



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

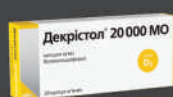
Вігтменер лише
1 капсула на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФИЦИТУ
ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень

(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 улаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФИЦИТУ
ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень

(протягом 6–12 тижнів)

літій

1 капсула
на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 улаковки
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 від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Візити детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холкальцеферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D₃. 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 настання вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпомпаратиреоз. Нирковий недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): гіперкальціємія та гіперкальціємія. 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 Dekristol D₃ 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO, 14 серпня 2017 р.; 4000 MO, 4 грудня 2017 р.; 5600 MO, 14 серпня 2017 р.

mib

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина
www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254 39 36

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.



www.mif-ua.com

Том 18,
№ 7,
2022



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**International
journal of endocrinology**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 18, № 7, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 7, 2022

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купрінено Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 20.10.2022 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 19313-9113 ПР. Видано Державною реєстрацій-
ною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,37
Тираж 3000 прим. Зам. 2022-іє-127.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідчення суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.
Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці)

Заступники головного редактора

Тронько Микола Дмитрович (Київ)

Маньковський Борис Микитович (Київ)

Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ)

Соколова Л.К. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Товкай О.А. (Київ)

Вернигородський В.С. (Вінниця)

Урбанович А.М. (Львів)

Власенко М.В. (Вінниця)

Хижняк О.О. (Харків)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Гончарова О.А. (Харків)

Prof. Alekna V.

Дідушко О.М.

(Вільнюс, Литва)

(Івано-Франківськ)

Dr. Atashi H.

Івашук О.І. (Чернівці)

(Тегеран, Іран)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Prof. Czupryniak L.

Кирилюк М.Л. (Київ)

(Варшава, Польща)

Кобиляк Н.М. (Київ)

Prof. Holick M.

Козаков О.В. (Харків)

(Бостон, США)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Prof. Mascarenhas R.

Корпачов В.В. (Київ)

(Лісабон, Португалія)

Кравченко В.І. (Київ)

Prof. Mota M.

Кравчун Н.О. (Харків)

(Крайова, Румунія)

Лучицький Є.В. (Київ)

Prof. Papanas N.

Мітченко О.І. (Київ)

(Александрополіс, Греція)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

Prof. Radzevičienė L.

Перцева Н.О. (Дніпро)

(Каунас, Литва)

Резніков О.Г. (Київ)

Prof. Standl E.

Сергієнко О.О. (Львів)

(Мюнхен, Німеччина)

Сіренко Ю.М. (Київ)

Prof. Tkáč I.

Скрипник Н.В.

(Кошице, Словаччина)

(Івано-Франківськ)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Гельсінкі, Фінляндія)

Відповідальний секретар

Паньків Іван Володимирович (Чернівці)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



International journal of endocrinology

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 18, № 7, 2022

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (20.10.2022, Protocol № 3)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,37
Circulation 3000. Order 2022-iej-127.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel.: +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi)

Deputy Editor-in-Chief

Mykola Tronko (Kyiv)

Boris Mankovsky (Kyiv)

Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Didushko O.M.

(Ivano-Frankivsk)

Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kobyliak N.M. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Korpachev V.V. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Pertseva N.O. (Dnipro)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypyuk N.V.

(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tovkai O.A. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H.

(Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Executive secretary

Ivan Pankiv (Chernivtsi)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. 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.

© Bukovinian State Medical University, 2022
© Zaslavsky O. Yu., 2022

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Камишина Ірина

Роль вітаміну D у лікуванні депресії
у хворих на автоімунний тиреоїдит
і гіпотиреоз серед населення
західноукраїнської популяції 7

*Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Абрагамович Х.Я.,
Федечко Й.М., Курбан М.М.*

Дослідження альфа-дефензину
при ішемічній хворобі серця
і цукровому діабеті 2-го типу
на ґрунті метаболічного синдрому 12

Паньків В.І.

Шляхи корекції ранніх порушень
вуглеводного обміну:
сучасні можливості фітотерапії 19

Бойчук А.В., Буднік Т.О.

Взаємозв'язок недостатності
вітаміну D з інсулінорезистентністю
під час вагітності 25

Iryna Kamyshna

The role of vitamin D for the management
of depression in the Western Ukrainian
population with autoimmune thyroiditis
and hypothyroidism 7

*N.V. Chmyr, R.Ya. Dutka, Kh.Ya. Abrahamovych,
Y.M. Fedechko, M.M. Kurban*

Study of alpha defensin
in coronary artery disease and type 2
diabetes mellitus on the background
of metabolic syndrome 12

V.I. Pankiv

Correction of early disorders
of carbohydrate metabolism:
modern possibilities of phytotherapy 19

A.V. Boychuk, T.O. Budnik

The relationship between vitamin D
deficiency and insulin resistance
during pregnancy 25

Огляд літератури

Literature Review

*Соколова Л.К., Пушкар'єв В.М.,
Тронько М.Д.*

Лікування гіперліпідемії
та інших метаболічних порушень
біоактивними препаратами
червоного ферментованого рису 31

*Aayushee Rao, Sudhanshu Kacker,
Neha Saboo*

Вплив йоги на серцево-судинні
фактори ризику 47

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

Treatment of hyperlipidemia
and other metabolic disorders
with bioactive drugs
from red fermented rice 31

