитів за постадреналектомічного синдрому є не конкурентним, а доповнювальним традиційну глюко-мінералокортикоїдну терапію методом лікування. Ефект ксенотрансплантації органної культури ННЗ із гепатоцитами у хворих із гіпокортицизмом триває до 12 місяців [77].

Запропоновано технічно простий, відтворюваний, економічно доступний спосіб для лікування хронічної надиркової недостатності шляхом трансплантації органної культури кори ННЗ плодів людини і новонароджених поросят. Встановлено, що ксенотрансплантація культури з ННЗ новонароджених поросят за ефективністю не поступається такій культурі ННЗ плодів людини, а кількість матеріалу для трансплантації практично не обмежена. Трансплантація органної культури кори ННЗ новонароджених поросят забезпечує клінічну

компенсацію хронічного гіпокортицизму у хворих після тотальної адреналектомії й вилучення гормонально-активної пухлини кори ННЗ впродовж 6-9 міс. Вміст гормонів кори ННЗ та їхніх метаболітів у крові й сечі хворих зберігається в межах нормальних величин. Побічних ефектів після трансплантації органних культур кори ННЗ новонароджених поросят не спостерігали. За показаннями її можна повторювати неодноразово.

Також показано, що за умови спільного культивування тканини ННЗ і печінки новонароджених поросят відбувається посилення функціональної активності адреналектомічних гіпокортицидів, а після їхньої спільної ксенотрансплантації у хворих із різними формами гіпокортицизму продовжується період компенсації захворювання і знижується доза кортикостероїдів, які використовували як замісну терапію [78].

Крім того, досліджували індуковані стероїдогенні клітини людини, які залишались життєздатними при трансплантації в капсулу нирки миші та в ННЗ. Імплантація стероїдогенних клітин збільшувала базальний рівень кортикостерону в плазмі крові та подовжувала виживання мишей, що свідчить про можливість відновлення стероїдогенних клітин за допомогою терапії клітинної трансплантації при надирковій недостатності [79]. Цей спосіб, що використовує найновіші технології, спрямовані на виділення та генерування клітин *de novo*, які можуть бути використані для нових підходів регенеративної медицини для лікування патології ННЗ.

Були отримані обнадійливі результати за допомогою методів заміщення клітин. Зокрема, інкапсуляція надиркових СК відкриває нові перспективи для успішної трансплантації. Крім того, СК із мозкової речовини ННЗ можуть мати потенціал для лікування нейродегенеративних захворювань. Цікаво, що клітини-попередники GLI1+ в надирковій капсулі дорослої миші започатковують гетеротопну гонадоподібну тканину [80].

Здійснено також трансплантацію бичачих надиркових клітин, інкапсульованих в альгінат.

Трансплантація біоштучної ННЗ із ксеногенними клітинами може стати варіантом лікування пацієнтів із надирковою недостатністю та іншими розладами, пов'язаними зі стресом [81].

### Статеві залози

Зростання патології статевих залоз і порушення андрогенної функції, що спостерігаються останніми роками, зумовлено негативним впливом несприятливих екологічних і психостресорних чинників. Гіпогонадізм або тестикулярна недостатність у чоловіків визначається як зниження рівня тестостерону в сироватці крові в поєднанні з характерними симптомами [82]. Найчастіше гіпогонадізм асоціюється з ЦД, ожирінням та метаболічним синдромом [83].

Тестостерон у чоловіків продукується в клітинах Лейдіга, а їхня дисфункція може призводити до дефіциту гормону [84].

Низький рівень тестостерону може бути результатом первинного дефекту всередині сім'яників або вторинно від порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній вісі. При дисфункції клітин Лейдіга клітини слабо реагують на стимуляцію лютеїнізуювальним гормоном гіпофіза і виробляють менше тестостерону. Найпоширенішим лікуванням первинного гіпогонадізму є замісна терапія тестостероном. Однак така терапія викликає безпліддя і пов'язана з іншими несприятливими наслідками, такими як збільшення ризику серцево-судинної захворюваності й смертності.

Останні два десятиліття було досягнуто значного прогресу в ідентифікації джерел клітин Лейдіга для використання в трансплантаційній хірургії, включаючи штучну індукцію лейдігоподібних клітин із різних типів СК, наприклад, СК Лейдіга, МСК та плюрипотентних СК. Лейдігоподібні клітини, отримані з плюрипотентних СК, є перспективною моделлю для вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі диференціації клітин Лейдіга. Терапія на основі СК, яка відновлює в організмі клітини, що виробляють тестостерон, є перспективною для лікування первинного гіпогонадізму [85].

Сучасним стандартом лікування гіпогонадізму залишається довічна замісна терапія андрогенами, яка пов'язана з низкою протипоказань і розвитком побічних ефектів. Зокрема, через включення механізму зворотного негативного зв'язку по гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній вісі в пацієнтів знижується продукція лютеїнізуювального та фолікулостимулювального гормонів, що призводить до порушення

копулятивної й репродуктивної функцій. Отже, успішно усуваючи деякі симптоми андрогенодефіциту, екзогенний тестостерон пригнічує сперматогенез і лише посилює такий значущий прояв гіпогонадізму, як чоловіча інфертильність [86]. Іншими негативними ефектами терапії екзогенним тестостероном є підвищення ризиків інфарктів міокарда, інсультів і раку простати. Тому виникає потреба в пошуку нових підходів до лікування чоловічого гіпогонадізму, націлених на відновлення власного андроген-продукуючого апарату.

Є два напрямки терапії СК чоловіків із гіпогонадізмом. Перший метод передбачає диференціацію дорослих клітин Лейдіга від СК різного походження з кісткового мозку, жирової тканини або ембріональних джерел. Другий метод передбачає виділення, ідентифікацію та трансплантацію СК Лейдіга в тканину яєчка.

Показано, що клітинна терапія з інтратестикулярною трансплантацією аутологічних клітин строми кісткового мозку є перспективним напрямком лікування андроген-дефіцитних станів у чоловіків. Інтратестикулярне введення клітин строми кісткового мозку виявилось ефективним методом лікування експериментального андрогенного дефіциту. Через 28 діб після введення клітин рівень тестостерону збільшувався, а рівень естрадіолу зменшувався до аналогічних показників інтактних тварин. При гістологічному дослідженні сім'яників виявлено нормалізацію морфометричних показників сперматогенезу. Регенеративні властивості культури СК при інтратестикулярному введенні сприяють відновленню секреторної та екскреторної функцій яєчок і є альтернативною медикаментозною терапією. Основні переваги лікування з використанням живої культури в тому, що достатньо одноразового введення культури СК для відновлення зниженої функції яєчок. Крім того, така терапія не викликає побічних ефектів [87].

Доведено, що клітинна терапія з використанням аутологічних клітин строми кісткового мозку в комплексі з лікуванням ЦД та заходами, спрямованими на нормалізацію маси тіла, сприяє відновленню показників еректильної функції, концентрації загального тестостерону в крові поряд із нормалізацією показників вуглеводного та жирового обміну [87].

## Огляди

При моделюванні метаболічних порушень із використанням стрептозотоцину і жирової дієти в самців мишей лінії C57Bl/6 змінювався метаболізм та розвивалося запалення в підшлунковій залозі й сім'яниках. Секреція запальних медіаторів вказує на хронічний стан процесу запалення. Хронічне запалення і чинники діабету викликали розвиток порушень репродуктивної системи в самців мишей. Одночасно з метаболічними й репродуктивними порушеннями виявлялося збільшення кількості СК і прогеніторних клітин підшлункової залози та сім'яників. В експериментах *in vitro* та *in vivo* виявлено високий регенеративний потенціал попередників гемангіогенезу та інсулін-продукуючих  $\beta$ -клітин, сперматогоніальних СК самців мишей при метаболічних порушеннях. Низькі темпи регенерації мікроциркуляторного русла, інсулін-продукуючих  $\beta$ -клітин і статевих клітин при метаболічних порушеннях пов'язані зі сповільнювальною дією діабетичних чинників і запалення на СК та прогеніторні клітини [88].

Перспективним методом лікування гіпогонадізму є ксенотрансплантація органної культури сім'яників. Так, за даними авторів, у результаті трансплантації органної культури сім'яників новонароджених поросят хворим із первинним гіпогонадізмом спостерігається підвищення рівня тестостерону в крові, зниження вмісту фолітропіну й, особливо, лютропіну порівняно з такими до лікування. Безпосередньо після ксенотрансплантації компенсація рівня тестостерону відбувається значною мірою коштом гормону, який секретується трансплантованими клітинами Лейдіга [89].

Також, ефективним методом лікування гіпогонадізму вважають підшкірну автотрансплантацію СК Лейдіга в комбінації з клітинами Сертолі та міоїдними клітинами. Автори виявили, що самі по собі СК не здатні до самооновлення і диференціації, однак у поєднанні з клітинами Сертолі й міоїдними перетворюються в зрілі клітини Лейдіга. За результатами досліджень у мишей-реципієнтів при вищезгаданій автотрансплантації було зафіксовано підвищення рівня тестостерону в сироватці крові зі збереженням рівня лютеїнізувального гормону. Крім того, було встановлено, що продукція тестостерону

в пересаджених автотрансплантах регулювалася за допомогою сигнального шляху hedgehog (НН). Введення агоністів desert НН (ДНН) та антагоністів ДНН призводило відповідно до зростання і зниження рівня тестостерону. Отже, автотрансплантація СК Лейдіга призводить до збільшення рівня сироваткового тестостерону без впливу на рівні ЛГ і ФСГ [90].

Подібні дослідження *in vitro* та *in vivo* також показують можливість індукції СК до диференціації в дорослі клітини Лейдіга, які виробляють тестостерон. Крім того, їх можна трансплантувати з клітинами Сертолі для підвищення рівня тестостерону *in vivo*. Подібна терапія викликає мінімальний вплив на рівень лютеїнізувального та фолікулостимулювального гормонів. Терапія СК Лейдіга забезпечує ефективно підвищення рівня тестостерону без згубного впливу на рівень гонадотропіну [91].

Для лікування первинного чоловічого гіпогонадізму в експерименті запропоновано спосіб трансплантації аlogenної тканини кісткового мозку лабораторним тваринам із первинним гіпогонадізмом, змодельованим шляхом тимчасової ішемії тестикул. Трансплантацію аlogenної тканини кісткового мозку здійснювали шляхом ін'єкції під білкову оболонку тестикула клітинно-гелевого комплексу, який складається з клітинної маси аlogenного кісткового мозку і біорозкладного гетерогенного гідрогелю Сферо®ГЕЛЬ медіум. Запропонований спосіб простий, доступний, має високу ефективність лікування гіпогонадізму й ґрунтується на точній та контрольованій експериментальній моделі цієї патології, практично позбавленої побічних ефектів [92].

На моделі ішемії сім'яників у мишей вивчали СК та прогеніторні клітини. Ішемія сім'яників супроводжувалася зниженням концентрації вільного тестостерону та порушеннями в тестикулярній тканині. Накопичення дегенеративно змінених статевих клітин супроводжувалося зменшенням кількості сперматогоніальних СК з фенотипом CD117-CD29+ CD90+ і CD117+ CD29+ CD90+. Одночасно з патоморфологічними змінами в сім'яниках і пригніченням сперматогенезу ішемія викликала зменшення кількості прогеніторних гемопоетичних клітин, гемопоетичних СК з імунофенотипом Lin-CD117+

Sca-1+ c-kit+ CD34+ і Lin- CD117+ Sca-1+ c-kit+ CD34- і мультипотентних МСК (CD45- CD31- CD90+ CD106+) в тестикулярній тканині. Також в ішемізованій тестикулярній тканині мишей розширювалася популяція CD45- CD31+-ендотеліальних клітин [88].

СК із кількох нестероїдних джерел, включаючи ембріональні СК, індуковані плюрипотентні СК, зрілі фіброласти та МСК із кісткового мозку, жирової тканини та пуповини, були трансдиференційовані в клітини, подібні до клітин Лейдіга. Дорослі клітини Лейдіга, утворені з СК Лейдіга *in vitro*, а також клітини, подібні до клітин Лейдіга, були успішно трансплантовані тваринам із виснаженими дорослими клітинами Лейдіга, з відновленням рівня тестостерону в крові. Трансплантація СК Лейдіга на моделях гризунів відновлює продукцію тестостерону і є потенційним рішенням для лікування дефіциту гормону. Однак залишається невідомим, чи ці сприятливі ефекти будуть відтворені й на моделях крупніших тварин. Тому автори оцінювали безпеку та ефективність трансплантації аутологічних СК Лейдіга на моделі приматів із дефіцитом тестостерону. Трансплантація СК Лейдіга мавп відновила сперматогенез і покращила симптоми, пов'язані з дефіцитом тестостерону [93].

Трансплантація СК Лейдіга може стати новою стратегією лікування дефіциту тестостерону. Досліджувались потенційні терапевтичні переваги трансплантації CD51+ СК Лейдіга та можливість контролю цих трансплантованих клітин віссю гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Клітини CD51+ були виділені з ячок мишей C57BL/6. Вони експресують маркери СК Лейдіга і здатні до самовідновлення, широкої проліферації та диференціації в множинні мезенхімальні клітинні лінії та клітини Лейдіга *in vitro*. У щурів-реципієнтів спостерігалось часткове відновлення вироблення тестостерону та сперматогенезу. Крім того, трансплантовані клітини можуть регулюватися віссю гіпоталамус-гіпофіз-гонади й отже, можуть відновити нейроендокринну регуляцію функції ячок шляхом фізіологічного відновлення добових рівнів тестостерону в сироватці крові [94].

Після трансплантації в яєчка на моделі щурів клітини p75+ (рецептор нейротрофіну) диференціювались у клітини Лейдіга *in vivo* і виділяли тестостерон. Крім того, трансплантація

клітин p75+ прискорила відновлення рівня тестостерону в сироватці крові, сперматогенезу та ваги репродуктивних органів. Був розроблений метод ідентифікації та ізоляції СК Лейдіга людини на основі експресії p75 і показано, що трансплантовані p75+ СК Лейдіга людини можуть замінити порушені СК Лейдіга для вироблення тестостерону [95].

Отже, більш фізіологічним і патогенетично виправданим слід вважати метод, спрямований на відновлення функціонально-активних стероїдогенних клітин Лейдіга, що знаходяться в паренхімі яєчок та є основним джерелом тестостерону в організмі чоловіків. Найперспективнішою стратегією в таких випадках є клітинна терапія із застосуванням аутологічних клітин строми кісткового мозку, регенеративний потенціал яких пов'язаний з їхньою плюрипотентністю — можливістю диференціювання в будь-які клітини організму людини під впливом відповідних чинників.

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) — це стан жіночого гіпогонадізму [96]. Однією з причин розвитку ПНЯ є протипухлинна хіміотерапія [97]. Наразі найефективнішим методом лікування ПНЯ вважається замісна гормонотерапія, яка, однак, має ряд побічних ефектів і не забезпечує відновлення фертильності та корекції патологічних змін в органах-мішенях. Тому перспективним є пошук альтернативних методів лікування, що ґрунтуються на використанні СК. Показано, що при лікуванні ПНЯ, індукованої хіміотерапією, ефективність застосування МСК жирової тканини залежить від способу їхнього введення. Спостерігалось більш швидке і повне відновлення морфологічної структури, статевої функції та поведінкових реакцій у мишей при лікуванні ПНЯ шляхом інтраоваріального введення МСК жирової тканини [98].

Трансплантація клітин амніотичного епітелію людини покращує функцію яєчників, пошкоджену хіміотерапією на моделі мишей. Амніотичні МСК людини та клітини амніотичного епітелію людини після трансплантації виявляли терапевтичну активність, але результати свідчать про те, що амніотичні МСК людини є найефективнішим типом клітин для поліпшення роботи яєчників, ніж клітини амніотичного епітелію людини. Цей виразний ефект пояснюється клітинними біологічними характеристиками амніотичних МСК людини

## Огляди

(активність теломерази, рівень експресії плюрипотентних маркерів, секреція цитокінів і колагену), які перевершують клітини амніотичного епітелію людини, за винятком імунологічного відторгнення. Щоб перейти до ефективнішої клінічної терапії, достатньо врахувати властивості клітин.

## Висновки

Використання СК — один із найперспективніших напрямків розвитку сучасної медицини, зокрема, ендокринології. Різні типи СК можуть застосовуватись у комплексному лікуванні тиреоїдної патології, їх можна розглядати як альтернативу до застосування вітаміну D<sub>3</sub> і кальцію при лікуванні гіпопаратиреозу. Метод трансплантації органних культур ННЗ може стати альтернативою лікування гіпокортицизму. Клітинна терапія гіпогонадізму в чоловіків із використанням аутологічних клітин стромы кісткового мозку сприяє відновленню показників ерекційної функції та концентрації загального тестостерону в крові. Перспективною є трансплантація клітин амніотичного епітелію людини для покращення пошкодженої функції яєчників.

## Список використаної літератури

1. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells — a review. *Biotechnol Adv.* 2018 Jul-Aug;36(4):1111-26. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.011.
2. Lagarkova MA. Such various stem cells. *Biochemistry (Mosc).* 2019 Mar;84(3):187-9. doi: 10.1134/S0006297919030015.
3. Bozdağ SC, Yüksel MK, Demirer T. Adult stem cells and medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1079:17-36. doi: 10.1007/5584\_2018\_184.
4. Posfai E, Schell JP, Janiszewski A, Rovic I, Murray A, Bradshaw B, et al. Evaluating totipotency using criteria of increasing stringency. *Nat Cell Biol.* 2021 Jan;23(1):49-60. doi: 10.1038/s41556-020-00609-2.
5. Yang J, Ryan DJ, Wang W, Tsang JC, Lan G, Masaki H, et al. Establishment of mouse expanded potential stem cells. *Nature.* 2017 Oct 19;550(7676):393-7. doi: 10.1038/nature24052.
6. Fetal stem cells in regenerative medicine. Principles and translational strategies. *Anticancer Res.* 2016 Aug;36(8):4374-5.
7. Abbaspanah B, Momeni M, Ebrahimi M, Mousavi SH. Advances in perinatal stem cells research: a precious cell source for clinical applications. *Regen Med.* 2018 Jul 1;13(5): 595-610. doi: 10.2217/rme-2018-0019.
8. Ng AP, Alexander WS. Haematopoietic stem cells: past, present and future. *Cell Death Discovery.* 2017;3:17002. doi: 10.1038/cddiscovery.2017.2.
9. Alatyayt SM, Alasmari HM, Aleid OA, Abdel-Maksoud MS, Elsherbiny N. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue Cell.* 2020 Aug;65:101351. doi: 10.1016/j.tice.2020.101351.
10. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int J Med Sci.* 2018 Jan 1;15(1):36-45. doi: 10.7150/ijms.21666.
11. Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: State-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018 Aug;18(3): e264-77. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.002.
12. Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkwicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(3):329-37. doi: 10.18388/abp.2015\_1023.
13. Friedenstien AJ, Ivanov-Smolenski AA, Chajlakjan RK, Gorskaya UF, Kuralesova AI, Latzinik NW, Gerasimow UW. Origin of bone marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and heterotopic transplants. *Exp Hematol.* 1978;6(5):440-4.
14. Pizzute T, Lynch K, Pei M. Impact of tissue-specific stem cells on lineage-specific differentiation: a focus on the musculoskeletal system. *Stem Cell Rev Rep.* 2015 Feb;11(1):119-32. doi: 10.1007/s12015-014-9546-8.
15. Bhartiya D. Adult tissue-resident stem cells—fact or fiction? *Stem Cell Res Ther.* 2021 Jan 21;12(1):73. doi: 10.1186/s13287-021-02142-2.
16. Sambasivan R, Tajbakhsh S. Adult skeletal muscle stem cells. *Results Probl Cell Differ.* 2015;56:191-213. doi: 10.1007/978-3-662-44608-9\_9.
17. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006 Aug 25;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
18. Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008 Jan 10;451(7175):141-6. doi: 10.1038/nature06534.
19. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007 Nov 30;131(5):861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
20. Golchin A, Shams F, Kangari P, Azari A, Hosseinzadeh S. Regenerative medicine: injectable cell-based therapeutics and approved products. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1237:75-95. doi: 10.1007/5584\_2019\_412.
21. Панова АВ, Голюсова ДВ, Киселев СЛ. Перспективы применения плюрипотентных стволовых клеток человека в эндокринологии. *World J Personalized Medicine.* 2017;1(1):13-7 (Panova AV, Goliusova DV, Kiselev SL. Prospects for the use of human pluripotent stem cells in endocrinology. *World J Pers Med.* 2017;1(1):13-7. Russian). doi: 10.14341/wjpm9297.
22. Fadin GP, Mehta A, Dhindsa DS, Bonora BM, Sreejit G, Nagareddy P, Quyyumi AA. Circulating stem cells and cardiovascular outcomes: from basic science to the clinic. *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4271-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehz923.
23. Carotenuto F, Teodori L, Maccari AM, Delbono L, Orlando G, Di Nardo P. Turning regenerative technologies into treatment to repair myocardial injuries. *J Cell Mol Med.* 2020 Mar;24(5):2704-16. doi: 10.1111/jcmm.14630.
24. Guo Y, Peng Y, Zeng H, Chen G. Progress in mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke. *Stem Cells Int.* 2021 Jun 15;2021:9923566. doi: 10.1155/2021/9923566.
25. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020 Feb;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
26. Тронько МД. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015-2020 роки. Доповідь на VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року *Ендокринологія.* 2015;20(1):373-80 (Tron'ko MD. Current state and prospects of development of fundamental and clinical endocrinology for 2015-2020. Report at the VIII Congress of the Association of Endocrinologists of Ukraine, Kyiv, 20-22 Oct 2014. *Endokrynolog ia.* 2015;20(1):373-80. Ukrainian).
27. Kassem DH, Kamal MM. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived stem cells for diabetes mellitus: a meta-analysis study.