*Aayushee Rao, Sudhanshu Kacker,
Neha Saboo*

The effects of yoga
on cardiovascular risk factors 47

АТЕРОДИНОЛ®

ПРИРОДНИЙ КОНТРОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНУ

- ПОКРАЩУЄ БІОМАРКЕРИ ДИСЛІПІДЕМІЇ
- ПОПЕРЕДЖУЄ ДЕГЕНЕРАТИВНІ ЗМІНИ У СУДИНАХ
- МАЄ АНТИОКСИДАНТНУ ДІЮ ТА ЗНИЖУЄ ЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ
- МАЄ БЕЗПЕЧНИЙ ПРОФІЛЬ ЗАСТОСУВАННЯ



БЕЗПЕЧНИЙ НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНІВ ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ЗАХИСТУ СУДИН



СКЛАД: капсула містить: активні інгредієнти: екстракт бергамоту – 250 мг (mg), екстракт червоного ферментованого рису – 100 мг (mg), що еквівалентно 3 мг (mg) монаколіну К, 5-метилтетрагідрофолат – 0,2 мг (mg)

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ НАТУРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ АТЕРОДИНОЛ®

АТЕРОДИНОЛ® рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження та фолату. Сприяє нормалізації ліпідного обміну, кращому контролю рівнів холестерину, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів при їх підвищених концентраціях у плазмі крові.

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/5544 від 09.09.2022 р.



ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)
У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

ТОВ «НУТРИМЕД» ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 ■ Київ ■ Україна
Т. 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



<i>Гончарова О.А.</i>	<i>O.A. Goncharova</i>
Медикаментозне лікування первинного гіперпаратиреозу 55	Medicinal treatment of primary hyperparathyroidism 55
<i>Паньків І.В.</i>	<i>I.V. Pankiv</i>
Використання тесту на антитіла до рецептора тиреотропного гормона в амбулаторній практиці для диференційної діагностики гіпертиреозу 60	Use of thyroid stimulating hormone receptor antibodies test in an outpatient endocrinology clinic for differential diagnosis of hyperthyroidism 60
<i>Рибаков С.Й.</i>	<i>S.Y. Rybakov</i>
Медулярний рак щитоподібної залози: трохи історії 64	Medullary thyroid cancer: a little history 64

UDC 616.314-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.7.2022.1210>

Iryna Kamyshna

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The role of vitamin D for the management of depression in the Western Ukrainian population with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism

Abstract. Background. Hashimoto's thyroiditis is known to be an essential endocrine disease that affects the population and may lead to hypothyroidism. This disease is one of the most common autoimmune diseases. Hypothyroid patients frequently experience signs of depression, which is prevalent among other symptoms in hypothyroidism. Data from recent research has proved that vitamin D deficiency may cause depression manifestations in the population. The aim of our work is to study the effect of cholecalciferol on the level of depression in the Western Ukrainian population with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. **Materials and methods.** The study included 56 patients with hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis. We identified the severity of depression levels using the Hamilton Depression Rating Scale. Examinations were performed at the beginning and by the end of a 12-week treatment. **Results.** In patients of group 1 who received cholecalciferol and L-thyroxine, the level of depression on the Hamilton Depression Rating Scale decreased by 40 %, while in those who received only L-thyroxine, by 25 %. In addition, there was a significant difference between patients in groups 1 and 2 after treatment ($p = 0.003$). That is, additional cholecalciferol on the background of L-thyroxine was more effective than therapy with L-thyroxine alone. Analysis of the effect of treatment in group 1 with the additional administration of cholecalciferol on the background of L-thyroxine has shown that depression disappeared in 21.4 % of patients. In addition, there was a decrease in depression in other participants from this group. Thus, in the remaining patients, the severity of depressive manifestations decreased from moderate to mild depressive disorder. At the same time, after treatment with L-thyroxine alone, depressive disorder of moderate severity decreased from 78.6 to 35.7 %, but complete disappearance of depression in this group of patients after treatment was not observed. **Conclusions.** Vitamin D supplementation should be administered in patients suffering from autoimmune thyroiditis and hypothyroidism, which may correct depression disorders.

Keywords: depression; autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; vitamin D

Introduction

Hashimoto's thyroiditis is known to be an essential endocrine disease that affects the population and may lead to hypothyroidism. This disease is one of the most commonly spread autoimmune diseases [1]. Hypothyroid patients frequently experience features of depression which is prevalent among other symptoms in hypothyroidism [2]. In terms of thyroid disorders, the rate of depression moderately increases in patients suffering from hypothyroidism [3].

Different polymorphisms of vitamin D receptors highly contribute to the risk development for AIT [4]. Data from recent research has proved that vitamin D deficiency may

cause depression manifestations in the population generally [5]. The insufficient intake of vitamin D is a common problem throughout the world, and people lacking vitamin D are more likely at the risk of experiencing major depressive disorder [6]. Therefore, vitamin D supplementation is endorsed for the prevention and treatment of such conditions. Although preclinical investigations demonstrate limited and poor-quality evidence on the feasible mechanisms based on the favorable effects of vitamin D for the therapy of these disorders, most of the clinical studies prove that vitamin D supplementation enhances the reduction of the prevalence of depressive symptoms [7].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

For correspondence: Iryna Kamyshna, PhD, Associate Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: iryna.bilous2017@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

Table 1. Analysis of depressive disorders on the Hamilton scale

Variable	Categories	Depression			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Presence of depression on the Hamilton scale	Group 1	15.00	12.00–16.00	28	< 0.001* p _{Group 1 after treatment — Group 1} < 0.001 p _{Group 2 — Group 1 after treatment} < 0.001 p _{Group 2 after treatment — Group 1 after treatment} = 0.003 p _{Group 2 after treatment — Group 2} = 0.003
	Group 1 after treatment	9.00	7.00–12.00	28	
	Group 2	16.00	15.00–16.00	28	
	Group 2 after treatment	12.00	12.00–15.00	28	

Note: * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

The aim of our work is to study the effect of cholecalciferol in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the Western Ukrainian population on the level of depression in these patients.

Materials and methods

Our research was conducted in Bukovinian State Medical University, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, and I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine. The study included the 56 patients with hypothyroidism caused by AIT. These patients were distributed into two groups. Patients in the first group ($n = 28$) received cholecalciferol at a dose of 4000 IU/day (28,000 IU/week) and L-thyroxine ($88.39 \pm 12.70 \mu\text{g/day}$). Patients in the second group ($n = 28$) were prescribed only L-thyroxine ($87.50 \pm 12.73 \mu\text{g/day}$). Examinations were performed at the beginning and end of the 12-week treatment.

Ethical approval. The study fully ensured standards described in the 1975 Helsinki Declaration of Human Rights (amended in 2008). The participants completed and signed a written informed consent before enrolling voluntarily in the research.

To diagnose hypothyroidism, we were guided by recommendations required by the American Association of Clinical Endocrinologists, 2012. The corresponding clinical features were considered when verifying AIT, namely the results of a sonogram of the thyroid gland (reduced echogenicity) and circulating antibodies to anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-TG) were detected [8].

Blood samples from patients and controls were taken in the morning (8 to 10 am) after a night fast. Using STAT FAX303/Plus analyzer (Awareness Technology Inc, USA), we determined levels of free thyroxine (fT_4 , normal range 6.0–13.0 pmol/l for males and 7.0–13.5 pmol/l for females), thyroid-stimulating hormone (TSH, normal range 0.3–4.0 mIU/ml), anti-TPO antibodies (normal range 0–30 IU/mL) and anti-TG antibodies, normal range 0–65 IU/mL) in each individual who participated in the study.

Study exclusion criteria were the following: less than 18 years of age, malignancy, inflammation resulting from rheumatic diseases or acute/chronic infection, diabetes mellitus, vascular, chronic diseases of liver and kidneys, and pregnancy. Individuals administering drugs that could influence thyroid function were also ruled out from the study.

We identified the severity of depression levels using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), which is reliable for depression assessment. Due to the HDRS, scores of 0–7, 8–13, 14–18, 19–23, and 23–53 are regarded as normal, mild, medium, severe, and very severe, correspondingly [9].

Quantitative variables were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test (when the number of subjects was less than 50) or the Kolmogorov-Smirnov test (when the number of subjects was more than 50). Quantitative variables following non normal distribution were described using median (Me) and lower and upper quartiles (Q₁–Q₃). Comparisons of three or more groups on a quantitative variable whose distribution differed from normal were made using the Kruskal-Wallis test and Dunn’s criterion with Holm correction as a post-hoc method. Comparison of frequencies in the analysis of multifield contingency tables was performed using Pearson’s chi-square test (for expected values greater than 10).

Results

In our study, after treatment, there was a decrease in anti-TPO levels in patients taking cholecalciferol and L-thyroxine by 31.25 % ($p < 0.001$), while in patients in group 2 who received only L-thyroxine, anti-TPO levels decreased only at 14.1 % ($p < 0.05$)

When comparing anti-TG after treatment, there was a probable decrease in anti-TG levels in patients receiving cholecalciferol and L-thyroxine by 18.84 % ($p < 0.001$), while in patients of group 2 who received only L -thyroxine anti-TPO level decreased by only 8.82 %.

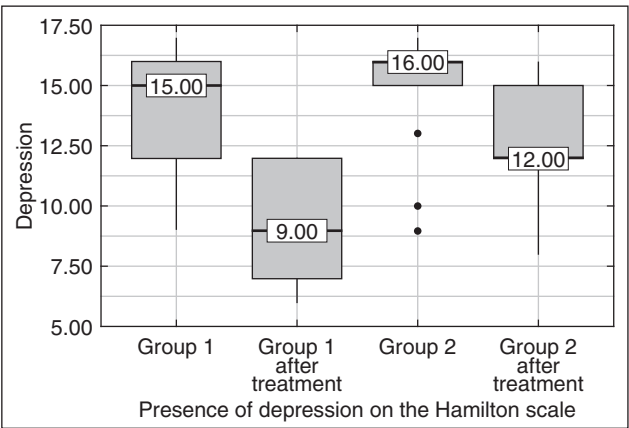


Figure 1. Analysis of depressive disorders on the Hamilton scale

Table 2. Analysis of depressive disorders on the Hamilton scale

Variable	Categories	Presence of depression on the Hamilton scale				p
		Group 1	Group 1 after treatment	Group 2	Group 2 after treatment	
Presence of depression	Mild depressive disorder	8 (28.6)	22 (78.6)	6 (21.4)	18 (64.3)	$p_{\text{Group 1} - \text{Group 1 after treatment}} < 0.001$ $p_{\text{Group 1 after treatment} - \text{Group 2 after treatment}} = 0.001$
	Normal	0 (0.0)	6 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Depressive disorder of moderate severity	20 (71.4)	0 (0.0)	22 (78.6)	10 (35.7)	

Note * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

We performed analysis of depression conditioning on presence of depression on the Hamilton scale (Table 1).