- Stem Cell Res Ther. 2020 Nov 16;11(1):484. doi: 10.1186/s13287-020-01996-x.
28. Wang Y, Shan SK, Guo B, Li F, Zheng MH, Lei LM, et al. The multi-therapeutic role of MSCs in diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 7;12:671566. doi: 10.3389/fendo.2021.671566.
  29. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020 Nov;19(11): e13260. doi: 10.1111/acer.13260.
  30. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017 Jun 15;144(12):2123-40. doi: 10.1242/dev.145615.
  31. Benvenga S, Antonelli A, Vita R. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Dec;16(4):319-40. doi: 10.1007/s11154-016-9327-6.
  32. Udovic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun;13(2):55-9. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
  33. Borson-Chazot F, Terra JL, Goichot B, Caron P. What is the quality of life in patients treated with levothyroxine for hypothyroidism and how are we measuring it? A critical, narrative review. *J Clin Med*. 2021 Mar 30;10(7):1386. doi: 10.3390/jcm10071386.
  34. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*. 2019 Oct;66(1):18-26. doi: 10.1007/s12020-019-02023-7.
  35. Ma R, Shi R, Morshed SA, Latif R, Davies TF. Derivation and 97% purification of human thyroid cells from dermal fibroblasts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:446. 10.3389/fendo.2020.00446.
  36. Posabella A, Alber AB, Undeutsch HJ, Drosner RA, Hollenberg AN, Ikonomou L, et al. Derivation of thyroid follicular cells from pluripotent stem cells: insights from development and implications for regenerative medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 20;12:666565. doi: 10.3389/fendo.2021.666565.
  37. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev* 1992;72:667-97.
  38. Jamee R, Araf Y, Naser IB, Promon SK. The promising rise of bioprinting in revolutionizing medical science: Advances and possibilities. *Regen Ther*. 2021 Jun 15;18:133-45. doi: 10.1016/j.reth.2021.05.006.
  39. Mariniello K, Ruiz-Babot G, McGaugh EC, Nicholson JG, Gualtieri A, Gaston-Massuet C, et al. Stem cells, self-renewal, and lineage commitment in the endocrine system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 8;10:772. doi: 10.3389/fendo.2019.00772.
  40. Бойко ОА, Лавренчук ГІ, Гурандо ВР, Довгалою АІ, Клішч ІМ. Структурно-функціональні зміни в культурі клітин щитоподібної залози новонароджених щурів, опромінених in utero радіоізотопами йоду-131 в різні терміни гестації. Вісник наукових досліджень. 2019;1:103-11 (Boiko OA, Lavrenchuk GI, Gurando V, Dovgalyuk AI, Klishch IM. Morphofunctional changes in cell cultures of thyroid gland of newborn rats irradiated in utero by radio isotopes of iodine-131 I n various terms of gestation. *Visnyk naukovykh doslidzhen'*. 2019;1:103-11. Ukrainian).
  41. Oftedal BE, Wolff ASB. New era of therapy for endocrine autoimmune disorders. *Scand J Immunol*. 2020 Nov;92(5): e12961. doi: 10.1111/sji.12961.
  42. Малова НГ, Сиротенко ЛА, Кравчун НА. Свойства и перспективы применения стволовых клеток (обзор литературы и собственные данные). Проблемы эндокринной патологии. 2018;2:65-74 (Malova NG, Sirotenko LA, Kravchun NA. Properties and prospects of stem cell application (review and own data). *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2018;2:65-74. Russian).
  43. Cao Y, Jin X, Sun Y, Wen W. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance. *Autoimmunity*. 2020 Feb;53(1):35-45. doi: 10.1080/08916934.2019.1697689.
  44. Малова НГ, Комарова ІВ, Сиротенко ЛА, Анікеєва КС. Функціональна активність щитоподібної залози щурів з експериментальним аутоімунним тиреоїдитом на ранніх термінах після введення алогенних кріоконсервованих фетальних клітин. Проблеми ендокринної патології. 2017;1:53-62 (Malova NG, Komarova IV, Sirotenko LA, Anikeeva KS. Rat's thyroid gland with experimental autoimmune thyroiditis functional activity on early terms after introduction kryo canned fetal stem cells. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2017;1:53-62. Ukrainian).
  45. Караченцев ЮІ, Малова НГ, Комарова ІВ, Сиротенко ЛА, Сергієнко ЛЮ, Оченашко ОВ, Петренко ОЮ. Морфологічні особливості щитоподібної залози щурів із експериментальним аутоімунним тиреоїдитом після введення алогенних кріоконсервованих фетальних клітин. Проблеми криобіології і криомедицини. 2017; 27(4):356-66 (Karachentsev YuI, Malova NG, Komarova IV, Sirotenko LA, Sergienko LYu, Ochenshko OV, et al. Morphological features of thyroid gland in rats with experimental autoimmune thyroiditis after administering cryopreserved allogeneic fetal cells. *Problemy kriobiologii i kriomeditsiny*. 2017;27(4):356-66. Ukrainian/English).
  46. Choi EW, Lee JM, Lee HW, Yang J, Youn HY. Therapeutic effects of CTLA4Ig gene-transduced adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation on established autoimmune thyroiditis. *Cell Transplant*. 2015;24(11):2221-36. doi: 10.3727/096368914X685122.
  47. Легач ЄІ. Ефективність комбінованої трансплантації щитоподібної залози та сім'яників за умов експериментального гіпотиреозу. Укр радіол журн. 2006;14(4):444-9 (Legach YeI. The efficacy of thyroid gland and testes combined transplantation in experimental hypothyrosis. *Ukr radiol zhurn*. 2006;14(4):444-9. Ukrainian).
  48. Бокотько РР, Мазуркевич АЙ, Сердюков ЯК, Данілов ВБ, Малуок МО, Харкевич ЮО, та ін. Мікроскопічні зміни в щитоподібній залозі білих щурів за відновлення її структури шляхом введення мезенхімальних стовбурових клітин при експериментальному гіпотиреозі. Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2017;18(2):377-82 (Bokot'ko RR, Mazurkevich AY, Serdyukov YK, Danilov VB, Maluyok MO, Kharkevich you, et al. Microscopic changes in thick-dimensional rats of wheat ruresafter the restoration of its structure by introducing cerebralstem cells in experimental hypothythresis. *Naukovo-tekhnichnyy byuletent' Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrol'noho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biolohiyi tvaryn*. 2017;18(2):377-82. Ukrainian).
  49. Shadia E El Nabarawy, Olfat A Abd-El-Aty, Mona AA Arafa, Rasha K Elsaid. Role of stem cells in management of experimentally induced hypothyroidism in albino rat. *Med J Cairo Univ*. 2019 Sept;87(5):2707-23. doi: 10.21608/MJCU.2019.58594.
  50. Галян АН, Попов ОС, Лян НИ, Ларионов ММ, Тихонов ВИ, Дыгай АМ, Удут ВВ. Аутогенная трансплантация ткани щитовидной железы в условиях клеточной терапии как вариант профилактики послеоперационного гипотиреоза. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2011;4(39):39-46 (Galyan AN, Popov OS, Lyan NI, Larionov MM, Tichonov VI, Dygay AM, Uдут VV. Thyroid tissue autotransplantation in cell therapy as an option of postoperative hypothyroidism prevention. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii*. 2011;4(39):39-46. Russian).
  51. Hollenberg AN, Choi J, Serra M, Kotton DN. Regenerative therapy for hypothyroidism: mechanisms and possibilities. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Apr 15;445:35-41. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.012.
  52. Третьак СИ, Хрыщанович ВЯ. Современные методы лечения гипотиреоза: монография. Минск: БГМУ, 2011; 150 с. (Tretyak SI, Khryshchanovich VYa. Modern methods of hypothyroidism treatment: monograph. Minsk: BGMU; 2011, 150 p. Russian).
  53. Kurmann AA, Serra M, Hawkins F, Rankin SA, Mori M, Astapova I, et al. Regeneration of thyroid function by transplantation of differentiated pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;17(5):527-42.
  54. Ogundipe VML, Groen AH, Hoeser N, Nagle PWK, Hess J, Faber H, et al. Generation and differentiation of adult tissue-

## Огляди

- derived human thyroid organoids. *Stem Cell Reports*. 2021 Apr 13;16(4):913-25. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.011.
55. Кліщ ІМ, Верба РВ. Використання стовбурових клітин із пуповинної крові для корекції порушень ендогенної інтоксикації у щурів із гострим поширеним перитонітом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2017;3:35-42 (Klishch IM, Verba RV. Use of cord blood stem cells for correction of violations of endogenous intoxication in rats with acute distributed peritonitis on the background of mercazolil-induced hypothyroidism. *Shpytal'na khirurgiya. Zhurnal imeni L. Ya. Koval'chuka*. 2017;3:35-42. Ukrainian).
  56. Che K, Liu X, Chi J, Li P, Gao J, Fu Z, et al. The effects of adipose-derived mesenchymal stem cells combined with sodium selenite on Hashimoto's thyroiditis. *Am J Transl Res*. 2020 Oct 15;12(10):6422-33.
  57. Ma R, Morshed SA, Latif R, Davies TF. A stem cell surge during thyroid regeneration. *Front Endocrinol*. 2021;11:606269. doi: 10.3389/fendo.2020.606269.
  58. Mihai R, Thakker RV. Management of endocrine disease: Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation. *Eur J Endocrinol*. 2021 May;184(5): R165-75. doi: 10.1530/EJE-20-1367.
  59. Zhang P, Zhang H, Dong W, Wang Z, Qin Y, Wu C, Dong Q. Differentiation of rat adipose-derived stem cells into parathyroid-like cells. *Int J Endocrinol*. 2020 Jun 12;2020:1860842. doi: 10.1155/2020/1860842.
  60. Zhao Y, Luo B. Adipose-derived stem cells: a novel source of parathyroid cells for treatment of hypoparathyroidism. *Medical Hypotheses*. 2016;93:143-5. doi:10.1016/j.mehy.2016.05.011.
  61. Спосіб лікування післяопераційного гіпопаратиреоза: А 61К 35/12, А 61Р 5/18 / Хрыщанович ВЯ, Третьяк СИ, Харламова АН; заявитель УО Белорус. гос. мед. ун-т. № а 20120550; заявл. 05.04.12; опубл. 30.12.2013 (Khryshchanovich VYa, Tretyak SI, Harlamova AN, inventors; Belarusian state medical university, assignee. Method for the treatment of postoperative hypoparathyroidism. Patent of Belarus № а 20120550. 2013 Dec 30. Belarusian).
  62. Хрыщанович ВЯ, Третьяк СИ, Большов АВ, Бейманов АЭ, Ходосовская ЕВ, Колесникова ТС, и др. Мининвазивные методы лечения послеоперационного гипопаратиреоза. Эндососударная аллотрансплантация паратироцитов. Военная медицина. 2015;2:80-3 (Khryshchanovich VYa, Tretyak SI, Bolshov AV, Beimanov AE, Khodosovskaya EV, Kolesnikova TS, et al. Minimally invasive methods of treatment of postsurgical hypoparathyroidism. *Endovascular parathyroid allotransplantation. Voyennaya meditsina*. 2015;2:80-3. Russian).
  63. Cui Q, Zhang D, Kong D, Tang J, Liao X, Yang Q, et al. Co-transplantation with adipose-derived cells to improve parathyroid transplantation in a mice model. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(200). doi: 10.1186/s13287-020-01733-4.
  64. Khryshchanovich V, Ghoussein Y. Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: case report. *Ann Saudi Med*. 2016 Mar-Apr;36(2):143-7. doi: 10.5144/0256-4947.2016.21.3.1130.
  65. Cabané P, Gac P, Amat J, Pineda P, Rossi R, Caviedes R, Caviedes P. Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report. *Transplant Proc*. 2009 Nov;41(9):3879-83. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.211.
  66. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołłoczko T, Sawicki A, Górski A, Chudziński W, et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation*. 2007 Mar 27;83(6):734-40. doi: 10.1097/01.tp.0000258601.17505.9d.
  67. Parameswaran R, Samuel M, Satish RL, Kripesh A, Moorthy V, Vajjhala R, et al. Parathyroid allotransplantation to treat post-thyroidectomy hypoparathyroidism: A review of case studies. *Surgeon*. 2021 Jun;19(3):183-92. doi: 10.1016/j.surge.2020.06.008.
  68. Park YS, Kim HS, Jin YM, Yu Y, Kim HY, Park HS, et al. Differentiated tonsil-derived mesenchymal stem cells embedded in Matrigel restore parathyroid cell functions in rats with parathyroidectomy. *Biomaterials*. 2015 Oct;65:140-52. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.06.044.
  69. Park YS, Hwang JY, Jun Y, Jin YM, Kim G, Kim HY, et al. Scaffold-free parathyroid tissue engineering using tonsil-derived mesenchymal stem cells. *Acta Biomater*. 2016 Apr 15;35:215-27. doi: 10.1016/j.actbio.2016.03.003
  70. Park YS, Lee Y, Jin YM, Kim G, Jung SC, Park YJ, et al. Sustained release of parathyroid hormone via in situ cross-linking gelatin hydrogels improves the therapeutic potential of tonsil-derived mesenchymal stem cells for hypoparathyroidism. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Mar;12(3): e1747-56. doi: 10.1002/term.2430.
  71. Черенько СМ, Січінава РМ, Нечай ОП, Ларін ОС, Смоляр ВА. Спосіб профілактики післяопераційного гіпопаратиреозу патент № 115216 Опубл.: 10.04.2017 Бюл. № 7 номер заявки 2018 u10228 (Cherenko SM, Sichinava RM, Nechai OP, Larin OS, Smolyar VA, inventors; Ukrainian scientific and practical center for endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine, assignee. Methods for the prevention of hypoparathyroidism during surgery. Patent of Ukraine No. 115216. 2017 Apr 10. Ukrainian).
  72. Аюшеева АВ, Лепехова СА, Гольдберг ОА, Ильичева ЕА, Курганский ИС, Каргин АГ. Способ коррекции послеоперационного гипопаратиреоза. RU2581023C1 патент № 2581023 C1 РФ опубл 10.04.2016 Бюл № 10 (Ayusheeva AV, Lepekhova SA, Goldberg OA, Ilyicheva EA, Kurganskiy IS, Kargin AG, inventors; Federal State Budgetary Scientific Institution "Irkutsk scientific center of surgery and traumatology", assignee. A method for correcting postoperative hypoparathyroidism. Patent of Russian Federation No. 2581023. 2016 Apr 10. Russian).
  73. Stefan R Bornstein, Maria Malyukov, Carolin Heller, Christian G Ziegler, Gerard Ruiz-Babot, Andreas Schedl, et al. New horizons: novel adrenal regenerative therapies. *J Clin Endocrinol & Metabol*. 2020 Sept;105(9):3103-7. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa438>.
  74. Liew SY, Akker SA, Guasti L, Pittaway JFH. Glucocorticoid replacement therapies: past, present and future. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2019 Oct;8:152-9. doi: 10.1016/j.coemr.2019.08.011.
  75. Січінава РМ. Гормональний статус у крові хворих з пост-адреналовим гіпокортицизмом після трансплантації органної культури надниркових залоз новонароджених поросят. *Трансплантологія*. 2000;1:153-6 (Sichinava RM. Hormonal status in the blood of patients with postrenal adrenal hypocorticism after transplantation of organ culture of the adrenal glands of newborn piglets. *Transplantologia*. 2000;1:153-6. Ukrainian).
  76. Ларін АС, Сичинава РМ, Сидоренко ЛН. Динаміка урвня 17-ОКС и 11-ОКС у реципієнтів при болезні Иценко-Кушинга под впливом ксенотрансплантації органної культури надпочечників новонароджених поросят. *Трансплантологія*. 2004;3:301-3 (Larin AS, Sichinava RM, Sidorenko LN. Dynamics of the level of 17-OCS and 11-OCS in recipients with Itsenko-Cushing's disease under the influence of xenotransplantation of organ culture of the adrenal glands of newborn piglets. *Transplantologia*. 2004;3:301-3. Russian).
  77. Турчин ІС, Ларін ОС, Січінава РМ, Сидоренко ЛМ, Дроздович ІІ, Коваленко МО, та ін. Комбінований метод лікування гіпокортицизму. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009;2(27):57-8 (Turchin IS, Larin OS, Sichinava RM, Sidorenko LM, Drozdovych II, Kovalenko MO, et al. The combined method of hypocorticism treatment. *Klinichna endokrynologiya ta endokrynna khirurgiya*. 2009;2(27):57-8. Ukrainian).
  78. Ларін ОС, Анастасій ЛВ, Гирявенко ОЯ, Січінава РМ. Комбінована ксенотрансплантація як метод пролонгації життєздатності та функціонування трансплантата під час лікування різних форм гіпокортицизму. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;1(43):3-14 (Larin OS, Anastasiy LV, Giryavenko OYa, Sichinava RM. Combined xenotransplantation as a method of prolonging the viability and function of the graft in the treatment of various forms of hypocorticism. *Klinichna endokrynologiya ta endokrynna khirurgiya*. 2013;1(42):3-14. Ukrainian).
  79. Tanaka T, Aoyagi C, Mukai K, Nishimoto K, Kodama S, Yanase T. Extension of survival in bilaterally adrenalectomized mice by implantation of SF-1/Ad4BP-induced steroidogenic cells. *Endocrinology*. 2020 Mar 1;161(3): bqaa007. doi: 10.1210/endo/bqaa007.
  80. Dörner J, Martinez Rodriguez V, Ziegler R, Röhrig T, Cochran RS, Götz RM, et al. GLI1+ progenitor cells in the adrenal capsule of the adult mouse give rise to heterotopic gonadal-like tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Feb 5;441:164-75. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.043.

81. Balyura M, Gelfgat E, Ehrhart-Bornstein M, Ludwig B, Gendler Z, Barkai U, et al. Transplantation of bovine adrenocortical cells encapsulated in alginate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Feb 24;112(8):2527-32. doi: 10.1073/pnas.1500242112.
82. Deebel NA, Galdon G, Zarandi NP, Stogner-Underwood K, Howards S, Lovato J, et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Jan 1;26(1):58-72. doi: 10.1093/humupd/dmz038.
83. Li J, Lai H, Chen S, Zhu H, Lai S. Interaction of sex steroid hormones and obesity on insulin resistance and type 2 diabetes in men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb;31(2):318-27. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.022.
84. Chen P, Zirkin BR, Chen H. Stem Leydig cells in the adult testis: characterization, regulation and potential applications. *Endocr Rev*. 2020 Feb 1;41(1):22-32. doi: 10.1210/endo/bnz013.
85. Li L, Papadopoulos V. Advances in stem cell research for the treatment of primary hypogonadism. *Nat Rev Urol*. 2021 Aug;8(8):487-507. doi:10.1038/s41585-021-00480-2.
86. Liu ZJ, Liu YH, Huang SY, Zang ZJ. Insights into the regulation on proliferation and differentiation of stem Leydig cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Feb 17. doi: 10.1007/s12015-021-10133-x.
87. Антонян И.М. Возможности применения стволовых клеток для коррекции вторичного андрогенного дефицита крыс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013; 2(100):112-5 (Antonyan IM. Ways of administration of stem cells for the correction of secondary hypogonadism in rats. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2013;2(100):112-5. Russian).
88. Пахомова АВ, Першина ОВ, Крупин ВА, Ермолаева ЛА, Ермакова НН, Кудряшова АИ, и др. Роль стволовых и прогениторных клеток в регенерации поджелудочной железы и семенников при метаболических нарушениях. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2017;16(4):220-32. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-220-232 (Pakhomova AV, Pershina OV, Krupin VA, Ermolaeva LA, Ermakova NN, Kudryashova AI, et al. The role of stem and progenitor cells in the regeneration of the pancreas and testes in metabolic disorders. *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2017;16(4):220-32. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-220-232. Russian).
89. Лучицкий ЄВ, Дроздович П, Турчин ІС, Кобяков СК, Марков ВВ, Потіха ОП. Ксенотрансплантація органної культури сім'яників як метод лікування гіпгонадизму. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2003;1(2):65-9 (Luchytskyi EV, Drozdovych II, Turchyn IS, Kobayakov SK, Markov VV, Potikha OP. Xenotransplantation of testicular organ culture as a method of treatment of hypogonadism. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya*. 2003;1(2):65-9. Ukrainian).
90. Arora H, Zutton MSSR, Nahar B, Lamb D, Hare JM, Ramasamy R. Subcutaneous Leydig stem cell autograft: a promising strategy to increase serum testosterone. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Jan;8(1):58-65. doi: 10.1002/sctm.18-0069.
91. Achua JK, Frech FS, Ramasamy R. Leydig stem cells and future therapies for hypogonadism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Dec;27(6):419-23. doi: 10.1097/MED.0000000000000580.
92. Машков АЕ, Куликов АВ, Федулов АВ, Филюшкин ЮН, Куликов ДА, Слесарев ВВ, и др. винахідники; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), патентовладелец. Способ лечения первичного мужского гипогонадизма в эксперименте. Патент РФ № 2618197. 2017 трав. 02 (Mashkov AE, Kulikov AV, Fedulov AV, Filyushkin YUN, Kulikov DA, Slesarev VV, et al., inventors; State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region «Moscow Regional Research Clinical Institute named after MF Vladimirsky» (GBUZ MO MONIKI named after MF Vladimirsky), assignee. A method of treating primary male hypogonadism in the experiment. Patent of Russian Federation No. 2618197. 2017 May 02. Russian).
93. Xia K, Chen H, Wang J, Feng X, Gao Y, Wang Y, et al. Restorative functions of autologous stem Leydig cell transplantation in a testosterone-deficient non-human primate model. *Theranostics*. 2020 Jul 9;10(19):8705-20. doi: 10.7150/thno.46854.
94. Zang ZJ, Wang J, Chen Z, Zhang Y, Gao Y, Su Z, et al. Transplantation of CD51+ stem Leydig cells: a new strategy for the treatment of testosterone deficiency. *Stem Cells*. 2017 May;35(5):1222-32. doi: 10.1002/stem.2569.
95. Zhang M, Wang J, Deng C, Jiang MH, Feng X, Xia K, et al. Transplanted human p75-positive stem Leydig cells replace disrupted Leydig cells for testosterone production. *Cell Death Dis*. 2017 Oct 12;8(10):e3123. doi: 10.1038/cddis.2017.531.
96. Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jun;102:254-62. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.056.
97. Ding C, Li H, Wang Y, Wang F, Wu H, Chen R, et al. Different therapeutic effects of cells derived from human amniotic membrane on premature ovarian aging depend on distinct cellular biological characteristics. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Jul 27;8(1):173. doi: 10.1186/s13287-017-0613-3.
98. Козуб МІ, Скибіна КІІ, Мусатова ІБ, Прокопюк ОВ, Граматюк СМ, Тининіка ЛМ, та ін. Порівняння терапевтичних ефектів різних способів введення мезенхімальних стовбурових клітин мишам з передчасною недостатністю яєчників. *Проблеми ендокринної патології*. 2021; 76(2): doi: 10.21856/j-PEP.2021.2.05 (Kozub MI, Skybina KP, Musatova IB, Prokopiuk OV, Gramatiuk SM, Tynynyka LM, et al. Comparison of therapeutic effects of different methods of administration of mesenchymal stem cells to mice with premature ovarian insufficiency. *Problemy endokrynoyi patolohiyi*. 2021;2(76): 35-40. doi: 10.21856/j-PEP.2021.2.05. Ukrainian).

## Application of stem cells in endocrinology: problems and prospects

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev

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

**Abstract.** In recent years, thanks to the achievements of modern biology, a new direction in medicine called regenerative medicine has emerged and is intensively developing. The main goal of regenerative medicine is to restore the structure and function of missing or damaged human cells, tissues or organs in order to reconstitute their normal functioning. Conceptually, regenerative medicine is based on the use of its own resources to renew the body. The use of stem cells (SC) is one of the most promising directions in the development of modern medicine. The data obtained indicate the effectiveness of the SC use for the treatment of a number of severe diseases, including those of endocrine nature. Hormone replacement therapy for endocrine disorders cannot reproduce the complex metabolic interactions of hormones. Organ or cell transplantation is a more physiological approach to the treatment of endocrine diseases. Among the urgent problems, one of the most important ones is the pathology of the thyroid gland. The data obtained on the properties of SCs cultivated using modern technologies opened up the possibility of their application for the complex treatment of thyroid pathology. Allogeneic transplantation of cultured parathyroid cells can be considered as an alternative to the use of vitamin D<sub>3</sub> and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. The problem of treating chronic adrenal insufficiency is far from being solved. The method of transplantation of adrenal glands organ cultures, which has demonstrated a fairly high clinical efficacy, can be an alternative

## Огляди

to the treatment of hypocorticism. Male hypogonadism is defined as a decrease in serum testosterone levels in combination with characteristic symptoms. Hypogonadism is more commonly associated with diabetes mellitus, obesity, and metabolic syndrome. It has been proven that cell therapy with the use of autologous cells of the bone marrow stroma in combination with the treatment of diabetes and measures aimed to normalizing body weight, helps to restore the parameters of erectile function and the concentration of total testosterone in the blood.

**Keywords:** stem cells, regenerative medicine, endocrine glands.

## Применение стволовых клеток в эндокринологии: проблемы и перспективы

**Н.Д. Тронько, Е.И. Ковзун, В.М. Пушкарёв**

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

**Резюме.** В последние годы благодаря достижениям современной биологии в медицине появилось и интенсивно развивается новое направление, которое получило название регенеративная медицина. Основной целью регенеративной медицины является восстановление структуры и функций отсутствующих или поврежденных клеток, тканей или органов человека для воспроизведения их нормального функционирования. Концептуально регенеративная медицина основана на использовании для обновления организма его собственных ресурсов. Использование стволовых клеток (СК) — одно из самых перспективных направлений развития современной медицины. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения СК для лечения ряда тяжелых, в том числе и эндокринных, заболеваний. Гормональная заместительная терапия эндокринных нарушений не может воспроизвести сложное метаболическое взаимодействие гормонов. Трансплантация органов или клеток является более физиологическим подходом к лечению эндокринных заболеваний. Среди актуальных проблем одно из наиболее важных мест занимает патология щитовидной железы. Полученные данные относительно свойств СК, культивируемым по современным технологиям, открыли возможность их применения для комплексного лечения тиреоидной патологии. Аллотрансплантацию культивируемых клеток паращитовидной железы можно рассматривать как альтернативу применению витамина D<sub>3</sub> и кальция при лечении гипопаратиреоза. Проблема лечения хронической недостаточности надпочечников далека от окончательного решения. Альтернативой лечения гипокортицизма может стать метод трансплантации органных культур надпочечников, продемонстрировавший достаточно высокую клиническую эффективность. Гипогонадизм у мужчин определяется как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами. Чаще гипогонадизм ассоциируется с сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом. Доказано, что клеточная терапия с использованием аутологичных клеток стромы костного мозга

в комплексе с лечением сахарного диабета и мероприятиями, направленными на нормализацию массы тела, способствует восстановлению показателей эректильной функции и концентрации общего тестостерона в крови.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, регенеративная медицина, эндокринные железы.

**Для цитування:** Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкарёв ВМ. Застосування стовбурових клітин в ендокринології: проблеми і перспективи. Ендокринологія. 2021;26(4):376-395. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.

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

**Відомості про авторів:** Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарёв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

**Особистий внесок:** Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Ковзун О.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарёв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту, підготовка до друку і переклад резюме.

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

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

**Стаття:** надійшла до редакції 18.11.2021 р.; перероблена 30.11.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

**For citation:** Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VM. Application of stem cells in endocrinology: problems and prospects. Endokrynologia. 2021;26(4):376-395. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.

**Correspondence address:** Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «V.P. 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:** Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN 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; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; 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.

**Personal contribution:** Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article; Kovzun O.I. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing, preparation for printing and translation of resume.

**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 18 November 2021; revised 30 November 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитирования:** Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарев ВМ. Применение стволовых клеток в эндокринологии: проблемы и перспективы. Эндокринология. 2021;26(4):376-395. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.

**Адрес для переписки:** Пушкарев Владимир Михайлович, pushkarev.vt@gmail.com, 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,

заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, проф., чл.-корр. НАМН Украины, заместитель директора Института по научным вопросам, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарев Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

**Личный вклад:** Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Ковзун Е.И. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарев В.М. — анализ литературных источников и написание текста, подготовка к печати и перевод резюме.

**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 18.11.2021 г.; переработана 30.11.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.

# Метаболічний синдром – дієтологічні рекомендації та нутрицевтична корекція

**О.С. Няньковська,  
С.Л. Няньковський,  
М.С. Яцула,  
М.І. Городиловська**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Метаболічний синдром (МС) визначається як поєднання факторів ризику метаболічного походження (інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2-го типу, вісцеральне ожиріння, атерогенна дисліпідемія та/або високий артеріальний тиск (АТ)), що підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Згідно з дослідженням «Індекс здоров'я» 2019 року, кожен другий дорослий українець (53,7%) має зайву вагу. Окрім генетичної схильності, існують важливі фактори навколишнього середовища, які можуть впливати на патогенез МС. Певні зміни способу життя можуть позитивно вплинути на перебіг МС. **Мета** роботи — розглянути сучасні дані, щодо впливу харчування та різних нутрицевтиків на МС. Епідеміологічні дані свідчать про те, що дієта з високим вмістом фруктів, овочів, риби та цільного зерна може покращити всі фактори ризику, пов'язані з МС. Середземноморська дієта характеризується адекватно збалансованим поєднанням фруктів, овочів, риби, круп та поліненасичених жирів, зі зменшеним споживанням м'яса та молочних продуктів і помірним споживанням алкоголю, насамперед червоного вина. Доведено, що споживання продуктів, які містять антиоксидантні сполуки з протизапальною дією, знижує частоту виникнення МС та покращує динаміку компонентів, що визначають цей патологічний стан. Цільні зерна, фрукти, овочі та бобові забезпечують оптимальне поєднання біоактивних компонентів, вітамінів, мінералів, фітохімічних речовин та антиоксидантів. Кардіопротекторні ефекти середземноморської дієти добре відомі та широко задокументовані як епідеміологічними дослідженнями, так і клінічними випробуваннями. Застосування нутрицевтиків для лікування захворювань, зокрема МС, є альтернативним напрямком сучасної медицини. Компанія «Solgar» має біологічно активні добавки, серед яких є багато нутрицевтиків для МС, зокрема куркумін, ресвератрол, омега-3 жирні кислоти, ліпотропні фактори, піколінат хрому та інші.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, дієта, нутрицевтики, компанія «Solgar».

МС (синдром Х, резистентність до інсуліну) — це мультифакторне захворювання, що виникає внаслідок інсулінорезистентності та супроводжується аномальним відкладенням жирової тканини [1].

Згідно з рекомендаціями Національного інституту серця, легень і крові США (National

Heart, Lung, and Blood Institute) та Американської асоціації серця (American Heart Association), МС діагностується, коли в пацієнта є принаймні 3 із наступних 5 станів [1]:

- глюкоза натще  $\geq 100$  мг/дл (або терапія для контролю гіперглікемії);
- АТ  $\geq 130/85$  мм рт. ст. (або приймання антигіпертензивних засобів);

\* Стаття публікується на правах реклами.

© О.С. Няньковська, С.Л. Няньковський, М.С. Яцула, М.І. Городиловська

- тригліцериди (ТГ)  $\geq 150$  мг/дл (або приймання медикаментів для контролю гіпертригліцеридемії);
- ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)  $< 40$  мг/дл у чоловіків або  $< 50$  мг/дл у жінок (або терапія для контролю знижених ЛПВЩ);
- обвід талії  $\geq 102$  см (40 дюймів) у чоловіків або  $\geq 88$  см (35 дюймів) у жінок.

Найважливіші складові МС пов'язані між собою:

- ожиріння та відсутність фізичної активності сприяють розвитку інсулінорезистентності, що пов'язано зі збільшенням концентрації ТГ та частинок ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і зменшенням ЛПВЩ, сприяючи утворенню атеросклеротичних бляшок, що призводить до ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань [2];
- резистентність до інсуліну сприяє підвищенню рівня інсуліну та глюкози в сироватці крові, що є предиктором розвитку цукрового діабету [3];
- гіперінсулінемія призводить до надмірної ниркової затримки натрію та підвищення АТ [4];
- зміна внутрішньої клітинної експресії ендотеліальних факторів спричиняє підвищення АТ, пов'язане з дисфункцією ендотелію та порушенням вироблення оксиду азоту (NO) [5].

Розглянемо останні дані з дослідження, яке було проведено в Україні у 2019 році. Дослідження «Індекс здоров'я» продемонструвало, що кожен другий дорослий українець (53,7%) має зайву вагу [6]. Зайва вага частіше зустрічається в жінок, які мають дещо вищий показник індексу маси тіла (ІМТ) (26,3) порівняно з чоловіками (25,9). Єдиною соціально-демографічною групою, серед якої середній показник ІМТ знаходиться в межах норми, це наймолодші респонденти віком 18-29 років (23,2); для всіх інших вікових груп значення ІМТ поступово зростає — від 25,0 для осіб віком 30-44 роки до 28,0 для осіб віком від 60 років і старші.

Окрім генетичної схильності, існують важливі фактори навколишнього середовища, які можуть впливати на патогенез МС; певні зміни способу життя можуть позитивно вплинути на МС [7].

**Мета** нашої роботи — розглянути сучасні дані, щодо впливу харчування та різних нутрицевтиків на МС.

### **Вплив харчових продуктів та дієти при МС**

Сучасні публікації підтверджують, що вживання великої кількості фруктів, овочів, риби має важливе значення для реалізації антиоксидантної та протизапальної дії в організмі [8]. На сьогодні існує значний інтерес до впливу антиоксидантів, які містяться у фруктах та овочах, на ожиріння та ССЗ [9].

Заслужують уваги також поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), які позитивно впливають на АТ, інсулінорезистентність та рівень ТГ [10]. Споживання продуктів, що містять антиоксидантні сполуки з протизапальною дією, знижує частоту виникнення МС [11] та компонентів, що визначають цей патологічний стан [12].

Епідеміологічні дані свідчать про те, що дієта з високим вмістом фруктів, овочів, риби та цільного зерна може покращити всі фактори ризику, пов'язані з МС [13]. Крім того, добре відомо, що зменшення споживання насичених жирних кислот, яких багато, наприклад в обробленому м'ясі, а це сосиски, ковбаси, шинка, бургери та інші, пов'язане як із поліпшенням ліпідного профілю крові, так і зі зниженням частоти ССЗ.

Дані епідеміологічних та клінічних досліджень свідчать про те, що зниження серцево-судинного ризику залежить від поживних речовин, що використовуються для заміни насичених жирних кислот. Зокрема було продемонстровано, що заміна насичених жирних кислот ненасиченими жирними кислотами, мононенасиченими жирними кислотами (МНЖК) або ПНЖК, ефективна для зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань [14]. Так, метааналіз показав, що харчові джерела МНЖК мають вирішальне значення для визначення їх кардіопротекторних ефектів. Дослідження продемонструвало, що рослина цис-МНЖК, а особливо олеїнова кислота, пов'язана зі зниженням серцево-судинного ризику [15]. Багаті на МНЖК харчові продукти — це рослинні олії, такі, як оливкова, горіхові олії; горіхи, наприклад маकाдамі, пекан, арахіс, мигдаль, кеш'ю; авокадо; оливки; насіння — кунжут, соняшник. До ПНЖК відносяться омега-3 та омега-6 жирні кислоти, які містяться в жирній рибі, горіхах, насінні, яйцях.

## Огляди

Середземноморська дієта змогла поєднати користь від МНЖК та ПНЖК, антиоксидантний та протизапальний вплив овочів, зелені, фруктів та риби на організм. Середземноморська дієта характеризується адекватно збалансованим поєднанням фруктів, овочів, риби, круп та поліненасичених жирів, зі зменшеним споживанням м'яса та молочних продуктів і помірним споживанням алкоголю, насамперед червоного вина (рис.). Цінність цієї дієти полягає в її здатності зберігати здоров'я та покращувати довголіття, про що заявила Організація Об'єднаних Націй з питань освіти, науки та культури (ЮНЕСКО) у 2010 році [16].

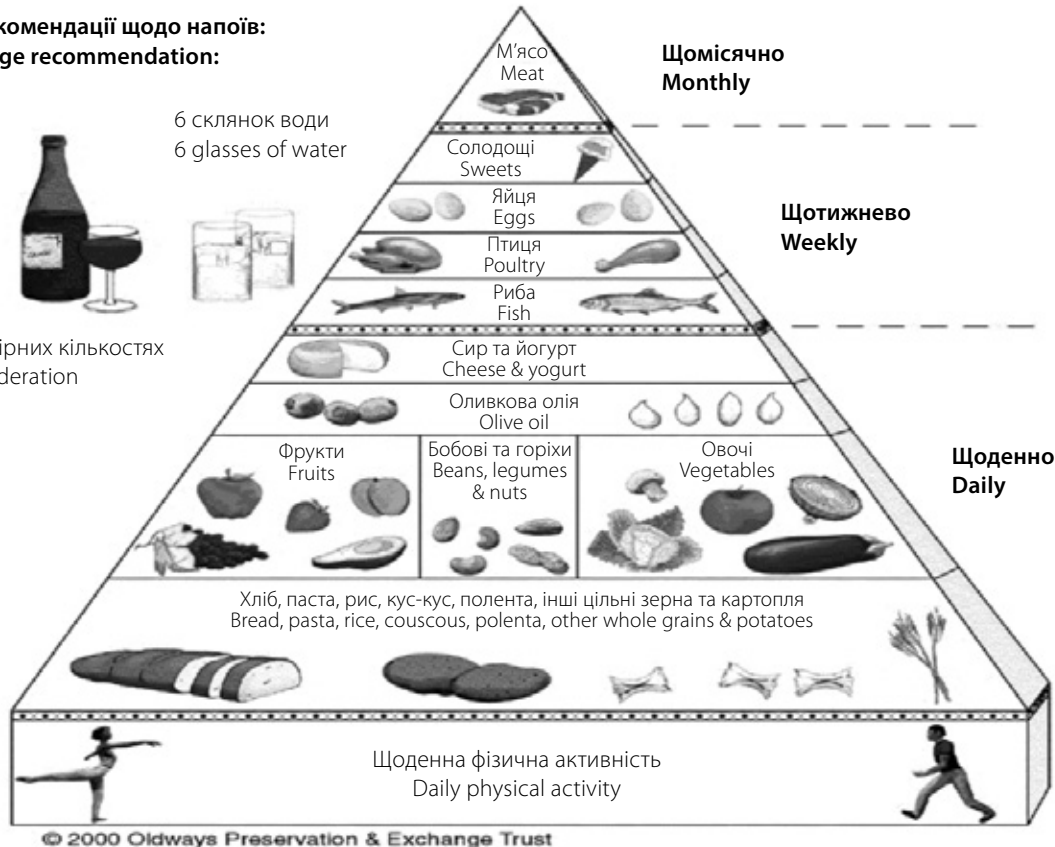
Регулярне використання оливкової олії та горіхів забезпечує добре співвідношення ненасичених жирних кислот до насичених жирних кислот, з особливо високою присутністю цис-МНЖК (олеїнової кислоти). Крім того, горіхи та риба забезпечують корисне для організму співвідношення омега-3/омега-6 із доволі високим, порівняно з традиційним харчуванням, рівнем омега-3 ПНЖК, які мають протизапальні властивості. Цільні зерна, фрукти, овочі та

бобові забезпечують оптимальне поєднання біоактивних компонентів, вітамінів, мінералів, фітохімічних речовин та антиоксидантів. Кардіопротекторні ефекти середземноморської дієти добре відомі та широко задокументовані як епідеміологічними дослідженнями, так і клінічними випробуваннями [18]. Також було виявлено важливе значення цієї дієти при МС [19].

**Роль нутрицевтиків при МС з точки зору доказової медицини**

**Абдомінальне ожиріння****L-карнітину та його вплив на МС**

Цікаві дані щодо L-карнітину були отримані в метааналізі 2019 року. У метааналіз було включено 43 рандомізованих клінічних дослідження. Результати метааналізу показали, що добавки L-карнітину значно зменшили вагу, ІМТ і масу жирової тканини. Цікаво, що підгруповий аналіз виявив, що L-карнітин виявляв ефекти проти ожиріння лише в суб'єктів із надмірною вагою та ожирінням. Водночас дослідники зауважили, що L-карнітин зменшив вагу та ІМТ лише в поєднанні з іншими змінами способу життя [20].

**Щоденні рекомендації щодо напоїв:****Daily beverage recommendation:**

**Рис.** Традиційна харчова піраміда середземноморської дієти [17].

**Fig.** The traditional Mediterranean diet pyramid [17].

### **Зелений чай та його вплив на МС**

Зелений чай є природним джерелом антиоксидантів у формі катехинів, зокрема епігалокатехінгалату [21]. Флавоноїди цієї групи пригнічують експресію індукцибельної синтази NO, яка потенціює запалення, агрегацію тромбоцитів та окислювальний стрес [21]. Споживання зеленого чаю значно спалює жир, відповідно зменшує масу тіла [22]. Пацієнти з гіпертонією, які страждали ожирінням, протягом 3 місяців лікувались екстрактами зеленого чаю. У досліджуваній групі спостерігалось зниження антропометричних показників — маса тіла з 73,2 кг зменшилась до 71,9 кг,  $p < 0,001$ ; ІМТ з 27,4 — до 26,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ,  $p < 0,001$ , обхват талії з 95,8 до 91,5 см,  $p < 0,001$  [23].

### **Омега-3 жирні кислоти та їх вплив на МС**

Поліненасичені омега-3 жирні кислоти є важливими добавками, до складу яких входять ліноленова кислота, яка не синтезується в організмі людини і її необхідно отримувати з зовнішніх джерел. Також до складу омега-3 жирних кислот, але вже довголанцюгових, відносяться ейкозапентаєнова кислота та докозагексаєнова кислота, які можуть синтезуватись в організмі людини при достатньому надходженні їх попередника лінолевої кислоти, проте їх синтез залежить від багатьох обставин і ферментативних процесів і є багато чинників, при яких вони будуть синтезуватись у недостатній кількості.

Важливо підтримувати належне співвідношення ПНЖК омега-6 та омега-3, тому що омега-6 мають прозапальні властивості, а омега-3 — протизапальні, і саме омега-3 довголанцюгових ПНЖК часто недостатньо в нашому раціоні [24]. Дослідження показали, що ліноленова кислота не впливає на ожиріння, тоді як ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти можуть зменшувати масу жирової тканини [25], особливо в поєднанні із втручаннями щодо модифікації способу життя [26]. Саме тому, у раціоні мають бути морепродукти, які багаті омега-3 жирними кислотами.

При виборі добавок омега-3, варто звертати увагу на очищення від ртуті та важких металів, оскільки певні морепродукти можуть бути ними забруднені. Доцільно звертати увагу на вміст саме омега-3 жирних кислот у препараті. Якісним прикладом, очищених та збалансованих омега-3 жирних кислот, може бути

«Потрійна Омега-3 950 мг», компанії «Solgar». «Потрійна Омега-3 950 мг» виробляється виключно з диких холодноводних риб, із використанням унікальних технологій, а саме: методу холодного пресування, що має значення для збереження ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислоти в сировині, та методу очищення — молекулярної дистиляції, який дозволяє видалити солі важких металів із риб'ячого жиру. Для захисту від згіркнення й окислення в кожену капсулу «Потрійна Омега-3 950 мг» доданий натуральний вітамін Е.

### **Ресвератрол та його вплив на МС**

Ресвератрол (3,5,4'-тригідрокси-транс-стильбен) — це природний поліфенол, який виробляється у винограді, арахісі, ягодах та *Polygonum cuspidatum* (японський спориш) [27]. Систематичний огляд показав, що ресвератрол не покращує ІМТ або масу тіла ( $p > 0,05$ ), ( $p > 0,05$ ). Натомість було показано, що цей поліфенол має значний позитивний ефект ( $p < 0,05$ ) на маркери запалення [28], які часто підвищені при МС. В Україні ми можемо застосовувати «Ресвератрол» компанії «Solgar», який виготовляється виключно з натуральних компонентів без додавання синтетичних інгредієнтів, барвників і потенційних алергенів. Як сировина використовується *Polygonum cuspidatum*. Для ефективного збереження всіх активних речовин у сировині використовується щадний перевірений метод — вакуумне сушіння.

### **Вітамін D та його вплив на МС**

Dinca та співавт. хотіли з'ясувати роль вітаміну D на адипоцитокіні шляхом систематичного огляду та метааналізу дев'яти рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень [29]. Ці дослідники не виявили значної зміни плазмових концентрацій адипонектину та лептину після приймання вітаміну D. Зміни концентрації лептину та адипонектину в плазмі крові після приймання вітаміну D виявились незалежними від тривалості лікування [29].

Nimitphong та ін. досліджували вплив добавок вітаміну D протягом 3 місяців на антропометричні показники [30]. Сорок сім суб'єктів із підвищеним рівнем глюкози натще та/або порушеною толерантністю до глюкози були рандомізовані. Через 3 місяці окружність талії суттєво зменшилась у групі, яка приймала

## Огляди

вітамін D. Маса тіла ( $p=0,05$ ), систолічний АТ ( $p=0,05$ ), ІМТ ( $p=0,06$ ) та НОМА-ІR ( $p=0,09$ ) також знизились, але не суттєво. Суб'єкти зі збільшенням загального рівня 25(ОН) D>10 нг/мл (23 із 29 суб'єктів) мали значне зниження рівня НОМА-ІR та збільшення індексу диспозиції.

### Куркумін та його вплив на МС

Ді Рієгго та ін. в рандомізованому контрольному дослідженні оцінювали стерпність та ефективність куркуміну в осіб із надмірною масою з МС, з акцентом на порушення толерантності до глюкози та накопичення жиру за андройдним типом [31]. Куркумін є основним біоактивним інгредієнтом, що видобувається з кореневища рослини *Curcuma longa* (куркума). Сорок чотири суб'єкти, відібрані серед тих, хто після 30 днів дієти та модифікації способу життя мав втрату маси <2%, отримували препарат куркуміну протягом 30 днів. У результаті введення куркуміну збільшилась втрата маси тіла з 1,88% до 4,91%, посилилось процентне зменшення жиру в організмі (з 0,70% до 8,43%), зменшилась окружність талії (з 2,36% до 4,14%) та стегон (з 0,74% до 2,51%), та спостерігалось зниження ІМТ (з 2,10% до 6,43%) ( $p<0,01$  для всіх порівнянь).