After treatment, there is a decrease in the level of depression on the Hamilton scale (figure 1). Thus, in patients of group 1 who received cholecalciferol and L-thyroxine, the level of depression on the Hamilton scale decreased by 40 %, while in patients who received only L-thyroxine, the level of depression decreased by 25 %. In addition, there was a significant difference between patients in groups 1 and 2 after treatment ($p = 0.003$). That is, treatment with additional cholecalciferol on the background of L-thyroxine was more effective than treatment with L-thyroxine alone (table 2).

Analyzing the effect of treatment in patients with Group 1 with the additional appointment of holecalfiferol on the background of L-thyroxine in 21.4 % of patients disappeared depression. In addition, there was a decrease in depression in other patients in this group. Thus, in the remaining patients the severity of depressive manifestations decreased from moderate severity to mild depressive disorder.

At the same time, after treatment only L-thyroxine depressive disorder of moderate severity decreased from 78.6 to 35.7 % to mild depressive disorder, but complete disappearance of depression in this group of patients after treatment was not observed (figure 2).

Discussion

Thyroid dysfunctions are closely connected with deterioration of brain function [10]. The valuable insights on the correlation between thyroid hormone deficiency with depression have been discussed substantially in various credible studies [11]. Symptoms of depression tend to coincide in patients. However, the treatment of these disorders remains controversial. Vitamin D deficiency is a universal health problem. The prevalence of vitamin D deficiency or insufficiency exceeds a billion worldwide [12].

Hashimoto's thyroiditis characterized by lymphocytic infiltration, which may finally lead to the progressive loss of thyroid tissue [1]. Some studies prove that HT is the outcome of the united action of genetic susceptibility and environmental factors, but the precise route is still not established [13]. One study claimed that in the case of normal thyroid function, AIT could also induce neuro-inflammation, resulting in emotional alterations [14]. Nowadays,

the possibilities of AIT are also growing; most subjects do not manifest symptoms, which are commonly observed at the physical checkups. Some studies have favored that vitamin D produces a positive protective influence on autoimmune thyroid diseases and thyroid malignancies, but the mechanism has not been elucidated [15].

One essential of the numerous functions of vitamin D implies the regulation of nervous system development in addition to being involved in calcium regulation [16]. Vitamin D attenuates and easily passes the blood-brain barrier [17]. Vitamin D receptors are widely found in different brain sites, i.e., the prefrontal cortex, substantia nigra, and hypothalamus [18]. Vitamin D is also closely connected with the synthesis of monoamines, such as serotonin, dopamine, and norepinephrine, and its steroid properties enable modulating the activity of GABA-A receptors [18–20]. Furthermore, several studies have suggested that vitamin D is related to nerve growth factor enhancement and antioxidant effects in the central nervous system [20–22].

A meta-analysis identified the impact of vitamin D administration on depression. The findings reported positive results of vitamin D for the treatment of depression [23].

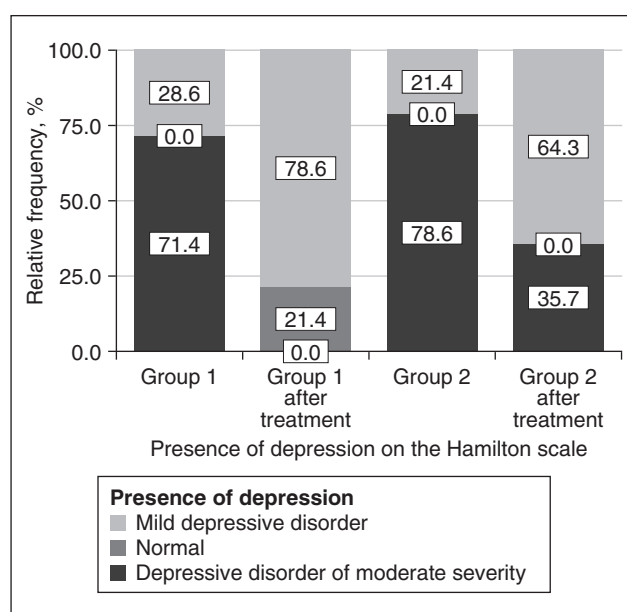


Figure 2. Analysis of depressive disorders on the Hamilton scale

In our study, after treatment with additional administration of cholecalciferol on the background of L-thyroxine in 21.4 % of patients disappeared depression. In addition, there was a reduction in depression in other patients in this group. Thus, in the remaining patients the severity of depressive symptoms decreased from moderate to mild depressive disorder.

For the last three decades, a complicated association between peripheral immune activation, neuroinflammation, and changes in brain circuits linked to depression has been traced [24]. In this respect, vitamin D is considered a well-known regulator of innate immunity that acts not only as transcription and a growth factor but also interacts with surface receptors in different immune cells [25]. Therefore, numerous positive effects of vitamin D influencing the behavior might be related to its capability to stabilize peripheral and central nervous system (CNS) immune responses.

In the CNS, 1,25(OH)₂D is often connected with neuroprotective properties. A contemporary study proved that 1,25(OH)₂D was able to inhibit serotonin reuptake transport and monoamine oxidase-A gene expression (MAO-A; the enzyme which is in charge of monoamine degradation) in cultured rat serotonergic neuronal cell lines, presupposing that calcitriol tends to act similarly to antidepressants [26].