Вплив дієтичної добавки, що містить кілька рослинних екстрактів, таких як куркума лонга, силімарин, гуггул, хлорогенова кислота та інулін, оцінювали в 78 пацієнтів із МС (45 чоловіків; вік:  $62\pm 9$  років). Кепар у дозі 2 таблетки на добу давали протягом 4 місяців як додаткову терапію до поточного лікування. Через 4 місяці дослідники виявили значне зниження маси тіла (з  $81,1\pm 13,5$  до  $79,4\pm 12,5$  кг,  $p<0,0001$ ), ІМТ (з 29,6 до 29,3 кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ) та ОТ (зі  $105\pm 11$  до  $102\pm 10$  см,  $p=0,0004$ ), а також глюкози натще (від 6,5 до 6,4 ммоль/л,  $p=0,014$ ) і загального холестерину (ЗХ) (з  $4,8\pm 1,4$  до  $4,5\pm 1,0$  ммоль/л,  $p=0,03$ ). В інших оцінюваних параметрах, включаючи окислювальний стрес, значних змін не було виявлено.

На нашому ринку ми маємо капсули «Куркумін» виробництва компанії «Solgar», які мають перевагу порівняно з традиційними препаратами куркуми, оскільки виробляються за запатентованою технологією NovaSol™, яка дозволяє в 185 разів підвищити всмоктування, а, відповідно, і ефективність куркуміну.

### Артеріальний тиск

#### Гранат та його вплив на МС

Гранат широко використовується як засіб народної медицини в багатьох культурах [32]. Вміст розчинних поліфенолів у гранатовому соку коливається в межах 0,2-1,0%. До них належать дубильні речовини, елагічні дубильні речовини, антоціани, катехіни, а також галова та елагова кислоти [33]. Споживання гранатового соку знижує АТ, а в пацієнтів із гіпертонічною хворобою впливає на активність ангіотензинперетворювального ферменту [34]. Авірам та ін. визначали зниження активності ангіотензинперетворювального ферменту в сироватці крові на 36% та систолічного АТ на 5% при його вживанні [35]. Також було показано, що він позитивно впливає на окислювальний стрес [36].

#### Зелений чай та його вплив на МС

Після 8 тижнів лікування зеленим чаєм також визначалося зниження систолічного АТ (зі 126,2 мм рт. ст. до 118,6 мм рт. ст.;  $p<0,05$ ) [40]. В іншому дослідженні в людей з ожирінням зелений чай знижував АТ (систолічний — зі  $145\pm 10$  мм рт. ст. до  $141\pm 8$  мм рт. ст.,  $p=0,004$ ; діастолічний — із  $88\pm 4$  мм рт. ст. до  $84\pm 3$  мм рт. ст.,  $p<0,01$ ) та рівень інсуліну, а також покращував ліпідний профіль ( $p<0,05$ ) [37].

#### Часник та його вплив на МС

Проздоровчі властивості часнику (*Allium sativum*) зумовлені його хімічним складом [38]. Високий рівень аліцину та сірки знижує АТ [39]. Дані клінічних досліджень вказують на те, що порошок часнику є антигіпертензивним засобом і зменшує як систолічний (витриманий екстракт часнику  $\Delta$ :  $-2,59\pm 1,91$  порівняно з плацебо,  $\Delta$ :  $-1,72\pm 1,60$ ), так і діастолічний (витриманий екстракт часнику  $\Delta$ :  $-1,07\pm 1,32$  порівняно з плацебо,  $\Delta$ :  $-0,31\pm 1,17$ ) АТ [40]. Наведені вище результати демонструють, що часник як харчова добавка може бути корисним при лікуванні МС.

#### Омега-3 жирні кислоти та їх вплив на МС

Ліноленова, ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти також впливають на систолічний та діастолічний АТ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Існує припущення, що гіпотензивні властивості омега-3 жирних кислот пов'язані з антагонізмом ангіотензину II та збільшенням продукування NO [41].

### **Кверцетин та його вплив на МС**

Кверцетин, найпоширеніший флавоноїд, має антиоксидантну дію при ССЗ. Він захищає від перекисного окиснення ліпідів та зменшує цитокін-індуковану експресію васкулярної молекули клітинної адгезії-1 (vascular cell adhesion molecule 1) та Е-селектину, однак докази щодо його впливу на АТ не мають кінцевих результатів [42]. Serban та ін. оцінювали вплив кверцетину на АТ шляхом систематичного огляду та метааналізу 7 доступних рандомізованих контрольованих досліджень. Результати цього метааналізу продемонстрували значне зниження як систолічного АТ ( $-3,04$  мм рт. ст.,  $p=0,028$ ), так і діастолічного АТ ( $-2,63$  мм рт. ст.,  $p<0,001$ ) після введення кверцетину [43]. Коли дослідження класифікували за дозою кверцетину, спостерігалось значне зниження як систолічного, так і діастолічного АТ у рандомізованих контрольованих дослідженнях із дозами  $\geq 500$  мг/добу ( $-4,45$  мм рт. ст.,  $p=0,007$  та  $-2,98$  мм рт. ст.,  $p<0,001$  відповідно) та відсутність суттєвого ефекту для доз  $<500$  мг/добу, проте непрямі порівняльні тести не продемонстрували суттєвих відмінностей між дозами.

### **Макро та мікроелементи та їх вплив на МС**

Міжнародне дослідження макро- та мікроелементів і АТ — це поперечне епідеміологічне дослідження 4680 чоловіків та жінок у віці від 40 до 59 років із 17 популяцій в Японії, Китаї, Великобританії та США [44]. Результати вказують на можливість збільшення споживання фосфору/мінеральних речовин для зниження АТ в рамках рекомендацій щодо здорового харчування для профілактики та контролю передгіпертензії та гіпертонії [44]. Споживання кальцію і магнію, корельоване зі споживанням фосфору (частковий  $r=0,71$  і  $r=0,68$ ), були обернено пов'язані з АТ. АТ був нижчим у людей, у яких споживання було вище, ніж показник середнього рівня цих 3 мінеральних речовин [44].

### **Порушення метаболізму глюкози та ліпідів**

#### **L-карнітину та його вплив на метаболізм глюкози та ліпідів**

У 2019 році було опубліковано системний огляд та метааналіз по впливу L-карнітину на ліпідний профіль, який включив 55 рандомізованих клінічних досліджень [45]. L-карнітин відіграє важливу роль у метаболізмі жирних

кислот, тому може діяти як допоміжний засіб у покращенні дисліпідемії. Метою цього систематичного огляду та метааналізу було критично оцінити ефективність добавки L-карнітину щодо ліпідних профілів. Метааналіз показав, що добавки L-карнітину значно знижували ЗХ, ЛПНЩ та ТГ. Крім того, він підвищував рівень ліпопротеїдів високої щільності. Добавки L-карнітину знижували ЗХ нелінійно, виходячи з дозування. Метарегресійний аналіз показав лінійну залежність між дозою L-карнітину та абсолютною зміною ЗХ ( $p=0,029$ ) та ЛПНЩ ( $p=0,013$ ). Аналіз підгруп показав, що добавки L-карнітину не змінювали ЗХ, ЛПНЩ та ТГ у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі. Внутрішньовенне введення L-карнітину та менші дози ( $<2$  г/добу) не впливали на ЗХ, ЛПНЩ та ТГ. Було зроблено висновок, що додавання L-карнітину в дозах вище 2 г/добу має сприятливий вплив на ліпідні профілі пацієнтів, але модулюються станом здоров'я пацієнта та способом введення [45].

На ринку України є препарат «L-Карнітин 500 мг» компанії «Solgar», який містить карнітин у вільній L-формі, що сприяє його максимальному засвоєнню.

#### **Зелений чай, поліфеноли, чорноплідна горобина, шовковиця, бергамот та їх вплив на метаболізм**

Відомо, що споживання зеленого чаю пов'язують із покращенням стану серцево-судинної системи та метаболізму в цілому [21, 22]. Добавки екстракту зеленого чаю призводять до значного зниження рівня ЗХ, ЛПНЩ та ТГ, а також збільшення ЛПВЩ [22].

Rebello та ін. вивчали вплив шлунково-кишкового модулятора мікробіому, що містить інулін,  $\beta$ -глюкан, антоціани чорниці та поліфеноли чорниці на метаболічні параметри, фекальні маркери мікробіоти кишківника в 30 осіб із надмірною масою або ожирінням у віці від 18 до 70 років [46]. Через 4 тижні споживання модулятора покращилась толерантність до глюкози в крові ( $p=0,008$ ), а бажання їсти зменшилось ( $p=0,03$ ) порівняно з плацебо. Не було статистично значущих відмінностей у чутливості до інсуліну, фекальних маркерах мікробіоти кишківника або концентрації ліпідів у сироватці крові між групами. Однак концентрація греліну в плазмі крові значно зменшилась у групі, в якій споживали

## Огляди

шлунково-кишковий модулятор мікробіому ( $-13,4 \pm 72,5$ ,  $p=0,03$ ), порівняно з плацебо [46].

Чорноплідна горобина — це чагарниково-листяне дерево, що належить до сімейства розоцвітих у Північній Америці [27]. Ягоди аронії серед усіх відомих фруктів відрізняються найвищим вмістом антиоксидантів. Вони багаті поліфенолами та антоціанами, включаючи флавоноїди, особливо кверцетин, кемпферол та глікозиди ціанідину. Плід аронії містить органічні кислоти, вітамін С, цукри, пектин, каротин, танін та неорганічні сполуки, включаючи бор, фтор, марганець, молібден, йод та залізо. Бронсель та ін. виявили сприятливий вплив антоціанів на метаболічні параметри у 22 здорових добровольців та 25 пацієнтів із МС, які отримували антоціани ( $3 \times 100$  мг/добу) протягом 2 місяців. Через 2 місяці лікування значне зниження ЗХ, ЛПНЩ та ТГ ( $p < 0,05$ ), але рівень глюкози в крові натще змінювався не суттєво [47].

Біла шовковиця (*Morus alba*) — рослина, традиційно вирощувана в Китаї, Кореї та Японії [48]. Екстракт листя шовковиці знижує глюкозу після їди, що пов'язано з тим, що він багатий 1,5-дидеокси-1,5-іміно-D-сорбітом (1-deoxypojiriginosin), який є інгібітором  $\alpha$ -глюкозидази. Цей сорбіт інгібує  $\alpha$ -глюкозидазу в тонкому кишківнику, зв'язуючись з її активним центром [48]. Відкрите одногрупове дослідження було проведено в 10 пацієнтів із початковим рівнем ТГ у сироватці крові  $\geq 200$  мг/дл. Вони приймали капсули, що містили 1,5-дидеокси-1,5-іміно-D-сорбіт екстракт листя шовковиці, по 12 мг тричі на день до їжі протягом 12 тижнів [49]. Екстракт білої шовковиці суттєво вплинув на зміну концентрації субфракції ЛПНЩ, ЛПВЩ та ТГ [49]. Розмір ЛПНЩ є важливим предиктором захворювань серцево-судинної системи та прогресування ішемічної хвороби серця, тому як якість (особливо невеликі, щільні ЛПНЩ), так і кількість можуть збільшити ризик розвитку ССЗ [50]. «Національна освітня програма з холестерину «Панель лікування дорослих III» (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) визнали переважання дрібних, щільних частинок ЛПНЩ фактором ризику розвитку ССЗ [51].

В останніх дослідженнях було показано, що сік цитрусової бергамії (відомий як бергамот)

знижує рівень ліпідів у сироватці крові, і цю користь можна пояснити великою кількістю флавоноїдів у соці бергамоту (неоеріоцитрин, неогесперидин, нарінгін) [12].

### **Хром та його вплив на метаболізм**

Хром є важливим мікроелементом, необхідним для вуглеводного, ліпідного та білкового обміну [52]. У двох дослідженнях [53] було виявлено зворотну залежність від рівнів вмісту хрому в нігтях на ногах на розвиток інфаркту міокарда. Також лабораторні дослідження показали, що дефіцит хрому був пов'язаний із підвищеним рівнем глюкози в крові натще [54], інсуліну [55], холестерину [56], ТГ [57] та зниженим рівнем ЛПВЩ [56]. «Піколінат хрому» компанії «Solgar», який є на нашому ринку, містить оптимальне дозування хрому — 200 мкг в одній капсулі, і представлений в легкозасвоюваній органічній (хелатній) формі.

### **Холін та його вплив на метаболізм**

Холін є основним ліпотрофом (тобто поживною речовиною, яка бере участь у мобілізації жиру з печінки) [58]. Його похідне — фосфатидилхолін, синтезується з холіну і є необхідним для синтезу печінкових ліпопротеїдів дуже низької щільності та подальшого експорту жиру з печінки. Дефіцит холіну призводить до жирового переродження печінки та її дисфункції, що веде до підвищення концентрації печінкових ферментів, зокрема аланінамінотрансферази в сироватці крові [59].

### **Інозитол та його вплив на метаболізм**

Було показано, що кілька ізомерів інозиту, зокрема міо-інозитол та D-хіро-інозитол, мають інсуліноміметичні властивості та ефективні в зниженні постпрандіальної глюкози в крові. Крім того, порушення метаболізму інозиту пов'язане з резистентністю до інсуліну та довготривалими мікросудинними ускладненнями діабету, що підтверджує значення інозиту або його похідних у метаболізмі глюкози [60].

На ринку України є ефективний препарат «Ліпотропний фактор», який рекомендується в якості біологічно активної добавки до їжі — джерела холіну, інозиту і метіоніну. Холін, інозитол, метіонін у цьому препараті діють синергічно, що дозволяє комплексно підійти до проблеми зниження ваги, підтримки здоров'я репродуктивної системи, нормалізації жирового і вуглеводного обміну.

### **Омега-3 жирні кислоти та їх вплив на метаболізм**

На сьогодні до кінця не зрозуміло, як омега-3 жирні кислоти знижують ризик ССЗ. Вони справді покращують ліпідний профіль шляхом зниження ЗХ, ЛПНЩ і ТГ та збільшення ЛПВЩ [61].

Ефективність ікосапентного етилу (ІРЕ; Vascepa [раніше AMR101]; «Amarin Pharma Inc.», Бедмінстер, Нью-Джерсі, США) у покращенні показників обміну ліпідів була продемонстрована в 12-тижневому рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні (Anal Cancer/HSIL Outcomes Research Study, ANCHOR Study), яке включало пацієнтів, що лікувалися статинами, з високим серцево-судинним ризиком із добре контрольованим рівнем ЛПНЩ і постійно високим рівнем ТГ (200-500 мг/дл) [62]. Порівняно з плацебо, ІРЕ4 г/день та 2 г/день знижували середній рівень ТГ від вихідного рівня на 21,5% ( $p < 0,0001$ ) та 10,1% ( $p = 0,0005$ ) відповідно, не збільшуючи рівні ЛПВЩ. Доза 4 г/добу знизилася рівень ЛПНЩ на 6,2% ( $p = 0,007$ ) та значно знизилася інші показники ліпідів порівняно з плацебо, включаючи аполіпропротеїн В (9,3%;  $p < 0,0001$ ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (24,4%;  $p < 0,0001$ ), асоційовану з ліпопротеїнами фосфоліпазу А2 (19,0%;  $p < 0,0001$ ) та високочутливий С-реактивний білок (22,0%;  $p = 0,0005$ ) [62].

У 1999 та 2007 рр. два випробування задокументували ефективність омега-3 жирних кислот для первинної та вторинної профілактики ішемічної хвороби серця.

### **Вітамін Е, вітамін В<sub>3</sub>, соя та їх вплив на метаболізм**

Вітамін Е, потужний антиоксидант, блокує ланцюгову реакцію перекисного окислення ліпідів, виводячи проміжні пероксильні радикали [63]. Дані щодо зниження серцево-судинного ризику з використанням вітаміну Е є досить суперечливі.

Високі дози ніацину (вітаміну В<sub>3</sub>) застосовуються для лікування гіперліпідемії [64]. Дослідження показали, що ніацин знижує рівень ЛПНЩ, холестерину та ТГ і підвищує рівень ЛПВЩ [65].

Еквол виробляється кишковими бактеріями з ізофлавону даїдзеїну. Лю та співавт. у рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали вплив цільної сої (соевого борошна) та

очищеного даїдзеїну на серцево-судинні біомаркери в прегіпертонічних жінок у постменопаузі [66]. Двісті сімдесят жінок, які відповідали вимогам, були рандомізовані на одну з трьох груп: 1) 40 г соєвого борошна (цільна соєва група), 2) 40 г нежирного сухого молока + 63 мг даїдзеїну (група даїдзеїну) та 3) 40 г нежирного сухого молока (група плацебо) щодня протягом 6 місяців. Через 6 місяців лікування рівень ЛПНЩ у сироватці крові зменшився на 7,95% (цільна група сої) та 6,32% (група даїдзеїну) порівняно з групою плацебо [66].

### **Цинк та його вплив на метаболізм**

Було показано, що дефіцит цинку збільшує ризик порушення толерантності до глюкози, діабету, резистентності до інсуліну, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [67]. У хворих на цукровий діабет, яким давали цинк протягом 12 тижнів у дозі 100 мг/добу, рівень ЗХ та ТГ знижувався, а рівень ЛПВЩ підвищувався. Ці результати потребуватимуть підтвердження в більшому плацебо-контрольованому дослідженні [67]. На ринку України представлений піколінат цинку компанії «Solgar», який має високу біодоступність і може використовуватись у практичній діяльності.

### **Вплив нутрицевтиків на пошкодження судин (протромботичні та прозапальні стани)**

#### **Магній та його вплив на запалення та окисний стрес**

Guerrero-Romero та ін. вивчали взаємозв'язок між МС, гіпомагніемією, запаленням та окислювальним стресом у пацієнтів із МС (84 жінки та 63 чоловіки) порівняно зі здоровими людьми [68]. Багатофакторний аналіз показав сильний зв'язок між МС та гіпомагніемією (OR=1,9; 95% ДІ: 1,3-7,1), запаленням (OR=1,7; 95% ДІ: 1,4-8,4) та окислювальним стресом (OR=1,4; 95% ДІ: 0,9-12,6). Запалення та окисний стрес пов'язані між собою та підвищують ризик розвитку МС, тоді як рівень магнію незалежно впливає на МС [68]. «Цитрат магнію» компанії «Solgar», представлено на ринку України у вигляді органічної (хелатної) форми, яка легко засвоюється організмом. Цитратна форма магнію має біодоступність 35-45%, і є безпечною для приймання в будь-якому віці.

#### **Омега-3 жирні кислоти та їх вплив на окисний стрес**

Деякі дослідження свідчать, що ПНЖК омега-3 зменшують пошкодження, спричинене

## Огляди

окислювальним стресом, і відновлюють гомеостаз вільних радикалів [69]. Вільні радикали змінюють ліпіди, білки та ДНК і викликають низку захворювань у людини. Баланс між вільними радикалами та антиоксидантами необхідний для належної фізіологічної функції людського організму. Якщо вільні радикали переборюють здатність організму їх регулювати, виникає стан, відомий як окислювальний стрес [69]. Організм людини має декілька механізмів протидії окислювальному стресу – це дія антиоксидантів, які або виробляються природним шляхом, або надходять із харчовими продуктами [68]. Механізм дії до кінця не вивчений, але ефект омега-3 включає підвищення рівня глутатіону в плазмі крові та концентрації антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази міді/цинку) та зменшення концентрації малонового діальдегіду [70].

#### **Вітамін С та його вплив на окисний стрес та пошкодження судин**

Вітамін С також є антиоксидантом [71]. На додаток до блокування перекисного окислення ліпідів шляхом захоплення пероксильних радикалів у водній фазі, вітамін С допомагає регенерувати  $\alpha$ -токоферол із  $\alpha$ -токоферольних радикалів у мембранах та ліпопротеїнах, а також підвищує рівень внутрішньоклітинного глутатіону, відіграючи, таким чином, важливу роль у захисті білкової групи тіолів проти окислення [72] та допомагає нормалізувати функцію ендотеліального вазодилатора NO в пацієнтів із серцевою недостатністю, збільшуючи його доступність [73].

Високі дози вітаміну С пов'язані зі зниженням вироблення NO ендотеліальними клітинами. Перевантаження клітин аскорбіновою кислотою може змінити стан окислювально-відновного стану всередині клітин. Це зменшує доступність NO через утворення пероксинітриду. NO може рухатися дуже швидко через мембрани, а отже, реакції інактивації можуть також відбуватися в позаклітинному просторі між клітинами. Інгібування вироблення NO є одним із механізмів, за допомогою якого аскорбінова кислота опосередковує ангіоспастичні ефекти [74].

Дослідження показало, що вітамін С уповільнює прогресування атеросклерозу в чоловіків та жінок старше 55 років [75]. Британські

дослідники виявили, що вищий рівень вітаміну С у крові безпосередньо і обернено пов'язаний зі смертю від ішемічної хвороби серця як у чоловіків, так і в жінок [76].

#### **Висновок**

Аналізуючи сучасну наукову медичну літературу, можна зробити висновок, що застосування нутрицевтиків для лікування метаболічних порушень та ССЗ може бути альтернативним ефективним напрямом сучасної медицини. Середньоземноморська дієта широко рекомендується при МС. Багато наявних нутрицевтичних сполук можуть бути використані в щоденному раціоні завдяки їх легкій доступності та корисним властивостям. Застосування харчових добавок при МС позитивно впливає на усі його компоненти [77], що призводить до нормалізації АТ [78], рівня глюкози в крові та ліпідів [79, 80].

На фармацевтичному ринку України вже протягом багатьох років є біологічно активні добавки компанії «Solgar», асортимент якої включає 85 позицій. Саме серед них можна знайти нутрицевтики, які мають вплив на перебіг МС – це куркумін, ресвератрол, омега-3 жирні кислоти, ліпотропні фактори, піколінат хрому, цитрат магнію, піколінат цинку, L-карнітин та інші.

#### **Список використаної літератури**

1. Stanley S Wang. Metabolic syndrome. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/165124-overview> [Accessed 15<sup>th</sup> August 2021].
2. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011 May 5;9:48. doi: 10.1186/1741-7015-9-48.
3. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51. doi: 10.2119/2008-00058.Rabe.
4. Mansego ML, Redon J, Martinez-Hervas S, Real JT, Martinez F, Blesa S, et al. Different impacts of cardiovascular risk factors on oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2011;12(9):6146-63. doi: 10.3390/ijms12096146.
5. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care.* 2004 Nov;27(11):2676-81. doi: 10.2337/diacare.27.11.2676.
6. Індекс Здоров'я. Україна-2019: Результати загальнонаціонального дослідження (Health Index. Ukraine-2019: Results national research). Kyiv: Health Index Ukraine; 2020. Available from: [http://health-index.com.ua/HI\\_Report\\_2019\\_Preview.pdf](http://health-index.com.ua/HI_Report_2019_Preview.pdf). [Accessed 15<sup>th</sup> August 2021].
7. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162.
8. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in

- human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):270-8. doi:10.4161/oxim.2.5.9498.
9. Alissa EM, Ferns GA. Functional foods and nutraceuticals in the primary prevention of cardiovascular diseases. *J Nutr Metab*. 2012;2012:569486. doi: 10.1155/2012/569486.
  10. Ooi EM, Watts GF, Ng TW, Barrett PH. Effect of dietary fatty acids on human lipoprotein metabolism: a comprehensive update. *Nutrients*. 2015 Jun 2;7(6):4416-25. doi: 10.3390/nu7064416.
  11. Abete I, Goyenechea E, Zulet MA, Martínez JA. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Sep;21 Suppl 2: B1-15. doi: 10.1016/j.numecd.2011.05.001.
  12. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, Li Volti G, Al-Rasadi K, Katsiki N, et al. The effect of bergamot on dyslipidemia. *Phytomedicine*. 2016 Oct 15;23(11):1175-81. doi: 10.1016/j.phymed.2015.12.005.
  13. Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. The major European dietary patterns and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Sep;14(3):265-71. doi: 10.1007/s11154-013-9264-6.
  14. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):502-9. doi:10.3945/ajcn.2008.26285.
  15. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014 Oct 1;13:154. doi: 10.1186/1476-511X-13-154.
  16. Xavier Medina F. Mediterranean diet, culture and heritage: challenges for a new conception. *Public Health Nutr*. 2009 Sep;12(9A):1618-20. doi: 10.1017/S136898009990450.
  17. Eat like the mediterraneans and lower risk of metabolic syndrome and cognitive impairment. Available from: [https://drmarkcrapo.typepad.com/dr\\_marks\\_web\\_blog/2009/03/eat-like-the-mediterraneans-and-lower-risk-of-metabolic-syndrome-and-cognitive-impairment-.html](https://drmarkcrapo.typepad.com/dr_marks_web_blog/2009/03/eat-like-the-mediterraneans-and-lower-risk-of-metabolic-syndrome-and-cognitive-impairment-.html) [Accessed 09th March 2009].
  18. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599-608. doi: 10.1056/NEJMoa025039.
  19. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2402-11. doi: 10.2337/dc12-0336.
  20. Askarpour M, Hadi A, Miraghajani M, Symonds ME, Sheikhi A, Ghaedi E. Beneficial effects of l-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020 Jan;151:104554. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104554.
  21. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chin Med*. 2010;5:13. Published 2010 Apr 6. doi:10.1186/1749-8546-5-13.
  22. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr*. 2010 Feb;29(1):31-40. doi: 10.1080/07315724.2010.10719814.
  23. Mousavi A, Vafa M, Neyestani T, Khamseh M, Hoseini F. The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with Type 2 diabetes. *J Res Med Sci*. 2013;18(12):1080-6.
  24. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002 Oct;56(8):365-79. doi: 10.1016/s0753-3322(02)00253-6.
  25. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*. 2011 Oct;50(4):372-87. doi: 10.1016/j.plipres.2011.06.003.
  26. Du S, Jin J, Fang W, Su Q. Does fish oil have an anti-obesity effect in overweight/obese adults? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11): e0142652. doi: 10.1371/journal.pone.0142652.
  27. Jurgoński A, Juśkiewicz J, Zduńczyk Z. Ingestion of black chokeberry fruit extract leads to intestinal and systemic changes in a rat model of prediabetes and hyperlipidemia. *Plant Foods Hum Nutr*. 2008 Dec;63(4):176-82. doi: 10.1007/s11130-008-0087-7.
  28. Christenson J, Whitby SJ, Mellor D, Thomas J, McKune A, Roach PD, Naumovski N. The effects of resveratrol supplementation in overweight and obese humans: a systematic review of randomized trials. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016 Sep;14(7):323-33. doi: 10.1089/met.2016.0035.
  29. Dinca M, Serban MC, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Toth PP, Martin SS, et al. Does vitamin D supplementation alter plasma adipokines concentrations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2016 May;107:360-71. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.035.
  30. Nimitphong H, Samittarucksak R, Saetung S, Bhirommuang N, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B. The effect of vitamin D supplementation on metabolic phenotypes in Thais with prediabetes. *J Med Assoc Thai*. 2015 Dec;98(12):1169-78.
  31. Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D, Rapacioli G, Giacomelli L, Bertuccioli A. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Nov;19(21):4195-202.
  32. Langley P. Why a pomegranate? *BMJ*. 2000;321(7269):1153-4. doi:10.1136/bmj.321.7269.11.
  33. Ben Nasr C, Ayed N, Metche M. Quantitative determination of the polyphenolic content of pomegranate peel. *Z Lebensm Unters Forsch*. 1996 Oct;203(4):374-8. doi: 10.1007/BF01231077.
  34. Stowe CB. The effects of pomegranate juice consumption on blood pressure and cardiovascular health. *Complement Ther Clin Pract*. 2011 May;17(2):113-5. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.09.004.
  35. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*. 2001 Sep;158(1):195-8. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00412-9.
  36. Galley HF, Thornton J, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 1997 Apr;92(4):361-5. doi: 10.1042/cs0920361.
  37. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepien M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res*. 2012 Jun;32(6):421-7. doi: 10.1016/j.nutres.2012.05.007.
  38. Mikaili P, Maadirad S, Moloudizargari M, Aghajanshakeri S, Sarahroodi S. Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(10):1031-48.
  39. Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integr Blood Press Control*. 2014;7:71-82. Published 2014 Dec 9. doi:10.2147/IBPC.S51434.
  40. Gómez-Arbeláez D, Lahera V, Oubiña P, Valero-Muñoz M, de Las Heras N, Rodríguez Y, et al. Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:285795. doi: 10.1155/2013/285795.
  41. Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol*. 2014;6(2):38-66. doi:10.4330/wjc.v6.i2.38.
  42. Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, Zedelaar S, van Erk MJ, Wielinga PY, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*. 2011 Sep;218(1):44-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023.
  43. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, Mikhailidis DP, Howard G, Antal D, et al. Lipid and Blood Pressure Meta analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of quercetin on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jul 12;5(7): e002713. doi: 10.1161/JAHA.115.002713.
  44. Elliott P, Kesteloot H, Appel LJ, Dyer AR, Ueshima H, Chan Q, et al. Dietary phosphorus and blood pressure: international study of macro- and micro-nutrients and blood pressure. *Hypertension*. 2008 Mar;51(3):669-75. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.103747.
  45. Askarpour M, Hadi A, Symonds ME, Miraghajani M, Omid Sadeghi, Sheikhi A, et al. Efficacy of l-carnitine supplementation for

## Огляди

- management of blood lipids: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 Nov;29(11):1151-67. doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.012.
46. Rebello CJ, Burton J, Heiman M, Greenway FL. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. *J Diabetes Complications.* 2015 Nov-Dec;29(8):1272-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.023.
  47. Broncel M, Koziróg-Kołacińska M, Andrykowski G, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Owczarczyk A, et al. Wpływ antocyjanin z aronii czarnoowocowej na ciśnienie tętnicze oraz stężenie endoteliny-1 i lipidów u pacjentów z zespołem metabolicznym [Effect of anthocyanins from *Aronia melanocarpa* on blood pressure, concentration of endothelin-1 and lipids in patients with metabolic syndrome]. *Pol Merkur Lekarski.* 2007 Aug;23(134):116-9. Polish.
  48. Sicińska P, Pytel E, Maćczak A, Koter-Michalak M. Zastosowanie różnych suplementów diety w zespole metabolicznym [The use of various diet supplements in metabolic syndrome]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015 Jan 9;69:25-33. Polish. doi: 10.5604/17322693.1135416.
  49. Kojima Y, Kimura T, Nakagawa K, et al. Effects of mulberry leaf extract rich in 1-deoxyxojirimycin on blood lipid profiles in humans. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;47(2):155-61. doi:10.3164/jcbs.10-53.
  50. Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinass GA, Krone W, Gouni-Berthold I. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2010 Jul;31(13):1633-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq181.
  51. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, Berneis K, Griffin B, Zambon A, et al. «European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses»: a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses: executive summary. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011 Sep;9(5):531-2. doi: 10.2174/157016111796642698.
  52. Vincent JB. Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Trans.* 2010 Apr 28;39(16):3787-94. doi: 10.1039/b920480f.
  53. Guallar E, Jiménez FJ, van 't Veer P, Bode P, Riemersma RA, Gómez-Aracena J, et al. Low toenail chromium concentration and increased risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 2005 Jul 15;162(2):157-64. doi: 10.1093/aje/kwi180.
  54. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Roginski EE, Mertz W, Glimsman W. Chromium supplementation of human subjects: effects on glucose, insulin, and lipid variables. *Metabolism.* 1983 Sep;32(9):894-9. doi: 10.1016/0026-0495(83)90203-2.
  55. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ. Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *Am J Clin Nutr.* 1991 Nov;54(5):909-16. doi: 10.1093/ajcn/54.5.909.
  56. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes.* 1980 Nov;29(11):919-25. doi: 10.2337/diab.29.11.919.
  57. Abraham AS, Brooks BA, Eylath U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism.* 1992 Jul;41(7):768-71. doi: 10.1016/0026-0495(92)90318-5.
  58. Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1994;14:269-96. doi: 10.1146/annurev.nu.14.070194.001413.
  59. Buchman AL, Dubin MD, Moukartzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology.* 1995 Nov;22(5):1399-403.
  60. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013 Oct;95(10):1811-27. doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.011.
  61. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Nov;12(6):384-90. doi: 10.1007/s11883-010-0131-6.
  62. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol.* 2012 Oct 1;110(7):984-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.031.
  63. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jan 1;28(1):141-64. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00224-5.
  64. Goel H, Dunbar RL. Niacin Alternatives for Dyslipidemia: Fool's Gold or Gold Mine? Part II: Novel Niacin Mimetics. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(4):17. doi: 10.1007/s11883-016-0570-9.
  65. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR. A new extended-release niacin (Niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol.* 1998 Dec 17;82(12A):29U-34U; discussion 39U-41U. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00732-2.
  66. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho S, To K, Tomlinson B, et al. Whole soy, but not purified daidzein, had a favorable effect on improvement of cardiovascular risks: a 6-month randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in equal-producing postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Apr;58(4):709-17. doi: 10.1002/mnfr.201300499.
  67. Partida-Hernández G, Arreola F, Fenton B, Cabeza M, Román-Ramos R, Revilla-Monsalve MC. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients. *Biomed Pharmacother.* 2006 May;60(4):161-8. doi: 10.1016/j.biopha.2006.02.004.
  68. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 Nov-Dec;22(6):471-6. doi: 10.1002/dmrr.644.
  69. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):118-26. doi:10.4103/0973-7847.70902
  70. Romieu I, Garcia-Esteban R, Sunyer J, Rios C, Alcaraz-Zubeldia M, Velasco SR, et al. The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM(2.5). *Environ Health Perspect.* 2008 Sep;116(9):1237-42. doi: 10.1289/ehp.10578.
  71. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging.* 2007;2(2):219-36.
  72. Naziroğlu M, Butterworth PJ. Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Can J Appl Physiol.* 2005 Apr;30(2):172-85. doi: 10.1139/h05-113.
  73. Frishman WH. Nutraceuticals as treatments for cardiovascular disease. *Heart Dis.* 1999 May-Jun;1(2):51.
  74. Mikirova NA, Ichim TE, Riordan NH. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *J Transl Med.* 2008 Sep 12;6:50. doi: 10.1186/1479-5876-6-50.
  75. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006 May 16;113(19):2335-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
  76. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet.* 2001 Mar 3;357(9257):657-63. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04128-3.
  77. Serban MC, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Muntner P, et al. Impact of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016 Jan 12;6:19188. doi: 10.1038/srep19188.
  78. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2015 Jun;33(6):1119-27. doi: 10.1097/HJH.0000000000000585.
  79. Ursoniu S, Sahebkar A, Andrica F, Serban C, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of flaxseed supplements on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2016 Jun;35(3):615-25. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.012.
  80. Ursoniu S, Sahebkar A, Serban MC, Banach M. Lipid profile and glucose changes after supplementation with astaxanthin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2015 Apr 25;11(2):253-66. doi: 10.5114/aoms.2015.50960.

## Metabolic syndrome — dietary recommendations and nutraceutical correction

O.S. Nyankovska, S.L. Nyankovsky, M.S. Yatsula,  
M.I. Horodylovska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**Abstract.** Metabolic syndrome (MS) is defined as the coexistence of risk factors of metabolic origin (insulin resistance, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, visceral obesity, atherogenic dyslipidaemia and/or, high blood pressure) that elevate risk for cardiovascular disease. According to the 2019 Health Index survey, every second Ukrainian adult (53.7%) is overweight. In addition to genetic predisposition, there are important environmental factors that can influence the pathogenesis of MS. Certain lifestyle changes can have a positive effect on the course of MS. **The aim** of the article is to consider the current data on the influence of nutrition and different nutraceuticals on the metabolic syndrome. Epidemiological evidence suggests that a diet high in fruits, vegetables, fish, and whole grains may improve all of the risk factors associated with MS. The Mediterranean diet is characterized by an adequately balanced combination of fruits, vegetables, fish, cereals and polyunsaturated fats, with reduced consumption of meat and dairy products and moderate consumption of alcohol, especially red wine. Consumption of products containing antioxidant compounds with anti-inflammatory action has been shown to reduce the incidence of MS and improve the dynamics of the components which determine this pathological condition. Whole grains, fruits, vegetables and legumes provide the optimal combination of bioactive components, vitamins, minerals, phytochemicals and antioxidants. The cardioprotective effects of the Mediterranean diet are well known and widely documented in epidemiological studies and clinical trials. The use of nutraceuticals for the treatment of disease, for example MS, is the alternative form of modern medicine. Solgar Company has variety of biologically active supplements, including many nutraceuticals for MS, in particular curcumin, resveratrol, omega-3 fatty acids, lipotropic factors, chromium picolinate and others.

**Keywords:** metabolic syndrome, diet, nutraceuticals, Solgar Company

## Метаболический синдром — диетологические рекомендации и нутрицевтическая коррекция

Е.С. Няньковская, С.Л. Няньковский, М.С. Яцула,  
М.И. Городиловская

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

**Резюме.** Метаболический синдром (МС) определяется как сочетание факторов риска метаболического происхождения (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, висцеральное ожирения,

атерогенная дислипидемия и/или высокое артериальное давление (АД)), что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно исследования «Индекс здоровья» 2019 года, каждый второй взрослый украинец (53,7%) имеет лишний вес. Кроме генетической предрасположенности, существуют важные факторы окружающей среды, которые могут влиять на патогенез МС. Определенные изменения образа жизни могут положительно повлиять на течение МС. **Цель** работы — рассмотреть современные данные влияния питания и различных нутрицевтов на МС. Доказано, что потребление продуктов, содержащих антиоксидантные соединения с противовоспалительным действием, снижает частоту возникновения МС и улучшает динамику компонентов, определяющих это патологическое состояние. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием фруктов, овощей, рыбы и цельного зерна может улучшить все факторы риска, связанные с МС. Средиземноморская диета характеризуется адекватно сбалансированным сочетанием фруктов, овощей, рыбы, круп и полиненасыщенных жиров с уменьшенным потреблением мяса и молочных продуктов и умеренным потреблением алкоголя, прежде всего красного вина. Доказано, что потребление продуктов, содержащих антиоксидантные соединения с противовоспалительным действием, снижает частоту возникновения МС и улучшает динамику компонентов, определяющих это патологическое состояние. Цельные зерна, фрукты, овощи и бобовые обеспечивают оптимальное сочетание биоактивных компонентов, витаминов, минералов, фитохимических веществ и антиоксидантов. Кардиопротекторные эффекты этой диеты хорошо известны и широко документированы как эпидемиологическими исследованиями, так и клиническими испытаниями. Применение нутрицевтов для лечения заболеваний, в частности МС, является альтернативным направлением современной медицины. Компания «Solgar» имеет биологически активные добавки, среди которых много нутрицевтов для МС, в частности экстракт куркумина, ресвератрол, омега-3 жирные кислоты, липотропные факторы, пиколинат хрома и другие.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, диета, нутрицевты, компания «Solgar».

**Для цитування:** Няньковська ОС, Няньковський СЛ, Яцула МС, Городиловська МІ. Метаболічний синдром — дієтологічні рекомендації та нутрицевтична корекція. Ендокринологія. 2021;26(4):396-408. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.396.

**Адреса для листування:** Няньковська Олена Сергіївна, e-mail: lena.nyank@gmail.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська 69, Львів 79010, Україна.

**Відомості про авторів:** Няньковська Олена Сергіївна, д-р мед. наук, проф. кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти, ORCID: 0000-0002-7683-9588; Няньковський Сергій Леонідович, д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри педіатрії № 1, ORCID: 0000-0002-0658-9253; Яцула Марта Степанівна, канд. мед. наук, доцент кафедри педіатрії № 1, ORCID: 0000-0002-3733-4907; Городиловська Марта Ігорівна, канд. мед. наук, асистент кафедри педіатрії № 1, ORCID: 0000-0003-4962-3455.

## Огляди

**Особистий внесок:** Няньковська О.С. і Няньковський С.Л. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Яцула М.С. і Городиловська М.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

**Фінансування:** стаття підготовлена за підтримки компанії «Solgar».

**Декларація з етики:** стаття підготовлена за підтримки компанії «Solgar».

**Стаття:** надійшла до редакції 25.08.2021 р.; перероблена 30.11.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

**For citation:** Nyankovska OS, Nyankovskyy SL, Yatsula MS, Horodylovska MI. Metabolic syndrome — dietary recommendations and nutraceutical correction. Endokrynologia. 2021;26(4):396-408. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.396.

**Correspondence address:** Nyankovska Olena Serhiivna, e-mail: lena.nyank@gmail.com, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 69, Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine.

**Information about the authors:** Nyankovska Olena Serhiivna, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology of Faculty of Postgraduate Education, ORCID: 0000-0002-7683-9588; Nyankovskyy Serhiy Leonidovych, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of Pediatrics N1, ORCID: 0000-0002-0658-9253; Yatsula Marta Stepanivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pediatrics N1, ORCID: 0000-0002-3733-4907; Horodylovska Marta Ihorivna, Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Pediatrics N1, ORCID: 0000-0003-4962-3455.

**Personal contribution:** Nyankovska O.S. and Nyankovskyy S.L. — idea of work and consultations when editing an article; Yatsula M.S. and Horodylovska M.I. — analysis of literary sources and text writing.

**Funding:** The article was prepared with the support of company «Solgar».

**Declaration of ethics:** The article was prepared with the support of company «Solgar».

**Article:** received 25 August 2021; revised 30 November 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитування:** Няньковская ОС, Няньковский СЛ, Яцула МС, Городиловская МИ. Метаболический синдром — диетологические рекомендации и нутрицевтическая коррекция. Эндокринология. 2021;26(4):396-408. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.396.

**Адрес для переписки:** Няньковская Елена Сергеевна, e-mail: lena.nyank@gmail.com, Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина.

**Сведения об авторах:** Няньковская Елена Сергеевна, д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования, ORCID: 0000-0002-7683-9588; Няньковский Сергей Леонидович, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой педиатрии № 1, ORCID: 0000-0002-0658-9253; Яцула Марта Степановна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии № 1, ORCID: 0000-0002-3733-4907; Городиловская Марта Игоревна, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии № 1, ORCID: 0000-0003-4962-3455

**Личный вклад:** Няньковская О.С. и Няньковский С.Л. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Яцула М.С. и Городиловская М.И. — анализ литературных источников и написание текста.

**Финансирование:** статья подготовлена при поддержке компании «Solgar».

**Декларация по этике:** статья подготовлена при поддержке компании «Solgar».

**Статья:** поступила в редакцию 25.08.2021 г.; переработана 30.11.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.

## Нутрієнтна корекція метаболічного синдрому



**Капсули «Потрійна Омега-3 950 мг ЕПК і ДГК»** рекомендуються в якості біологічно активної добавки до їжі - додаткового джерела поліненасичених жирних кислот омега-3 (ейкозопентаєнної і докозагексаєнної кислоти). «Потрійна Омега-3 950 мг ЕПК і ДГК» виробляється за унікальною технологією молекулярної дистиляції - методу, який дозволяє видалити солі важких металів з риб'ячого жиру. Для захисту від згіркнення і окислення в кожну капсулу «Потрійна Омега-3 950 мг ЕПК та ДГК» доданий натуральний вітамін Е. **Склад активних компонентів на 1 капсулу:** Риб'ячий жир - 1400 мг; в т. ч.: ПНЖК ω3, не менше - 950 мг, ейкозопентаєнова кислота - 504 мг, докозогексаєнова кислота - 378 мг. **Рекомендації щодо застосування:** дорослим в т.ч. жінкам в період вагітності та лактації по 1 капсулі на день під час прийому їжі. **Форма випуску:** 50 і 100 капсул

**Таблетки «Ліпотропний фактор»** рекомендуються в якості біологічно активної добавки до їжі - джерела холіну, інозиту і метіоніну. Холін, інозитол, метіонін діють синергічно, що дозволяє комплексно підійти до нормалізації жирового і вуглеводного обміну. Холін бере участь в передачі нервових імпульсів, позитивно впливає на вуглеводний обмін, регулюючи рівень інсуліну в крові. Інозитол підтримує в нормі рівень холестерину, позитивно впливає на вуглеводний обмін і репродуктивну систему. L-метіонін - незамінна сірковмісна амінокислота, що сприяє природним відновним процесам в клітинах печінки. **Склад активних компонентів на 1 капсулу:** Холіну бітарат - 333,33 мг, в т.ч. холін - 136,67 мг, Інозитол - 333,33 мг, L-метіонін - 333,33 мг. **Рекомендації щодо застосування:** дорослим по 1 таблетці 3 рази день під час прийому їжі. **Форма випуску:** 50 таблеток.

**Капсули «Піколінат хрому»** рекомендуються в якості біологічно активної добавки до їжі - додаткового джерела хрому. Хром бере участь в метаболізмі глюкози, допомагає організму засвоювати цукор. «Піколінат хрому» містить оптимальне дозування хрому в легко засвоюваній органічній формі. **Склад активних компонентів на 1 капсулу:** Хром (хрому піколінат) - 200 мкг. **Рекомендації щодо застосування:** дорослим по 1 капсулі в день під час прийому їжі. **Форма випуску:** 90 капсул

**Капсули «Куркумін»** рекомендуються в якості біологічно активної добавки до їжі - джерела куркуміну. Сприятливо впливає на роботу всього організму, в тому числі сприяє поліпшенню рухливості і гнучкості суглобів, а також зниженню скутості м'язів при фізичних навантаженнях. Сприяє покращенню імунітету, підвищуючи опірність організму до інфекцій. Капсули «Куркумін» виробляються за запатентованою технологією NovaSol™, яка дозволяє в 185 разів підвищити всмоктування, а, відповідно, і ефективність куркуміну. **Склад активних компонентів на 1 капсулу:** Куркумін 40 мг. **Рекомендації щодо застосування:** дорослим по 1 капсулі на день під час прийому їжі. **Форма випуску:** 30 капсул

# Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію<sup>1</sup>



## ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

### ПОКАЗАННЯ:

**Цукровий діабет 2 типу** – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

### ПОКАЗАННЯ:

**Серцева недостатність** – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

1 раз на добу<sup>2</sup>



Скорочення: ЦД – цукровий діабет.