In our study after treatment, there is a decrease in the level of depression on the Hamilton scale. Thus, in patients of Group 1 who received cholecalciferol and L-thyroxine, the level of depression on the Hamilton scale decreased by 40 %, while in patients who received only L-thyroxine, the level of depression decreased by 25 %. That is, treatment with additional cholecalciferol on the background of L-thyroxine was more effective than treatment with L-thyroxine alone. Regarding that vitamin D contributes to neuro-immunomodulation and neuroplasticity and may decrease oxidative stress [27], it has been researched as a possible strategy for the treatment of symptoms of depression.

Conclusions

Considering our results, vitamin D₃ supplementation should be administered in patients suffering from autoimmune thyroiditis and hypothyroidism which may correct depression disorders in these patients.

Ongoing and prospective long-term randomized controlled trials are necessary to gain insight into the effectiveness and safety of vitamin D as a therapeutic agent for these thyroid disorders and the prevention and treatment of neurological complications.

Acknowledgments

Ethical approval. Our study was conducted according to the Declaration of Helsinki adopted in 1975 and revised in 2008, and the ethical principles were entirely respected.

Consent to participate. Written informed consent was obtained from the participants.

Data availability. The data of this study is available by request.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Klubo-Gwiedzinska J., Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2022. 132(3). 16222. doi: 10.20452/pamw.16222.
2. Gorkhali B., Sharma S., Amatya M., Acharya D., Sharma M. Anxiety and Depression among Patients with Thyroid Function Disorders. *J. Nepal. Health Res. Counc.* 2020. 18(3). 373-378. doi: 10.33314/jnhrc.v18i3.2499. PMID: 33210626.
3. Ittermann T., Völzke H., Baumeister S.E., Appel K., Grabe H.J. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2015. 50(9). 1417-25. doi: 10.1007/s00127-015-1043-0.
4. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. The impact of exogenous vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and early-onset androgenic alopecia. *Pharmacol. Rep.* 2021. doi: 10.1007/s43440-021-00295-3. Epub ahead of print. PMID: 34106452.
5. Erensoy H. The association between anxiety and depression with 25(OH)D and thyroid stimulating hormone levels. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019. 24(4). 290-295. doi: 10.17712/nsj.2019.4.20190028. PMID: 31872808; PMCID: PMC8015556.
6. Pankiv I.V. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance in patients with hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017. 13(6). 455-458. DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112892.
7. Casseb G.A.S., Kaster M.P., Rodrigues A.L.S. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs*. 2019. 33(7). 619-637. doi: 10.1007/s40263-019-00640-4. PMID: 31093951.
8. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2012. 18(6). 988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
9. Blacker D. Rating Scales in Psychiatry. In: Sadock B.J., Sadock V.A., Eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 929-943.
10. Leyhe T., Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav. Immun.* 2014. 41. 261-6. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.008. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24685840.
11. Siegmann E.M., Müller H.H.O., Luecke C., Philipsen A., Kornhuber J., Grömer T.W. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018. 75(6). 577-584. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0190.
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(4). 1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
13. Wang S., Liu Y., Zhao N., Cui X., Huang M., Li Y., Shan Z., Teng W. IL-34 Expression Is Reduced in Hashimoto's Thyroiditis and Associated With Thyrocyte Apoptosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9. 629. doi: 10.3389/fendo.2018.00629. PMID: 30405534; PMCID: PMC6206842.
14. Kust D., Matesa N. The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin. Belg.* 2020. 75(2). 104-108. doi: 10.1080/17843286.2018.1555115.

15. Cai Y.J., Wang F., Chen Z.X., Li L., Fan H., Wu Z.B., Ge J.F. et al. Hashimoto's thyroiditis induces neuroinflammation and emotional alterations in euthyroid mice. *J. Neuroinflammation*. 2018. 15(1). 299. doi: 10.1186/s12974-018-1341-z. PMID: 30373627; PMCID: PMC6206655.
16. Roehlen N., Doering C., Hansmann M.L., Gruenwald F., Vorlaender C., Bechstein W.O. et al. Vitamin D, FOXO3a, and Sirtuin1 in Hashimoto's Thyroiditis and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9. 527. doi: 10.3389/fen-2018.00527. PMID: 30271381; PMCID: PMC6142903.
17. Häusler D., Weber M.S. Vitamin D Supplementation in Central Nervous System Demyelinating Disease-Enough Is Enough. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(1). 218. doi: 10.3390/ijms20010218. PMID: 30626090; PMCID: PMC6337288.
18. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007. 10(1). 12-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e328010ca18. PMID: 17143049.
19. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev.* 2009. 67(8). 481-92. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00220.x. PMID: 19674344; PMCID: PMC2950608.
20. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014. 28(6). 2398-413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
21. Pertile R.A.N., Cui X., Hammond L., Eyles D.W. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons. *FASEB J.* 2018. 32(2). 819-828. doi: 10.1096/fj.201700713R.
22. Moradi H., Sohrabi M., Taheri H., Khodashenas E., Movahedi A. The effects of different combinations of perceptual-motor exercises, music, and vitamin D supplementation on the nerve growth

factor in children with high-functioning autism. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2018. 31. 139-145. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.02.005.

23. Sepehrmanesh Z., Kolahdooz F., Abedi F., Mazroei N., Asarian A., Asemi Z., Esmailzadeh A. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Nutr.* 2016. 146(2). 243-8. doi: 10.3945/jn.115.218883.

24. Cheng Y.C., Huang Y.C., Huang W.L. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2020. 37(6). 549-564. doi: 10.1002/da.23025.