Література: 1. Адипатено і Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S88-S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA13302/01/01, UA13302/01/02, термін дії не обмежений з 30.11.2018.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин).** **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин, 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пролонгованої монодозу у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакогратична група.** Засіб, що застосовується при цукровому діабеті, інгібітор натрієво-глікозального ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНКГТ2). Код АТХ A10BD01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з іншими або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як суфоліоніоцинон, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HEF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежить від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функцій печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна, при тяжкому порушенні функцій печінки лікарський засіб реалізується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Льодяні раки.** Найбільш часті побічні реакції клінічних досліджень були генеральні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Обмежені застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксига пацієнтам із ШКО < 60 мкл/л і слід припинити лікування, якщо показник ШКО постійно нижчий 45 мкл/л. Досвід застосування дапагліфозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКО < 30 мкл/л) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень дурку, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких пацієнта артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може статию небезпечною, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міокардіальної ріднини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міокардіальної ріднини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозинем слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для провадження великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування дапагліфозинем можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечовою може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекцій сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пілопелоритом або уросексузом може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гаєрну форму, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместра вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. **Дія.** Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у бістрій, по 3 бістри в картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відрізуку.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA13302/01/01, UA13302/01/02, термін дії не обмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA13302/01/01, UA13302/01/02, термін дії не обмежений 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 ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, розпочалося виникнення побічних реакцій або випадок екіності ефекту на будь-якій з продуктів компанії AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенєка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (зарпозити відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientsSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aerreporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/295-globalreporting.com/ua/home>. **UA-28964** Approved August 2021. <http://ukraine.astrazeneca.com>. Провайдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенєка Україна»: 01033, м. Київ, вул. СМТ Південна, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенєка». © AstraZeneca 2013–2021.

AstraZeneca

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.409

# Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання

Ю.В. Булдигіна<sup>1</sup>,  
С.Л. Шляхтич<sup>2</sup>,  
Г.М. Терехова<sup>1</sup>,  
Т.В. Федько<sup>1</sup>,  
В.М. Ключкова<sup>1</sup>,  
Л.С. Страфун<sup>1</sup>,  
З.Г. Лисова<sup>1</sup>,  
І.І. Савосько<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Київський міський центр ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»

**Резюме. Мета** — удосконалення алгоритму лікування хвороби Грейвса (ХГ) на основі клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання. У дослідженні взяли участь 346 хворих на тиреотоксикоз. Вивчено показники 310 хворих на ХГ (272 жінки і 38 чоловіків), які були розподілені на дві групи: одну групу становили 126 осіб із ХГ і автоімунною офтальмопатією (АО), другу групу — 184 особи з ХГ без АО. Як контроль використали показники 36 хворих на токсичну аденому (ТА) жіночої статі аналогічного віку. Вік хворих коливався від 18 до 72 років (середній вік хворих на ХГ становив  $46,4 \pm 2,7$  року, хворих на ТА —  $48,3 \pm 3,4$  року). **Матеріал і методи.** Визначення тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину ( $FT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $FT_3$ ) та антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТ рТТГ) здійснювали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Діагноз «автоімунна офтальмопатія» виставлено за даними клінічної картини, УЗД орбіт, екзофтальмометрії та висновку лікаря-офтальмолога. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента; середні значення представлені як  $M \pm m$ ; відмінності вважали вірогідними за  $p < 0,05$ . **Результати.** У хворих на ХГ рівні АТ рТТГ до початку лікування були очікувано вищими за показники хворих на ТА (контрольна група), вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувались тільки через 6 міс. після початку антитиреоїдної терапії, і ця тенденція зберігалась через 12 місяців. У хворих на ТА очікувано не спостерігалось збільшення рівнів АТ рТТГ. У хворих із рецидивами тиреотоксикозу при антитиреоїдній терапії рівні АТ рТТГ були вірогідно вищими як на початку, так і через 6 місяців лікування ( $24,27 \pm 2,86$  МОд/л,  $17,22 \pm 3,37$  МОд/л,  $p < 0,05$ ), порівняно з хворими без рецидивуючого перебігу ( $12,28 \pm 3,57$  МОд/л;  $4,13 \pm 1,05$  МОд/л,  $p < 0,05$ ). У хворих із ремісією захворювання рівень АТ рТТГ через 6 міс. після терапії досягав мінімальних рівнів —  $4,13 \pm 1,05$  МОд/л, але при цьому перевищував референтні лабораторні значення ( $1,75$  МОд/л), що не впливало на стійкість ремісії ХГ. **Висновки.** 1. Загальноприйняте медикаментозне лікування ХГ необхідно доповнити обов'язковим моніторингом АТ рТТГ через 6 та 12 міс. після початку тиреостатичної терапії. 2. Оскільки вірогідне зниження рівня АТ рТТГ відбувається тільки через 6 місяців після початку терапії, його контроль у більш ранні строки є неінформативним і, відповідно, недоцільним. 3. Через 12 місяців після лікування можна

## Діагностика та лікування

спрогнозувати подальший перебіг захворювання на основі значень АТ рТТГ: рівень АТ рТТГ  $\leq 4,13$  МОд/л може свідчити про імунологічну ремісію ХГ, а рівень АТ рТТГ  $\geq 17$  МОд/л після довготривалої антитиреоїдної терапії є предиктором розвитку рецидиву захворювання і, у такому випадку, доцільно проводити радикальне лікування хворих (хірургічне втручання чи радіоїодтерапію).

**Ключові слова:** хвороба Грейвса, тиреотоксикоз, антитіла до рецептора тиреотропного гормону, персоналізація, лікування.

Хвороба Грейвса (хвороба Базедова, дифузний токсичний зоб) — органоспецифічне аутоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення АТ-рТТГ (імуноглобуліну G), клінічно проявляється ураженням щитоподібної залози (ЩЗ) з розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ендокринною офтальмопатією, претибіальною мікседемою, акропатією, ураженням серцево-судинної системи, що супроводжується тахікардією та іншими проявами) [1-6]. Аутоімунні захворювання ЩЗ (АЗЩЗ) посідають друге місце в структурі ендокринної патології зі сталою тенденцією до зростання, що є показом техногенного забруднення довкілля, і зустрічаються в 7-9% жінок та 1-2% чоловіків у різних популяціях [7-10]. Дуже висока частота ХГ спостерігається в період пубертату (майже у 25% підлітків віком 10-15 років) [11]. Частота нових випадків ХГ у різних державах коливається від 5-7 до 30-200 на 100 000 населення за рік залежно від йодного забезпечення [12].

Хоча ХГ може спостерігатися в будь-якому віці та в осіб обох статей, це захворювання частіше уражає жінок (майже 3% проти 0,5% серед чоловіків), що пов'язано з генетичними чинниками. За даними різних авторів жінки хворіють у 5-20 разів частіше, ніж чоловіки. Пік захворюваності відзначається у віці від 20 до 40 років, тобто, переважно, у людей працездатного віку та призводить до інвалідності хворих [3, 12-15].

Останніми десятиліттями відбувається поглиблене вивчення етіології та патогенезу ХГ. Наразі вже доведено, що ця патологія є класичним аутоімунним захворюванням, за якого синтез антитіл до ТТГ та їхнє зв'язування з  $\alpha$ -субодиницею рецептора ТТГ на мембрані тиреоцита призводить до активації аденілатциклази, підвищення рівня внутрішньоклітинної цАМФ, результатом чого є фосфорилування

протеїнкінази А та активація різних транскрипційних чинників. Ці процеси викликають збільшення захвату йоду, посиленого синтезу тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та, в кінцевому результаті, до гіперфункції ЩЗ [16, 17].

До генетичних чинників ризику розвитку ХГ належать комплекси гаплотипів HLA, які є потенціальними предикторами (наприклад, HLA-DR $\beta$ -Arg74, HLA-B8, HLA DRB1\*3, DQA1\*5, DQB1\*2 у європейців) [18], протеїн-тирозин-фосфатаза нерцепторного типу 22 (PTPN22), антиген 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA4) [19, 20], CD25 та CD40, CD80, CD86 [21], фактор виживання В клітин (BAFF) [22], Fas-ліганд (CD95 і CD3r), функції клітин T reg (FoxP3) [4, 23, 24], поліморфізми генів, що кодують пептиди ЩЗ (варіанти тиреоглобуліну або рТТГ) [25, 26], поліморфізм BAFF промоторного регіону rs4000607 вірогідний зв'язок із ХГ у когорті хворих Великої Британії [3, 4, 27, 28].

Є дані про локуси схильності в 14, 18, 20 хромосомах, а також спадковості зчепленої з X-хромосомою [29, 30]. Yaqin Tu та співавт. наголошують, що тільки одонуклеотидний поліморфізм промоторного регіону rs1800629 гена фактора некрозу пухлин-альфа корелює з підвищеним ризиком розвитку ХГ, особливо серед європейської популяції [31].

Про генетичну схильність до цього захворювання свідчить той факт, що приблизно в 15% хворих є родичі з цією ж хворобою [32, 33]. Результати генетичних досліджень, зокрема монозиготних і дизиготних близнюків, свідчать, що генетична схильність відіграє важливу роль у розвитку ХГ [34, 35]. Деякі автори дотримуються теорії поліпшеного типу успадкування схильності до ХГ.

Особлива роль у патогенезі ХГ належить порушенням регуляції імунної відповіді, а також

дисбалансу при активації різних субпопуляцій Т-хелперів: Th-1, Th-2 і Th-17 [36]. Доведено, що Th22-клітини, які експресують і секретують інтерлейкін-22, беруть участь в імунопатогенезі різних АЗШЗ, зокрема ХГ [37]. Підвищений рівень патогенних Th17-лімфоцитів і Th22-клітин при автоімунних тиреоїдних порушеннях припускають їхню участь у патогенезі ХГ [38].

У розвитку захворювання беруть участь різні медіатори імунних реакцій: інтерлейкіни, хемокіни та фактори росту [39]. При оцінці вмісту деяких цитокінів (фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів 6 і 8, інтерферону- $\gamma$ ), а також А2-макроглобуліну і лактоферину в крові хворих на ХГ на стадії декомпенсації та після лікування, було виявлено підвищення вмісту в крові інтерлейкінів 6 і 8, лактоферину і А2-макроглобуліну при первинно виявленій або рецидивуючій ХГ і зниження їхнього рівня при лікуванні, що підтверджує участь імунорегуляторних білків у патогенезі захворювання [40, 41].

Отримано переконливі дані, які свідчать про вірогідне підвищення рівня інтерферону- $\gamma$  в сироватці крові хворих на ХГ, і кореляція показників інтерферону- $\gamma$  з тяжкістю перебігу захворювання та рівнем  $T_3$  і  $T_4$  підтверджує важливу патогенетичну роль інтерферону- $\gamma$  при ХГ [42, 43].

Обговорюється також роль про- і протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни 2, 4, 8 і 10, а також фактора некрозу пухлин-альфа в патогенезі ХГ [8, 44]. Інші автори також виявили підвищення рівня інтерлейкіну 8 у хворих на ДТЗ з активною ендокринною офтальмопатією порівняно з групою контролю [41]. У дослідженнях останніх років було виявлено взаємозв'язок поліморфізму гена фактора некрозу пухлин альфа і ДТЗ. Так, J.H. Jung та співавт. надали результати метааналізу 10 досліджень, в яких показали взаємозв'язок поліморфізму гена інтерлейкіну 10 і схильністю до АЗШЗ, зокрема ХГ [45]. D. Elvira та співавт. відзначили підвищений рівень інтерлейкіну 17 і трансформуючого фактора росту- $\beta$  у сироватці хворих на ХГ, що є свідченням певної ролі цих цитокінів у патогенезі автоімунного захворювання [42].

Попри значні досягнення у вивченні патогенезу та ролі імунних механізмів у розвитку

ХГ, залишається багато дискусійних питань щодо тактики лікування цієї хвороби, а саме ролі «імунологічної ремісії» та її відсутності в плануванні як медикаментозного, так і хірургічного лікування. Так, досі незрозуміло, за яких значень АТ ТТГ ми можемо говорити про імунологічну ремісію, а які є предикторами рецидиву ХГ.

**Метою** дослідження було удосконалення алгоритму лікування хвороби Грейвса на основі клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання.

### Матеріал і методи

Згідно з поставленою метою, проаналізовано об'єм ЩЗ за допомогою ультразвукового дослідження, визначено рівні ТТГ,  $BT_4$ ,  $BT_3$  і АТ рТТГ у хворих на ХГ при первинному встановленні/підтвердженні діагнозу, а також через 3, 6 і 12 місяців безперервної терапії тиреостатичними препаратами.

У дослідженні взяли участь 346 осіб: 310 хворих на ХГ і 36 хворих на ТА на тлі багатовузлового зоба. Визначення ТТГ,  $BT_4$ ,  $BT_3$  і АТ рТТГ здійснювали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі «Cobase 411» («Roshe Diagnostics GmbH», Німеччина). Референтні значення для ТТГ становили 0,27-4,20 мкОд/мл, для  $BT_4$  – 0,93-1,71 нг/дл, для  $BT_3$  – 2,02-4,43 пг/мл, для АТ рТТГ –  $>1,75$  МОд/л (для позитивного результату) і  $<1,75$  МОд/л (для негативного результату). Ультразвукове дослідження ЩЗ проводили за допомогою апаратів «Toshiba» SSA-580A та «Ultima» РА ГРИС. 941217.01343 ИЗ.

Діагноз «автоімунна офтальмопатія» виставлено за даними клінічної картини, ультразвукового дослідження орбіт, екзофтальмометрії та висновок лікаря-офтальмолога.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Середні значення представлені, як  $M \pm m$ . Відмінності вважали вірогідними за  $p < 0,05$ .

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини:

## Діагностика та лікування

Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» № 66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

## Результати та обговорення

Проаналізовано показники 310 хворих на ХГ (272 жінки та 38 чоловіків), які були розподілені на дві групи: одну групу становили 126 осіб із ХГ і аутоімунною офтальмопатією (АО), другу групу — 184 особи з ХГ без АО. Як контроль використали показники 36 хворих на ТА аналогічного віку і статі, оскільки за цієї патології не розвивається аутоімунний процес і рівні антитиреоїдних антитіл, зазвичай, не змінені.

Клінічні характеристики хворих (основна і контрольна група), а також результати лабораторних досліджень на момент встановлення діагнозу наведено в **табл. 1**.

У процесі дослідження проаналізовано рівні АТ рТТГ в обох групах до початку та через 3, 6 і 12 місяців безперервної антитиреоїдної терапії метимазолом. При дослідженні титрів АТ рТТГ до лікування виявлено значне їх підвищення у хворих на ХГ порівняно з групою з ТА ( $10,4 \pm 0,80$  МОд/л проти  $0,54 \pm 0,07$  МОд/л,  $p < 0,05$ ), а різниці в цьому показнику у хворих на АО та без неї не було відмічено (**табл. 2**).

Через три місяці у всіх 346 хворих зафіксовано стан еутиреозу в результаті медикаментозної компенсації тиреотоксикозу. Рівень ТТГ у загальній групі хворих на ХГ становив  $1,11 \pm 0,2$  МОд/л, рівень  $BT_4$  —  $1,49 \pm 0,06$  нг/мл і рівень  $BT_3$  —  $2,99 \pm 0,31$  нг/мл. У групі хворих на ТА рівень ТТГ склав  $0,69 \pm 0,01$  МОд/л, рівень  $BT_4$  —  $1,99 \pm 0,02$  нг/мл і рівень  $BT_3$  —  $3,18 \pm 0,43$  нг/мл.

**Таблиця 1.** Клінічні і лабораторні характеристики груп хворих

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients groups

Показник Indicators	Хворі на ХГ Patients with GD (n=310)	Хворі на ТА Patients with TA (n=36)
Вік (роки) Age, years	46,4±2,70	48,3±3,41
Кількість жінок/чоловіків Number of woman/man	272/38	36/0
Тривалість захворювання (роки) Duration of the disease, years	3,62±1,12	2,60±0,90
Кількість хворих на АО Number of patients with autoimmune ophthalmopathy	126	0
Розміри ЩЗ по Brunn The size of the thyroid gland by Brunn	42,10±6,20	39,94±4,81
ТТГ (мкОд/мл) TSH, $\mu$ U/mL	0,12±0,01	0,012±0,005
Вільний $T_4$ (нг/дл) Free $T_4$ , ng/dL	3,99±0,16	5,14±1,02
Вільний $T_3$ (нг/мл) Free $T_3$ , pg/mL	6,18±0,04	7,12±1,88
АТ рТТГ (МОд/л) TSH-R-Abs, IU/L	10,41±0,80	0,54±0,07

**Таблиця 2.** Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ у хворих на ДТЗ та ТА до лікування

**Table 2.** Comparative assessment of TSH-R-Abs levels in patients DTG and TA before treatment

Групи хворих Groups of patients	АТ рТТГ (МОд/л) TSH-R-Abs, IU/L
Хворі на ХГ Patients with GD	10,41±0,8 (310)*
Хворі на ХГ+АО Patients with GD+AO	11,07±1,03 (126)*
Хворі на ХГ без АО Patients with GD without AO	9,29±1,27 (184)*
Хворі на ТА Patients with TA	0,54±0,07 (36)

Примітка: \* — вірогідна різниця порівняно з хворими на ТА ( $p < 0,05$ ).

Note: \* — significant difference compared patients with TA ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні рівнів АТ рТТГ у хворих на ХГ протягом тиреостатичної терапії виявлено, що в групі хворих на ХГ і АО, а також із ХГ без АО, титри АТ рТТГ залишались незмінними при контролі через 3 міс. від початку лікування; їх вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) зафіксовано лише через 6 міс. від початку тиреостатичної терапії і ця тенденція зберігалась впродовж наступних 6 міс. (**табл. 3**).

**Таблиця 3.** Рівні АТ рТТГ при медикаментозному лікуванні ХГ  
**Table 3.** Levels of TSH-R-Abs in the medical treatment of GD

Групи хворих Groups of patients	АТ рТТГ, МОд/л TSH-R-Abs, IU/L			
	до лікування before treatment	3 місяці 3 months	6 місяців 6 months	12 місяців 12 months
Хворі на ХГ+АО Patients with GD+AO	11,07±1,03	9,94±0,98	5,66±0,21*	4,64±1,13*
Хворі на ХГ без АО Patients with GD without AO	9,29±1,27	8,56±0,78	4,89±0,53*	5,01±0,92*

Примітка: \* — вірогідна різниця порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ).

Note: \* — significant difference compared data before treatment ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, рівні АТ рТТГ перед початком антитиреоїдної терапії були очікувано вищими у хворих на ХГ порівняно з показниками контрольної групи з ТА. Їх вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження зафіксовано тільки через 6 міс. після початку антитиреоїдної терапії й ця тенденція зберігалась при контролі через 12 міс. У хворих на ТА збільшення рівнів АТ рТТГ очікувано не спостерігалось.

Серед усіх 310 хворих на ХГ, що лікувались антитиреоїдними препаратами більше одного року, стійка ремісія тиреотоксикозу (відсутність клінічної симптоматики та еутиреоїдний стан протягом 6 міс. після закінчення лікування чи приймання підтримуючих доз — 5 мг метимазолу щодня) була досягнута в 139 хворих (44,84%), а в 171 хворого (55,16%) спостерігались рецидиви захворювання при плановому зменшенні дози антитиреоїдних препаратів. Аналіз чинників виникнення рецидиву ХГ здійснювався з урахуванням розмірів зоба та АТ рТТГ.

При порівняльному аналізі об'єму ЩЗ та титрів АТ рТТГ у хворих із ремісією та рецидивами тиреотоксикозу при ХГ, отримані результати, які свідчать, що у хворих із рецидивуючим перебігом захворювання були вірогідно більшими розміри зоба (об'єм ЩЗ) та рівні АТ рТТГ як на початку лікування, так і при контролі через 6 міс. У цей же термін титри АТ рТТГ знижувалися як у хворих

**Таблиця 4.** Порівняльна оцінка результатів медикаментозного лікування у хворих із ремісією та рецидивами ДТЗ до початку і через 6 місяців лікування  
**Table 4.** Comparative evaluation of the results of medical treatment in patients with remission and recurrence of DTG before and after 6 months of treatment

Групи Groups	Вік (роки) Age, years	Об'єм ЩЗ (см <sup>3</sup> ) Volume of thyroid gland, cm <sup>3</sup>	АТ рТТГ, МОд/л TSH-R-Abs, IU/L	
			до лікування before treatment	після лікування after treatment
Ремісія Remission (n=24)	40,66±2,84	22,02±1,98	12,28±3,57	4,13±1,05
Рецидив Relapse (n=42)	43,37±2,24*	39,27±4,63*	24,27±2,86*	17,22±3,37*

Примітка: \* — вірогідна різниця між групами ( $p < 0,05$ ).

Note: \* — significant difference between groups ( $p < 0,05$ ).