25. Lopez R.B., Denny B.T., Fagundes C.P. Neural mechanisms of emotion regulation and their role in endocrine and immune functioning: A review with implications for treatment of affective disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. 95. 508-514. doi: 10.1016/j.neubio-rev.2018.10.019.

26. Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. 10(4). 482-96. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001.

27. Sabir M.S., Haussler M.R., Mallick S., Kaneko I., Lucas D.A., Haussler C.A., Whitfield G.K., Jurutka P.W. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018. 13. 19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7. PMID: 30008960; PMCID: PMC6042449.

Received 29.08.2022

Revised 22.09.2022

Accepted 10.10.2022 ■

Information about authors

Iryna Kamyshna, PhD, Associate Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: iryna.bilous2017@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4483-1856>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Камішна Ірина

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Роль вітаміну D у лікуванні депресії у хворих на автоімунний тиреоїдит і гіпотиреоз серед населення західноукраїнської популяції

Резюме. *Вступ.* Тиреоїдит Хашимото — одне з найчастіших ендокринних захворювань, що може призвести до гіпотиреозу. Це захворювання також є одним з найбільш поширених автоімунних захворювань. Пацієнти з гіпотиреозом часто відчувають ознаки депресії, яка переважає серед інших симптомів гіпотиреозу. Дані останніх досліджень довели, що дефіцит вітаміну D може викликати прояви депресії в населення. *Метою* нашої роботи є вивчення впливу холекальциферолу в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) і гіпотиреозом у західноукраїнській популяції на рівень депресії у цих хворих. *Матеріали та методи.* У дослідження було включено 56 пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим АІТ. Ми визначали наявність депресії за допомогою шкали депресії Гамільтона. Обстеження проводили на початку й наприкінці 12-тижневого лікування. *Результати.* У пацієнтів першої групи, які отримували холекальциферол і L-тироксин, рівень депресії за шкалою депресії Гамільтона знизився на 40 %, тоді як у пацієнтів, які отримували тільки L-тироксин,

рівень депресії знизився на 25 %. Крім того, спостерігалася вірогідна різниця між пацієнтами першої і другої груп після лікування ($p = 0,003$). При аналізі ефекту лікування в пацієнтів першої групи з додатковим призначенням холекальциферолу на тлі L-тироксину у 21,4 % пацієнтів зникли прояви депресії. Крім того, спостерігалася зниження рівня депресії в решті пацієнтів цієї групи. Так, у пацієнтів ступінь вираженості депресивних проявів зменшився від середньої тяжкості до легкого депресивного розладу. При цьому після лікування лише L-тироксина частота депресивних розладів середнього ступеня тяжкості знизилася з 78,6 до 35,7 %, але повного зникнення депресії в цієї групи пацієнтів після лікування не спостерігалася. **Висновок.** Пацієнтам з автоімунним тиреоїдитом і гіпотиреозом слід додатково призначати препарати вітаміну D, які справляють позитивний вплив на депресивні розлади.

Ключові слова: депресія; автоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; вітамін D

УДК 616.12-005.4+616.379-008.65)-008.9-085.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.7.2022.1211>

Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Абрагамович Х.Я., Федечко Й.М., Курбан М.М.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Дослідження альфа-дефензину при ішемічній хворобі серця і цукровому діабеті 2-го типу на ґрунті метаболічного синдрому

Резюме. Актуальність. Поширеність метаболічного синдрому (МС), кластера факторів ризику виникнення цукрового діабету (ЦД) та ішемічної хвороби серця (ІХС), щорічно зростає. МС пов'язаний із зростанням практично вдвічі ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і збільшенням у півтора раза смертності від усіх причин. Однією з патогенетичних ланок розвитку метаболічного синдрому є системне запалення. Зростає поширеність досліджень у хворих з метаболічним синдромом альфа-дефензинів — індукторів запалення з антимікробними властивостями. Однак зміни рівня альфа-дефензину в сироватці крові при метаболічному синдромі за наявності й відсутності ЦД 2-го типу й синдронової ішемічної хвороби серця залишаються вивченими недостатньо, що й зумовлює доцільність проведення цього дослідження. **Мета роботи:** дослідити рівні альфа-дефензину в сироватці крові осіб з метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу та ішемічною хворобою серця. **Матеріали та методи.** Обстежено 54 пацієнтів (27 жінок, 27 чоловіків) з МС, ЦД 2-го типу та ІХС. Дослідження проводили в Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі та КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова». Хворих із МС поділено на 3 підгрупи залежно від наявності ЦД 2-го типу та ІХС. До першої підгрупи (2a) увійшло 18 пацієнтів з МС без ЦД 2-го типу та без ІХС, до другої (2b) — 18 осіб з МС із ЦД 2-го типу, до третьої (2c) — 18 осіб з МС, ЦД 2-го типу та ІХС. Контрольну групу становили 16 здорових осіб (чоловіків — 8, жінок — 8) із числа працівників КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова». Пацієнтам визначали рівень альфа-дефензину, а також показники ліпідного спектра (рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), досліджували кореляційні взаємозв'язки між вищевказаними величинами. **Результати.** У роботі досліджено рівень альфа-дефензину й показники ліпідного спектра у хворих на МС, ІХС і ЦД 2-го типу. Рівень альфа-дефензину в усіх досліджуваних пацієнтів з МС, як без ЦД 2-го типу та ІХС, так і з ЦД 2-го типу та ІХС ($18,4 \pm 0,89$ нг/мл; $24,4 \pm 1,2$ нг/мл і $29,1 \pm 1,1$ нг/мл), був вірогідно підвищений і перевищував контрольні показники ($3,72 \pm 0,36$ нг/мл) у 4,95; 6,56 і 7,82 рази ($p < 0,05$). Найвищими параметрами альфа-дефензину характеризувалась синдроновою патологія МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($29,1 \pm 1,1$ нг/мл), що вірогідно перевищувало показники групи МС із ЦД 2-го типу ($24,4 \pm 1,2$ нг/мл) і групи МС без ЦД та ІХС ($18,40 \pm 0,89$ нг/мл) ($p < 0,05$). Величини ХС ЛПВЩ у пацієнтів групи з МС ($1,12 \pm 0,08$ нг/мл), групи з МС і ЦД 2-го типу ($1,01 \pm 0,07$ нг/мл), з МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($0,95 \pm 0,05$ нг/мл) вірогідно знижені порівняно з параметрами групи здорових осіб ($1,40 \pm 0,14$ нг/мл) ($p < 0,5$), проте вірогідної різниці між окремими підгрупами не виявлено ($p > 0,5$). Параметри ХС ЛПДНЩ були найвищими в пацієнтів із синдроновою патологією МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($1,32 \pm 0,05$ нг/мл) і вірогідно перевищували рівні ХС ЛПДНЩ як в осіб із МС із ЦД 2-го типу ($0,87 \pm 0,10$ нг/мл), так і в пацієнтів із МС ($0,73 \pm 0,06$ нг/мл) ($p > 0,05$). Проведено кореляційний аналіз між альфа-дефензином і показниками ліпідного обміну. Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Чмир Наталія Василівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nataljakushnir@gmail.com, тел.: +380968376967