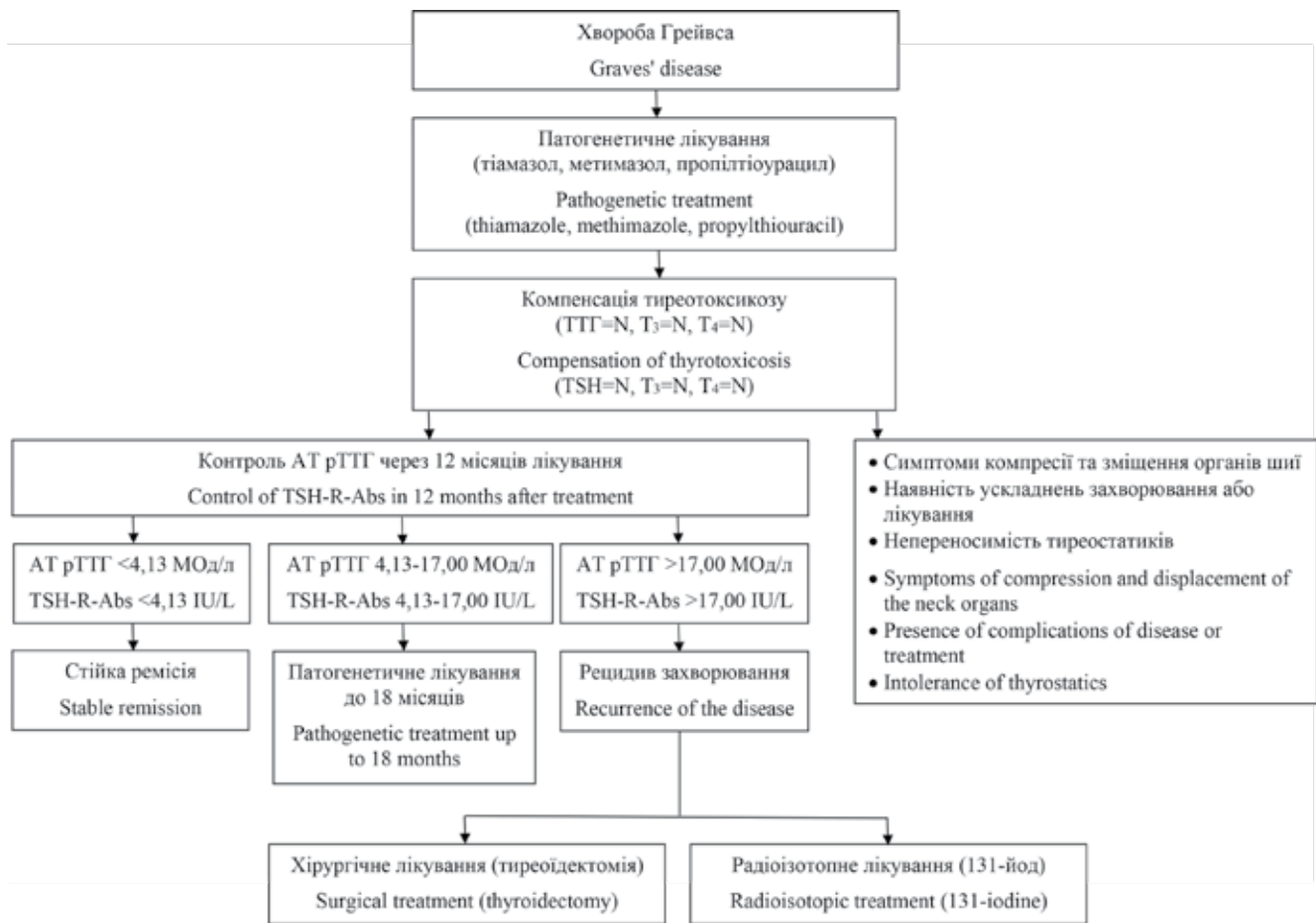
із ремісією, так і у хворих із рецидивуючим перебігом захворювання, проте в групі хворих із рецидивами титри АТ рТТГ вірогідно перевищували значення групи з ремісією ХГ (17,22±3,37 МОд/л проти 4,13±1,05 МОд/л,  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

При порівнянні показників хворих зі стійкою ремісією і частими рецидивами тиреотоксикозу при ХГ отримано наступні результати: у хворих із рецидивуючим перебігом захворювання спостерігались вірогідно більші розміри зоба (об'єм ЩЗ), ніж у групі хворих зі стійкою ремісією (39,27±4,63 см<sup>3</sup> проти 22,02±1,98 см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). Рівні АТ рТТГ у хворих із рецидивами також вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищували рівень аналогічних антитіл у хворих із ремісією захворювання. Через 6 міс. після початку лікування титри АТ рТТГ знижувалися як у хворих із ремісією, так і у хворих із рецидивним перебігом захворювання, проте у хворих із рецидивами рівні АТ рТТГ значно перевищували рівні у хворих із ремісією ХГ (17,22±3,37 МОд/л проти 4,13±1,05 МОд/л,  $p < 0,05$ ).

У подальшому хворі на ТА і ХГ, які мали об'єм ЩЗ >40 см<sup>3</sup> та ускладнення тиреотоксикозу («тиреотоксичне серце» з фібриляцією передсердь та АО), а також рецидивний перебіг тиреотоксикозу, були направлені на хірургічне лікування.

Таким чином, можна відзначити, що титри АТ рТТГ у хворих на ХГ були очікувано підвищені як у хворих зі стійкою ремісією,

## Діагностика та лікування



**Рис.** Алгоритм лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик

**Fig.** Algorithm of Graves' disease treatment on the basis of clinical and immunological characteristics

так і при рецидивному перебігу ХГ. При 6-місячому лікуванні тиреостатиками рівні АТ рТТГ у хворих із рецидивним перебігом ХГ не зменшувались нижче ніж  $17,22 \pm 3,37$  МОд/л, що значно перевищувало аналогічний показник групи з ремісією ХГ. Таким чином, великі розміри зоба, високий рівень АТ рТТГ і відсутність його суттєвого зменшення при лікуванні антиtireoїдними препаратами, є предикторами рецидиву тиреотоксикозу за ХГ та обумовлюють необхідність радикального лікування (рис.).

Узагальнюючи результати дослідження, можна стверджувати, що перший контроль рівня АТ рТТГ за ХГ доцільно здійснювати не раніше, ніж через 6 місяців після початку лікування антиtireoїдними препаратами. Виходячи з того, що через 12 міс. антиtireoїдної терапії припиняється подальше зменшення рівнів АТ рТТГ, то в цей термін є можливість спрогнозувати перебіг

захворювання. Результати вивчення рівнів АТ рТТГ у хворих із рецидивами захворювання при антиtireoїдній терапії засвідчили, що у хворих із рецидивами тиреотоксикозу рівні АТ рТТГ були вірогідно вищими як на початку лікування, так і при контролі через 6 місяців ( $24,27 \pm 2,86$  МОд/л;  $17,22 \pm 3,37$  МОд/л,  $p < 0,05$ ), порівняно з хворими без рецидивного перебігу ( $12,28 \pm 3,57$  МОд/л;  $4,13 \pm 1,05$  МОд/л,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, титри АТ рТТГ знижувалися через 6 місяців після початку лікування як у хворих зі стійкою ремісією, так і у хворих із рецидивуючим перебігом захворювання, однак у хворих із рецидивами тиреотоксикозу рівні АТ рТТГ значно перевищували нормальні значення як на початку, так і після 6 міс. медикаментозного лікування. У хворих із ремісією захворювання рівень АТ рТТГ через 6 міс. терапії досягав мінімальних рівнів —  $4,13 \pm 1,05$  МОд/л, але при

цьому перевищував референтні лабораторні значення (1,75 МОд/л), що не впливало на стійкість ремісії ХГ.

Рівень загальних АТ рТТГ, вищий ніж 17 МОд/л через 12 міс. медикаментозного лікування ДТЗ, є предиктором рецидивування хвороби і вказує на безперспективність подальшої антитиреоїдної терапії. Концентрація загальних АТ рТТГ на рівні 4,13 МОд/л, незважаючи на референтні лабораторні значення, може вважатись показником імунологічної ремісії ХГ та потребує подальшого клінічного спостереження за хворими. Отримані результати дослідження дозволили розробити персоналізований алгоритм лікування ХГ, наведений на рисунку.

## Висновки

- Загальноприйняте медикаментозне лікування ХГ необхідно доповнити обов'язковим моніторингом АТ рТТГ через 6 та 12 міс. після початку тиреостатичної терапії.
- Оскільки вірогідне зниження АТ рТТГ відбувається тільки через 6 міс. після початку терапії, контроль у більш ранні строки є неінформативним і, відповідно, недоцільним.
- Через 12 міс. після початку терапії можливо спрогнозувати подальший перебіг захворювання на основі значень АТ рТТГ: концентрація АТ рТТГ  $\leq 4,13$  МОд/л може свідчити про імунологічну ремісію ХГ, а значення АТ рТТГ  $\geq 17$  МОд/л є предиктором розвитку рецидиву захворювання, що робить доцільним радикальне лікування цих хворих (хірургічне чи радіоїодтерапію).

## Список використаної літератури

- Savchenko AA, Dogadin SA, Dudina MA, Matsynina VP. Клинико-иммунологические показатели и их взаимосвязь с тиреоидным статусом у больных болезнью Грейвса в зависимости от уровня аутоантител к тиреопероксидазе. Проблемы эндокринологии. 2016;62(1):4-9. doi: 10.14341/probl20166214-9 (Savchenko AA, Dogadin SA, Dudina MA, Matsynina VP. Clinical and immunological parameters and their relationship with thyroid status in patients with Graves' disease, depending on the level of autoantibodies to thyroperoxidase. Problemy endokrinologii. 2016 Jan;62(1):4-9. doi: 10.14341/probl20166214-9. Russian).
- Braverman LE, Utiger RD. The thyroid: a fundamental and clinical text. 9th edition. J.B. Lippicott Co., Philadelphia. 2005:474-85.
- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med. 2016 Oct; 375(16):1552-65. doi: 10.1056/NEJMr1510030.
- Li HN, Li XR, Du YY, Yang ZF, Lv ZT. The association between Foxp3 polymorphisms and risk of Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jun 16;11:392. doi: 10.3389/fendo.2020.00392.
- Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jul;6(1):52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
- Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' Disease. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):184. doi: 10.1056/NEJMc1614624.
- Miteva MZ, Nonchev BI, Orbetzova MM, Stoencheva SD. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases – a review. Folia Med (Plovdiv). 2020 Jun 30;62(2):223-9. doi: 10.3897/folmed.62.e47794.
- Грязнова МА, Хамнуева ЛЮ. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы (обзор). Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(7):33-9 (Gryaznova MA, Khamnujeva LYU. Features of cytokine regulation in autoimmune thyroid pathology (review). 2017;19(7):33-9. Russian).
- Sarfo-Kantanka O, Sarfo FS, Ansah EO, Kyei I. Graves' disease in Central Ghana: clinical characteristics and associated factors. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2018 Mar 21;11:1179551418759076. doi: 10.1177/1179551418759076.
- Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Endocrinol Metab (Seoul). 2016 Jun;31(2):213-22. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.213.
- Фархутдинова ЛМ, Бруй АЛ. Возрастные особенности диффузного токсического зоба. Случай из практики. Архив внутренней медицины. 2015;3:40-4 (Farkhutdinova LM, Bruy AL. Age features of diffuse toxic goiter. A case from practice. Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2015;3:40-4. Russian).
- Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. Endocrine. 2017 Jun;56(3):568-78. doi: 10.1007/s12020-017-1306-5.
- Burch HB, Cooper DS. Management of Graves' disease. A review. JAMA. 2015 Dec 15;314(23):2544-54. doi: 10.1001/jama.2015.16535. Erratum in: JAMA. 2016 Feb 9;315(6):614.
- Пашенцева АВ, Вербовой АФ. Диффузный токсический зоб. Клиническая медицина. 2017; 9:780-8 (Pashentseva AV, Verbovoy AF. Diffuse toxic goiter. Klinicheskaya meditsina. 2017;9:780-8. Russian).
- Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, Van Kova M, Zajickova K, Duskova M, et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease. Physiol Res. 2018 Nov 28;67(Suppl 3):S431-9. doi: 10.33549/physiolres.934018.
- Rapoport B, Aliesky HA, Chen C-R, McLachlan SM. Evidence that TSH receptor A-subunit multimers, not monomers, drive antibody affinity maturation in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):E871-5. doi: 10.1210/jc.2015-1528.
- Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jan;84(1):115-20. doi: 10.1111/cen.12688.
- Jurecka-Lubieniecka B, Bednarczuk T, Ploski R, Krajewska J, Kula D, Kowalska M, et al. Differences in gene-gene interactions in Graves' disease patients stratified by age of onset. PLoS One. 2016 Mar 4;11(3):e0150307. doi: 10.1371/journal.pone.0150307.
- Pawlak-Adamska E, Frydecka I, Bolanowski M, Tomkiewicz A, Jonkisz A, Karabon L, et al. CD28/CTLA-4/ICOS haplotypes confers susceptibility to Graves' disease and modulates clinical phenotype of disease. Endocrine. 2017 Jan;55(1):186-99. doi: 10.1007/s12020-016-1096-1.
- Eliana F, Suwondo P, Asmarinah A, Harahap A, Djauzi S, Prihartono J, et al. The role of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) gene, thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene and regulatory T-cells as risk factors for relapse in patients with Graves' disease. Acta Med Indones. 2017 Jul;49(3):195-204.
- Watanabe A, Inoue N, Watanabe M, Yamanoto M, Ozaki H, Hidaka Y, Iwatani Y. Increases of CD80 and CD86 expression on peripheral blood cells and their gene polymorphisms in autoimmune

## Діагностика та лікування

- thyroid disease. *Immunol Invest.* 2020 Nov;49(1-2):191-203. doi: 10.1080/08820139.2019.1688343.
22. Lane LC, Allinson KR, Campbell K, Bhatnagar I, Ingoe L, Razvi S, et al. Analysis of BAFF gene polymorphisms in UK Graves' disease patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jan;90(1):170-4. doi: 10.1111/cen.13872.
  23. Pawlowski P, Grubczak K, Kostecki J, Ilendo-Poskrobko E, Moniuszko M, Pawlowska M, et al. Decreased frequencies of peripheral blood CD4+CD25+CD127-Foxp3+ in patients with Graves' disease and Graves orbitopathy: Enhancing effect of insulin growth factor-1 on Treg cells. *Horm Metab Res.* 2017 Mar;49(3):185-91. doi: 10.1055/s-0042-122780.
  24. Shehjar F, Afroze D, Misgar RA, Malik SA, Laway BA. Association of FoxP3 promoter polymorphisms with the risk of Graves' disease in ethnic Kashmiri population. *Gene.* 2018 Sep 25;672:88-92. doi: 10.1016/j.gene.2018.06.023.
  25. Fujii A, Inoue N, Watanabe M, Kawakami C, Hidaka Y, Hayashizaki Y, Iwatani Y. TSHR gene polymorphisms in the enhancer regions are most strongly associated with the development of Graves' disease, especially intractable disease, and of Hashimoto's disease. *Thyroid.* 2017 Jan;27(1):111-9. doi: 10.1089/thy.2016.0345.
  26. Pujol-Borrell R, Álvarez-Sierra D, Jaraquemada D, Marín-Sánchez A, Colobran R. Central tolerance mechanisms to TSHR in Graves' disease: Contributions to understand the gene association. *Horm Metab Res.* 2018 Dec;50(12):863-70. doi: 10.1055/a-0755-7927.
  27. Сапріна ТВ, Прохоренко ТС, Рязанцева НВ, Ворожцова ИИ, Мартынова СЮ, Дзюман АН, и др. Иммунологические и морфологические предикторы клинической гетерогенности пациентов с болезнью Грейвса (по результатам исследования оперативного материала щитовидной железы). *Бюллетень сибирской медицины.* 2015;14(1):81-91 (Saprina TV, Prokhorenko TS, Ryazantseva NV, Vorozhtsova IN, Martynova SYu, Dzyuman AN, et al. Immunological and morphological predictors of clinical heterogeneity in patients with Graves' disease (based on the results of a study of the operative material of the thyroid gland). *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2015;14(1):81-91. Russian).
  28. Limbach M, Saare M, Tserel L, Kisand K, Eglit T, Sauer S, et al. Epigenetic profiling in CD4+ and CD8+ T cells from Graves' disease patients reveals changes in genes associated with T cell receptor signaling. *J Autoimmun.* 2016 Feb;67:46-56. doi: 10.1016/j.jaut.2015.09.006.
  29. Cho WK, Shin HR, Lee NY, Kim SK, Ahn MB, Baek IC, et al. GPR174 and ITM2A gene polymorphisms rs3827440 and rs5912838 on the X chromosome in Korean children with autoimmune thyroid disease. *Genes (Basel).* 2020 Jul;11(8):858. doi: 10.3390/genes11080858.
  30. Latif R, Mezei M, Morshed SA, Ma R, Ehrlich R, Davies TF. A modifying autoantigen in Graves' disease. *Endocrinology.* 2019 May 1;160(5):1008-20. doi: 10.1210/en.2018-01048.
  31. Tu Y, Fan G, Zeng T, Cai X, Kong W. Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018 Mar 21;38(2): BSR20180143. doi: 10.1042/BSR20180143.
  32. Thomsen H, Li X, Sundquist K, Sundquist J, Fırsti A, Hemminki K. Familial risks between Graves' disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden. *J Transl Autoimmun.* 2020 Jun 1;3:100058. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100058.
  33. Рымар ОД, Пьянкова АК, Максимов ВН, Шахматов СГ, Щепина ЮВ, Рябиков АН, Мустафина СВ. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита. *Клиническая и экспериментальная тиреология.* 2016;12(2):46-54 (Rymar OD, P'yankova AK, Maksimov VN, Shakhmatov SG, Shchepina YuV, Ryabikov AN, Mustafina SV. Analysis of associations of polymorphism of candidate genes for autoimmune diseases in individuals with familial cases of diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2016;12(2):46-54. Russian).
  34. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Apr;76(4):457-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x.
  35. Балаболкин М, Клебанова Е, Кремнинская В. *Фундаментальная и клиническая тиреология (руководство).* Москва: Медицина. 2007. 816 с. (Balabolkin M, Klebanova Ye, Kremninskaya V. *Fundamental and clinical thyroidology (rukovodstvo).* Moskva: Meditsina. 2007. 816 p. Russian).
  36. Teniente-Serra A, Soldevila B, Quirant-Sánchez B, Fernández MA, Ester Condins A, Puig-Domingo M, et al. Distinct pattern of peripheral lymphocyte subsets in Graves' disease with persistency of anti-TSHR autoantibodies. *Autoimmunity.* 2019 Aug-Sep;52(5-6):220-7. doi: 10.1080/08916934.2019.1646253.
  37. Huang Y, Fang S, Li D, Zhou H, Li B, Fan X. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond).* 2019 Feb;33(2):176-82. doi: 10.1038/s41433-018-0279-9.
  38. Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Sampedro-Núñez M, González-Amaro R, Marazuela M. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine.* 2017 Sep;57(3):409-17. doi: 10.1007/s12020-017-1361-y.
  39. Fallahi P, Ferrari SM, Ragusa F, Ruffilli I, Elia G, Paparo SR, et al. Th1 chemokines in autoimmune endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):dgz289. doi: 10.1210/clinem/dgz289.
  40. Маклакова ТП, Зорина ВН, Янышева ДВ, Мезенцева ЕВ, Зорин НА. Иммунорегуляторные белки и цитокины в крови пациентов с болезнью Грейвса. *Проблемы эндокринологии.* 2019; 1:4-9 (Maklakova TP, Zorina VN, Yanyshva DV, Mezentseva YEV, Zorin NA. Immunoregulatory proteins and cytokines in the blood of patients with Graves' disease. *Problemy endokrinologii.* 2019;1:4-9. Russian). doi: 10.14341/probl9567.
  41. Nowak M, Siemicka L, Karpe J, Marek B, Kos-Kudia B, Kajdaniuk D. Serum concentrations of HGF and IL-8 in patients with active Graves' orbitopathy before and after methylprednisolone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2016 Jan;39(1):63-72. doi: 10.1007/s40618-015-0322-7.
  42. Elvira D, Nasrul E, Sofyan Y, Decroli E, Darwin E. Increased serum levels of interleukin-17 and transforming growth factor- $\beta$  in patients with Graves' disease. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science.* 2018 March; 125(1):012163. doi: 10.1088/1755-1315/125/1/012163.
  43. Здор ВВ, Гельцер БИ. Новые аспекты иммунопатогенеза болезни Грейвса – цитокиновая регуляция и клеточная инфильтрация щитовидной железы при аутоиммунном тиреотоксикозе. *Российский иммунологический журнал.* 2019;22(2-1):260-3 (Zdor VV, Gel'tser BI. New aspects of the immunopathogenesis of Graves' disease – cytokine regulation and cellular infiltration of the thyroid gland in autoimmune thyrotoxicosis. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2019;22(2-1):260-3. Russian).
  44. Здор ВВ, Маркелова ЕВ, Гельцер БИ. Тиреоидный статус и его взаимосвязь с функциональной активностью иммунцитов. *Медицинская иммунология.* 2017; 19(3):293-300 (Zdor VV, Markelova YeV, Gel'tser BI. Thyroid status and its relationship with the functional activity of immunocytes. *Meditsinskaya immunologiya.* 2017;19(3):293-300. Russian).
  45. Jung JH, Song GG, Kim JH, Choi SJ. Association of interleukin 10 gene polymorphisms with autoimmune thyroid disease: meta-analysis. *Scand J Immunol.* 2016 Nov;84(5):272-7. doi: 10.1111/sji.12470.

### Personalization of Graves' disease treatment on the basis of clinical and immunological characteristics of the disease

**Yu.V. Buldygina<sup>1</sup>, S.L. Shlyakhtych, H.M. Terekhova<sup>1</sup>, T.V. Fed'ko<sup>1</sup>, V.M. Klochkova<sup>1</sup>, L.S. Strafun<sup>1</sup>, Z.H. Lysova<sup>1</sup>, I.I. Savos'ko<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Kyiv City Center for Endocrine Surgery of Kyiv City Clinical Hospital N3

**Abstract. The aim** is to improve an algorithm for treating Graves' disease (GD) based on the clinical and immunological features of

the disease. The study involved 346 patients with thyrotoxicosis. The indicators of 310 patients with GD (272 women and 38 men) were studied. The patients were further divided into two groups: one group consisted of 126 patients with GD and autoimmune ophthalmopathy (AO), the second group — patients with GD without AO (184 people). Indices of 36 patients (36 women) of the same age with toxic adenoma (TA) were used as a control group. The age of patients ranged from 18 to 72 years (mean age of patients with Graves' disease was  $46.4 \pm 2.7$  years, with toxic adenoma —  $48.3 \pm 3.4$  years). **Materials and methods.** Determination of TSH, free  $T_4$ , free  $T_3$ , thyrotropin receptor antibodies (TSH-R-Abs) was carried out by using the chemiluminescent immunoassay. The diagnosis of «autoimmune ophthalmopathy» was made according to the clinical picture, ultrasound of the orbits, exophthalmometry, the conclusion of an ophthalmologist. Statistical analysis of the results was performed by the method of variation statistics with the calculation of Student's t-test. The average values are presented as  $M \pm m$ . Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Summarizing the results of the study for TSH-R-Abs titers during long-term conservative treatment (12 months), we can state that TSH-R-Abs levels in patients with GD before treatment were expected to be higher than in the control group of patients with TA, significantly decreased ( $p < 0.05$ ) in 6 months after the start of antithyroid therapy and this tendency persisted under control for 12 months. No increase in TSH-R-Abs levels was expected in patients with TA. The results of studying the TSH-R-Abs levels in patients with the disease recurrence during antithyroid therapy showed that TSH-R-Abs levels were significantly higher both at the beginning of treatment and at control in 6 months after in patients with recurrent thyrotoxicosis ( $24.27 \pm 2.86$  IU/L;  $17.22 \pm 3.37$  IU/L,  $p < 0.05$ ), than in patients without recurrent course ( $12.28 \pm 3.57$  IU/L;  $4.13 \pm 1.05$  IU/L,  $p < 0.05$ ). In patients with remission of the disease, as mentioned above, the level of TSH-R-Abs reached minimum levels —  $4.13 \pm 1.05$  IU/L in 6 months after therapy, but at the same time exceeded the reference laboratory values (1.75 IU/L), which did not affect the stability of GD remission.