For correspondence: Chmyr N.V., assistant professor of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +380968376967

Full list of authors information is available at the end of the article.

($r = 0,72$; $p < 0,5$) між альфа-дефензином і ХС ЛПДНЩ у пацієнтів з МС. У хворих з МС із ЦД 2-го типу та ІХС також виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між альфа-дефензином і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,65$; $p < 0,5$). У пацієнтів з МС і ЦД 2-го типу виявлено слабкий кореляційний зв'язок ($r = 0,1$; $p < 0,5$). Кореляційний аналіз між рівнями альфа-дефензину і ХС ЛПВЩ виявив лише наявність слабких кореляційних зв'язків ($r = -0,15$; $r = -0,11$; $r = -0,16$; $p < 0,5$). **Висновки.** Виявлено вірогідне підвищення рівня альфа-дефензину в пацієнтів за наявності МС, ЦД 2-го типу та ІХС. Величини ХС ЛПВЩ вірогідно знижені в усіх пацієнтів з МС незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу та ІХС. Параметри ХС ЛПДНЩ залежно від наявності синтропічної патології були найвищими у пацієнтів з МС, ЦД 2-го типу та ІХС, вірогідно перевищували рівні ХС ЛПДНЩ як в осіб з МС із ЦД 2-го типу, так і в пацієнтів з МС. Встановлено кореляційні зв'язки між показниками альфа-дефензину і ХС ЛПДНЩ, особливо виражені за наявності ІХС і МС.

Ключові слова: альфа-дефензин; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Метаболічний синдром (МС) розглядається як комплекс патогенетичних змін в організмі з поступово-послідовним розвитком порушень ліпідного обміну з проявами ожиріння, резистентності до інсуліну, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця (ІХС) [1–3].

Дослідження патофізіологів, біохіміків і клініцистів дали можливість виявити клініко-лабораторні ознаки розвитку МС як предиктори патологічних процесів, їх діагностичне й прогностичне значення [4]. Проте погляди щодо етіології МС на сьогодні є неоднозначними. Роль харчових і дієтичних факторів, включно зі ставленням до алкоголю, фізичної активності тощо, є важливою, але не визначальною [5].

Дослідження генетичних механізмів виявили низку генів і мутаційних змін у них, що також сприяють розвитку окремих патогенетичних ланок, зокрема нейроендокринних факторів [6]. Останніми роками в клінічних та експериментальних дослідженнях обґрунтовується думка про патогенетичну роль хронічних запальних реакцій у розвитку МС [7].

Результати сучасних досліджень показують, що розвиток хронічних запальних процесів залежить від механізмів розпізнавання особливих структур мікроорганізмів, які називають патернами (patterns), за участю TLR-рецепторів клітин. У результаті такого розпізнавання імунікомпетентна клітина одержує «сигнал тривоги», наслідком якого може бути запальний процес, що зумовлений прозапальними інтерлейкінами й цитокінами, розвиток імунної відповіді, а також автоімунні процеси [8]. Значення TLR-рецепторів у розвитку МС показано в дослідженнях [9, 10]. Реалізація метаболічних порушень може відбуватися, зокрема, при порушенні толерантності до кишкової мікрофлори [11].

У роботі D. Cai et al. [8] обґрунтовується думка, що хронічне запалення становить нейрозапальну базу МС. Розвиток коронарних порушень при цьому асоційований з рівнем альфа-дефензину (α -ДФН). Дефензини — група катіонних пептидів, що мають антимікробні властивості, які проявляються через їх участь у процесах лізису структур, захоплених фагоцитами, а також є індукторами запального процесу [5, 12]. У низці досліджень встановлено зв'язок рівня альфа-дефензину з метаболічними змінами при МС. Виявлено гальмівний вплив альфа-дефензину на синтез глюкози

гепатоцитами [13], а також паралелізм між зниженням рівнів альфа-дефензину й прозапальних інтерлейкінів при оперативних втручаннях з приводу ожиріння [14].