**Conclusions.** 1. The generally accepted medical treatment of GD should be supplemented with obligatory monitoring of TSH-R-Abs in 6 and 12 months after the beginning of thyrostatic therapy. 2. Considering the fact that only in 6 months after the beginning of therapy there is a significant decrease in TSH-R-Abs, their control in earlier terms is uninformative and, therefore, inexpedient, respectively. 3. In 12 months after treatment on the basis of TSH-R-Abs values it be possible to predict the further course of the disease: TSH-R-Abs concentration  $\leq 4.13$  IU/mL may indicate immunological remission of GD and TSH-R-Abs value  $\geq 17$  IU/mL after long-term antithyroid therapy, is a predictor of recurrence and, in this case, it is advisable to carry out radical treatment of patients (surgery or radioiodine therapy).

**Keywords:** Graves' disease, thyrotoxicosis, thyrotropin receptor antibodies, personalization, treatment.

## Персонализация лечения болезни Грейвса на основании клинико-иммунологических характеристик течения заболевания

Ю.В. Булдыгина<sup>1</sup>, С.Л. Шляхтич, Г.Н. Терехова<sup>1</sup>,  
Т.В. Федько, В.Н. Клочкова<sup>1</sup>, Л.С. Страфун<sup>1</sup>,  
З.Г. Лысова<sup>1</sup>, И.И. Савосько

<sup>1</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им.

В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup>Киевский городской центр эндокринной хирургии КНП «Киевская городская клиническая больница № 3»

**Резюме. Цель** — усовершенствование алгоритма лечения болезни Грейвса (БГ) на основании клинико-иммунологических особенностей течения заболевания. В исследовании приняли участие 346 больных с тиреотоксикозом. Изучены показатели 310 больных с БГ (272 женщины и 38 мужчин), которые в дальнейшем были разделены на две группы: одну группу составили 126 лиц с БГ и аутоиммунной офтальмопатией (АО), вторую группу — больные с БГ без АО (184 человека). В качестве контроля использовались показатели 36 больных с токсической аденомой (ТА) женского пола аналогичного возраста. Возраст больных колебался от 18 до 72 лет (средний возраст больных с БГ составлял  $46,4 \pm 2,7$  лет, с токсической аденомой —  $48,3 \pm 3,4$  лет). **Материал и методы.** Определение ТТГ, свободного  $T_4$ , свободного  $T_3$ , АТ рТТГ выполняли с помощью метода хемилуминесцентного иммуноанализа. Диагноз «аутоиммунная офтальмопатия» выставлен по данным клинической картины, УЗИ орбит, экзофтальмометрии и заключения врача-офтальмолога. Статистический анализ полученных результатов осуществляли по методу вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента. Средние значения представлены как  $M \pm m$ . Различия считали вероятными при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Обобщая результаты исследования титров АТ рТТГ в процессе длительного консервативного лечения в течение 12 месяцев, можно констатировать, что у больных БГ уровни АТ рТТГ до начала лечения были ожидаемо выше показателей контрольной группы больных с ТА, достоверно ( $p < 0,05$ ) снижались через 6 мес. после начала антииреодной терапии и эта тенденция сохранялась при контроле через 12 мес. У пациентов с ТА увеличение уровней АТ рТТГ ожидаемо не наблюдалось. Результаты изучения уровней АТ рТТГ у больных с рецидивами заболевания при антииреодной терапии показали, что у больных с рецидивами тиреотоксикоза уровни АТ рТТГ были достоверно выше как вначале лечения, так и через 6 мес. после лечения ( $24,27 \pm 2,86$  МЕд/л;  $17,22 \pm 3,37$  МЕд/л,  $p < 0,05$ ), чем у пациентов без рецидивирующего течения ( $12,28 \pm 3,57$  МЕд/л;  $4,13 \pm 1,05$  МЕд/л,  $p < 0,05$ ). У больных с ремиссией заболевания, как было отмечено выше, уровень АТ рТТГ через 6 мес. после терапии достигал минимальных уровней —  $4,13 \pm 1,05$  МЕд/л, но при этом превышал референтные лабораторные значения (1,75 МЕд/л), что не влияло на устойчивость ремиссии БГ.). **Выводы.** 1. Общепринятое медикаментозное лечение БГ необходимо дополнить обязательным мониторингом АТ рТТГ через 6 и 12 мес. после начала тиреоста-

## Діагностика та лікування

тической терапії. 2. Поскольку достоверное снижение уровня АТ рТТГ происходит только через 6 мес. после начала терапии, то его контроль в более ранние сроки является неинформативным и, соответственно, нецелесообразным. 3. Через 12 мес. после лечения на основании значений АТ рТТГ возможно спрогнозировать дальнейшее течение заболевания: уровень АТ рТТГ  $\leq 4,13$  МЕд/мл может свидетельствовать об иммунологической ремиссии БГ, а уровень АТ рТТГ  $\geq 17$  МЕд/мл после длительной антииреотропной терапии, является предиктором развития рецидива заболевания и, в таком случае, целесообразно проводить радикальное лечение больных (хирургическое вмешательство или радиойодтерапию).

**Ключевые слова:** болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, антитела к рецептору тиреотропного гормона, персонализация, лечение.

**Для цитування:** Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ. Персоналізація лікування хвороби Грейвса на підставі клініко-імунологічних характеристик перебігу захворювання. *Ендокринологія*. 2021;26(4):409-419. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.409.

**Адреса для листування:** Булдигіна Юлія Валеріївна, yuliya.buldygina@icloud.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Булдигіна Юлія Валеріївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Шляхтич Сергій Леонович, канд. мед. наук, директор Київського центру ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3», ORCID: 0000-0002-7784-8320; Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., керівник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3195-446X; Федько Тетяна Володимирівна, завідувачка відділення загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-0541-5200; Ключкова Вікторія Миколаївна, наук. співроб. відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3153-2144; Страфун Леся Сергіївна, наук. співроб. відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-9573-0265; Лисова Зоя Григорівна, лікар-ендокринолог відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-3049-661X; Савосько Іван Іванович, лікар-ендокринолог відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-0746-4241.

**Особистий внесок:** Булдигіна Ю.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Шляхтич С.Л. — збір даних літератури, аналіз та інтерпретація; Терехова Г.М. — написання, редагування статті; Федько Т.В. — оформлення статті, переклад реферату; Ключкова В.М. — вивчення літератури за темою, аналіз та обробка матеріалу; Страфун Л.С. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень; Лисова З.Г. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень; Савосько І.І. — відбір хворих для аналізу, виконання 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 22.11.2021 р.; перероблена 03.12.2021 р.; прийнята до друку 15.12.2021 р.; надрукована 28.12.2021 р.

**For citation:** Buldygina YuV, Shlyakhtych SL, Terekhova HM, Fed'ko TV, Klochkova VM, Strafun LS, Lysova ZH, Savos'ko II. Personalization of Graves' disease treatment on the basis of clinical and immunological characteristics of the disease. *Endokrynologia*. 2021;26(4):409-419. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.409.

**Correspondence address:** Buldygina Yuliya Valeriyivna, yuliya.buldygina@icloud.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Vyshgorodskaya Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Buldygina Yulia Valeriyivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Research, Leading Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Shlyakhtych Serhiy Leonovych, Cand. Sci (Medicine), Director of the Kyiv Center for Endocrine Surgery, Kyiv City Clinical Hospital № 3, ORCID: 0000-0002-7784-8320; Terekhova Halyna Mykolaivna, Sci (Medicine), Senior Research, Head of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3195-446X; Fed'ko Tetyana Volodymyrivna, Chief of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0541-5200; Klochkova Victoria Mykolaivna, Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3153-2144; Strafun Lesya Serhiivna, Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-9573-0265; Lysova Zoya Hryhorivna, Endocrinologist of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-3049-661X; Savos'ko Ivan Ivanovych, Endocrinologist of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0746-4241.

**Personal contribution:** Buldygina Yu.V. — concept and design of research, analysis of results, preparation and writing of the article; Shlyakhtych S.L. — literature data collection, analysis and interpretation; Terekhova H.M. — writing, editing the article; Fed'ko T.V. — article design, translation of the abstract; Klochkova V.M. — study of literature on the topic, analysis and processing of material; Strafun L.S. — selection of patients for analysis, research; Lysova Z.H. — selection of patients for analysis, research; Savosko I.I. — selection of patients for analysis, research.

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

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

**Article:** received 22 November 2021; revised 03 December 2021; accepted 15 December 2021; published 28 December 2021.

**Для цитування:** Булдигіна ЮВ, Шляхтич СЛ, Терехова ГМ,

Федько Т.В., Ключкова В.Н., Страфун Л.С., Лысова З.Г., Савосько И.И. Персонализация лечения болезни Грейвса на основании клинико-иммунологических характеристик течения заболевания. *Эндокринология*. 2021;26(4):409-419. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.409.

**Адрес для переписки:** Булдыгина Юлия Валериевна, yuliya.buldygina@icloud.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Булдыгина Юлия Валериевна, канд. мед. наук, старш. науч. сотр., ведущий научный сотрудник отдела общей эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Шляхтич Сергей Леонович, канд. мед. наук, директор Киевского центра эндокринной хирургии КНП «Киевская городская клиническая больница № 3», ORCID: 0000-0002-7784-8320; Терехова Галина Николаевна, канд. мед. наук, старш. науч. сотр., руководитель отдела общей эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-3195-446X; Федько Татьяна Владимировна, заведующая отделением общей эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-0541-5200; Ключкова Виктория Николаевна, науч. сотр., отдела общей эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-3153-2144; Страфун Леся Сергеевна,

науч. сотр., отдела общей эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0001-9573-0265; Лысова Зоя Григорьевна, врач-эндокринолог отдела общей эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0003-3049-661X; Савосько Иван Иванович, врач-эндокринолог отдела общей эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-0746-4241.

**Личный вклад:** Булдыгина Ю.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, подготовка и написание статьи; Шляхтич С.Л. — сбор данных литературы, анализ и интерпретация; Терехова Г.Н. — написание, редактирование статьи; Федько Т.В. — оформление статьи, перевод реферата; Ключкова В.Н. — изучение литературы по теме, анализ и обработка материала; Страфун Л.С. — отбор пациентов для анализа, выполнение исследований; Лысова З.Г. — отбор пациентов для анализа, выполнение исследований; Савосько И.И. — отбор пациентов для анализа, выполнение исследований.

**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 22.11.2021 г.; переработана 03.12.2021 г.; принята в печать 15.12.2021 г.; напечатана 28.12.2021 г.

## Зміст журналу «Ендокринологія» 2021;26(1-4):1-422

**COVID-19**

Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б., Черв'якова С.А.,  
Пушкарьов В.В., Фурманова О.В., Ковзун О.І.,  
Пушкарьов В.М., Тронько М.Д.

Рівень аполіпропротеїну А1 у хворих  
на цукровий діабет і коморбідні захворювання  
на тлі COVID-19 3:263

Тронько М.Д., Орленко В.Л., Курінна Ю.В., Іваськівка К.Ю.  
Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19 3:248

Цимбалюк В.І., Тронько М.Д., Антипкін Ю.Г., Попова В.В.  
Цукровий діабет і COVID-19: сучасні погляди  
на патогенетичні питання клініки та терапії 3:227

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Большова О.В., Музь Н.М., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О.  
Взаємозв'язок стану системи гормон  
росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D  
та показників зросту в дітей із затримкою  
внутрішньоутробного розвитку 1:21

Замотаєва Г.А., Степура Н.М.  
Вплив радіоїодтерапії на продукцію  
інтерлейкінів IL-1 $\beta$  та IL-10 у хворих  
на дифузний токсичний зоб 4:336

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.  
Порівняльне імуногістохімічне дослідження  
BRAF<sup>V600E</sup>-позитивних і BRAF<sup>V600E</sup>-негативних  
радіогенних і спорадичних папілярних  
тиреоїдних карцином 2:105

Калинська Л.М., Ковзун О.І.  
Вплив дапагліфлозину на активність  
ангіотензин-перетворюючого ферменту  
в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-  
адренкортикальної системи та функцію  
кори надниркових залоз у щурів із цукровим  
діабетом 2-го типу 4:357

Кіро Л.С., Зак М.Ю., Чернишов О.В., Свердлова М.В.  
Харчова поведінка та ожиріння: гендерно-  
вікові особливості 2:119

Кравченко В.І., Захарченко Т.Ф., Писаренко Ю.М.,  
Ковтун В.А., Гончар І.В., Халангот М.Д.

Антропометричні, біохімічні та актиграфічні  
характеристики популяційного зразка  
випадково відібраних дорослих сільських  
 мешканців України, у яких раніше не було  
встановлено діагнозу «цукровий діабет» 4:343

Мамотенко А.В., Комісова Т.Є.  
Корекція профілю статевих гормонів самців  
щурів за умови зміни світлового режиму 2:145

Перепелиця Ю.В., Міхньов В.А., Кришталь Н.В., Трофимова І.М.  
Вплив негазового ацидозу та алкалозу на стан  
необмеженого протеолізу крові та тканин 1:42

Писарук А.В., Халангот М.Д., Кравченко В.І., Писарук Л.В.,  
Гур'янов В.Г.  
Простий метод оцінки темпу старіння  
для скринінгу здоров'я населення 2:128

Полякова Л.І., Резніков О.Г.  
Гістологічні та каріометричні зміни медіально-  
преоптичного ядра гіпоталамуса самців щурів,  
експонованих до низьких доз дибутилфталату  
під час внутрішньоутробного розвитку 1:49

Терехова Г.М., Федько Т.В., Клочкова В.М.  
Набута соматотропна недостатність у дорослих:  
діагностика та лікування 1:31

Ткаченко В.М.  
Вплив пасивного куріння батьків на стан тимуса  
та надниркових залоз їхніх нащадків на тлі  
механічної рани 2:137

Тронько М.Д., Зелінська Г.В., Божок Ю.М., Кваченюк А.М.,  
Гулеватий С.В., Кулініченко Г.М., Устименко Г.Я.  
Цитологічні чинники прогнозу  
післяопераційного метастазування  
та радіоїодрезистентності папілярного раку  
щитоподібної залози 4:326

Тронько М.Д., Черська М.С., Гайова О.А., Кухарчук Х.М.,  
Гур'янов В.Г., Аметова Г.М.  
Ефективність застосування амінофенілмасляної  
кислоти в лікуванні хронічної судинної патології  
головного мозку в пацієнтів із цукровим  
діабетом 2-го типу 1:5

Шиманський І.О., Мазанова А.О., Лісаковська О.О.,  
Лабудзинський Д.О., Макарова О.О., Комісаренко Ю.І.,  
Великий М.М.

Роль вітамін D-авто/паракринної системи  
в розвитку метаболічного запального процесу  
в тканині печінки за експериментального  
цукрового діабету 2-го типу 3:271

Янко Р.В.

Морфологічні зміни щитоподібної залози щурів  
після введення триптофану 3:281

## ОГЛЯДИ

Захарченко Т.Ф., Кравченко В.І.

Автоімунні захворювання щитоподібної залози  
та основні маркери їх патогенезу і діагностики 4:366

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

Психобіотики як перспективні засоби для  
лікування психосоматичних ускладнень при  
цукровому діабеті 2:152

Левчук Н.І., Лукашеня О.С., Ковзун О.І.

Експериментальне моделювання метаболічного  
синдрому, індукованого дієтою, у лабораторних  
тварин 3:298

Няньковська О.С., Няньковський С.Л., Яцула М.С.,  
Городиловська М.І.

Метаболічний синдром – дієтологічні  
рекомендації та нутрицевтична корекція 4:396

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

Ефекти вітаміну D при різних патологіях 2:160

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

Предіабет і метаболічний синдром.  
Характеристика і маркери 2:179

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкарьов В.М.

Застосування стовбурових клітин в  
ендокринології: проблеми і перспективи 4:376

Тронько М.Д., Кравченко В.І.

Значення йоду для організму, найбільш  
вагомий його дослідження та перспективи  
запровадження йодної профілактики в Україні 1:59

Урбанович А.М., Дунець Ю.В.

Особливості перебігу анемічного синдрому  
у хворих на цукровий діабет 1:75

Черська М.С., Кухарчук Х.М., Гайова О.А.

Оксидативний стрес у пацієнтів із високим  
серцево-судинним ризиком 3:287

## ЛЕКЦІЇ

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

Хірургічне лікування захворювань щитоподібної  
залози у вагітних 2:188

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкарьов В.В., Пушкарьов В.М.

Внутрішньоклітинні механізми дії гормонів.  
Сучасний погляд на проблему і перспективи 1:82

## ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Булдигіна Ю.В., Шляхтич С.Л., Терехова Г.М., Федько Т.В.,  
Клочкова В.М., Страфун Л.С., Лисова З.Г., Савосько І.І.

Персоналізація лікування хвороби Грейвса  
на підставі клініко-імунологічних характеристик  
перебігу захворювання 4:409

Ланюш Ф.В., Урбанович А.М.

Опитувальник для визначення синдрому  
нічного переїдання (NEQ) – валідація  
та адаптація для української популяції 3:311

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

Гуржій О.В.

Клінічна інтерференція при оцінці рівня  
глікозильованого гемоглобіну. Опис клінічного  
випадку 2:199

## АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

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

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології  
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН  
України» за 2020 рік 2:205

Пам'яті Володимира Гавриловича Науменка 3:319

## Авторський показник журналу «Ендокринологія» 2021;26(1-4):1-422

Аметова Г.М.	1:5	Клочкова В.М.	1:31	Мицутаке Н.	2:105	Терехова Г.М.	1:31
Антипкін Ю.Г.	3:227		4:409	Міхньов В.А.	1:42		4:409
Бельчіна Ю.Б.	3:263	Коваленко А.Є.	2:188	Музь Н.М.	1:21	Ткаченко В.М.	2:137
Богданова Т.І.	2:105	Ковзун О.І.	1:82	Няньковська О.С.	4:396	Тронько М.Д.	1:5
Божок Ю.М.	4:326		2:205	Няньковський С.Л.	4:396		1:59
Болгов М.Ю.	2:105		3:263	Орленко В.Л.	3:248		1:82
Большова О.В.	1:21		3:298	Остафійчук М.В.	2:188		2:105
Булдигіна Ю.В.	4:409		4:357	Пастер І.П.	2:205		2:160
Бурко С.В.	2:105	Ковтун В.А.	4:376	Перепелиця Ю.В.	1:42		2:179
Великий М.М.	3:271	Комісаренко Ю.І.	4:343	Писаренко Ю.М.	4:343		2:205
Гайова О.А.	1:5	Комісова Т.Є.	3:271	Писарук А.В.	2:128		3:227
	3:287	Корпачев В.В.	2:145	Писарук Л.В.	2:128		3:248
Гончар І.В.	4:343	Кравченко В.І.	2:152	Полякова Л.І.	1:49		3:263
Городиловська М.І.	4:396		1:59	Попова В.В.	3:227	Трофимова І.М.	4:326
Гулеватий С.В.	2:105		2:128	Пушкар'єв В.В.	1:82	Урбанович А.М.	4:376
	4:326		4:343		3:263		
			4:366	Пушкар'єв В.М.	1:82	Устименко Г.Я.	3:311
Гуржій О.В.	2:199	Кришталь Н.В.	1:42		2:160	Федько Т.В.	4:326
Гур'янов В.Г.	1:5	Кулініченко Г.М.	4:326		2:179		1:31
	2:128	Курінна Ю.В.	3:248		3:263		4:409
Дегтяр'єва Т.Л.	2:105	Кухарчук Х.М.	1:5	Рагунович Т.І.	4:376	Фурманова О.В.	3:263
Дунець Ю.В.	1:75		3:287	Резніков О.Г.	2:105	Халангот М.Д.	2:128
Зак М.Ю.	2:119	Лабудзинський	3:271	Ризничук М.О.	1:49		4:343
Замотаєва Г.А.	4:336	Д.О.		Савосько І.І.	1:21	Ховака В.В.	2:152
Захарченко Т.Ф.	4:343	Ланюш Ф.В.	3:311	Саєнко В.О.	4:409	Цимбалюк В.І.	3:227
	4:366	Левчук Н.І.	3:298	Свердлова М.В.	2:105	Черв'якова С.А.	3:263
Зелінська Г.В.	4:326	Лисова З.Г.	4:409	Соколова Л.К.	2:119	Чернишов О.В.	2:119
Зінич О.В.	2:152	Лісаковська О.О.	3:271		2:160	Чернишов С.В.	2:105
Зурнаджи Л.Ю.	2:105	Лукашеня О.С.	3:298		2:179	Черська М.С.	1:5
Іваськіва К.Ю.	3:248	Мазанова А.О.	3:271		3:263		3:287
Калинська Л.М.	4:357	Макарова О.О.	3:271	Сологуб Н.В.	2:205	Шиманський І.О.	3:271
Кваченюк А.М.	4:326	Мамотенко А.В.	2:145	Степура Н.М.	4:336	Шляхтич С.Л.	4:409
Кваченюк Д.А.	1:21	Масюк С.В.	2:105	Страфун Л.С.	4:409	Янко Р.В.	3:281
Кіро Л.С.	2:119	Медведь В.І.	2:188			Яцула М.С.	4:396

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



# ХІІІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



## МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



## ХІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ЗА ПІДТРИМКИ



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками



Київської міської державної адміністрації



НСЗУ

Організатори



Співорганізатори



Генеральний спонсор



Офіційний партнер



# 17–19 травня 2022 року



Виставковий Центр «ACCO International», м. Київ

пр-т Перемоги, 40-Б, «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, МЕБЛІВ,  
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ  
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



100

40



НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



6 000

450



ДОПОВІДАЧІВ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ КОНФЕРЕНЦІЇ, СЕМІНАРИ, КРУГЛІ СТОЛИ,  
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Детальна інформація:

+38 (044) 344-35-80 @ info@medforum.in.ua



[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

# КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



Вихідний рівень 8,2 %

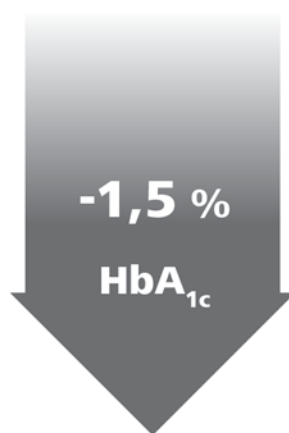


1 ін'єкція на добу<sup>1, 2</sup>



Базал + Болюс

Вихідний рівень 8,2 %



до 5 ін'єкцій на добу<sup>2</sup>



## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (KULTOPHY)\*\*

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA118253-01-01. **Склад:** діючі речовини: інсулін деглудек, ліраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10АЕ56. **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. **Противопоказання.** 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 зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. **Порушення з боку імунної системи.** Порушення з боку обміну речовин та харчування. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Порушення 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 заморозувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 10.12.2020.

### Посилання:

1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Ксалтофай (Kultophy).

2. Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

\* Novo Nordisk®.

\*\* Ксалтофай — інсулін деглудек/ліраглутид (технологія рДНК) для підшкірного введення.

\*\*\* 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, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



**Xultophy**<sup>®</sup>  
insulin degludec/liraglutide  
[rDNA origin] injection