Мета роботи: дослідити рівні альфа-дефензину в сироватці крові осіб з метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу та ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи

Після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України у рандомізований спосіб з попередньою стратифікацією за наявністю ІХС і ЦД 2-го типу на ґрунті МС проведено комплексне обстеження 54 пацієнтів, які лікувались у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі та КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова».

Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького (від 22.05.2019, протокол № 5).

Досліджуваних хворих поділено на 3 підгрупи залежно від наявності синтропічної патології. До першої підгрупи (2a) увійшли 18 осіб із МС без ЦД 2-го типу та ІХС, до другої підгрупи (2b) — 18 осіб з МС і ЦД 2-го типу, до третьої (2c) — 18 осіб з МС, ЦД 2-го типу та ІХС.

У контрольну групу увійшло 16 практично здорових осіб (чоловіків — 8, жінок — 8) із числа працівників КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова». У відібраних групах пацієнтів досліджено й проаналізовано рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і рівень альфа-дефензину. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: верифікований МС (з наявністю ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, порушенням толерантності до вуглеводів), а також ІХС і ЦД 2-го типу, що виникли на тлі МС; інформована згода хворого брати участь у дослідженні; відсутність критеріїв виключення.

Таблиця 1. Рівні альфа-дефензину, ЛПВЩ і ЛПДНЩ у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Контрольна група (група 1) (n = 16)	МС (підгрупа 2a) (n = 16)	МС і ЦД 2-го типу (підгрупа 2b) (n = 16)	МС із ЦД 2-го типу та ІХС (підгрупа 2с) (n = 16)
α-ДФН	3,72 ± 0,36	18,4 ± 0,89 [#]	24,4 ± 1,2 ^{*, **, #}	29,1 ± 1,18 ^{*, **, #}
ЛПВЩ	1,40 ± 0,14	1,12 ± 0,08 [#]	1,01 ± 0,07 [#]	0,95 ± 0,05 [#]
ЛПДНЩ	0,43 ± 0,05	0,73 ± 0,06 [#]	0,87 ± 0,10 ^{#, **}	1,32 ± 0,05 ^{#, **, **}

Примітки: [#] — відмінність порівняно з групою контролю вірогідна ($p < 0,05$); ^{*} — відмінність порівняно з підгрупою МС вірогідна ($p < 0,05$); ^{**} — відмінність між показниками підгруп МС із ЦД 2-го типу і МС із ЦД 2-го типу та ІХС вірогідна ($p < 0,05$).

Як критерії виключення з дослідження розглядали: наявність у пацієнтів гострої і хронічної патології в стані субкомпенсації і декомпенсації; відсутність інформованої згоди на дослідження; вагітність; поганий комплаєнс.

Діагноз МС встановлювали згідно з діагностичними критеріями IDF (International Diabetes Federation, 2005), згідно з якими головним критерієм є абдомінальне ожиріння з окружністю талії ≥ 94 см для чоловіків європеїдної раси і ≥ 90 см — монголоїдної (азіатської); для жінок — понад 80 см для представниць обох рас, а також є обов'язковою наявністю двох і більше факторів ризику, таких як: рівень тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л; рівень холестерину (ХС) ЛПВЩ $< 1,03$ ммоль/л у чоловіків і $< 1,25$ ммоль/л у жінок або наявність антиліпідемічної терапії; артеріальний тиск $> 130/85$ мм рт.ст. або наявність антигіпертензивної терапії; глікемія натще $> 5,6$ ммоль/л. На сьогодні є декілька чинних визначень МС: IDF, NHLBI, АНА, WHO, а також Joint Interim Statement (2009) — «гармонізовані» критерії МС [15].

Верифікацію ожиріння проводили згідно з рекомендаціями European Association for the Study of Obesity (EASO), рекомендаціями ВООЗ за розрахунком ІМТ.

Діагноз ІХС встановлено на основі клінічних даних відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), а також Американської асоціації серця (АНА).

Включені в дослідження пацієнти мали стабільну (згідно з результатами проби з фізичним навантаженням — велоергометрії) стенокардію І–ІІ функціонального класу (ФК) (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів) і серцеву недостатність І–ІІ ФК (згідно з

НУНА) за наявності позитивних результатів раніше проведених інструментальних обстежень (зазначених у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів), які були підтверджені наявністю відповідної документації.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали відповідно до спільних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) і Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД: при рівні глікемії натще $7,0$ ммоль/л і вище, або за результатами перорального тесту толерантності до глюкози (рівень глюкози крові через 2 години після навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л), або за наявності симптомів гіперглікемії і випадково з'ясованого підвищеного рівня глюкози капілярної крові $\geq 11,1$ ммоль/л, або при рівні глікемічного гемоглобіну (HbA1c) вище за $6,5\%$.

Статистичну обробку проведено після створення бази даних у Microsoft Excel (2003). Значення кожного показника об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. Критерій Шапіро — Уїлка і Колмогорова — Смірнова використано з метою визначення нормальності розподілу показників.

Оскільки спостерігався нормальний розподіл варіант, показники подані як середнє арифметичне і стандартна похибка ($M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — середня похибка). Для дослідження відмінності між середніми значеннями використано t-критерій Стьюдента. Відмінності між показниками були вірогідними при $p < 0,05$.

Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). За наявності значення $r = 0,01$ – $0,3$ сила зв'язку слабка, при $r = 0,31$ – $0,7$ — помірна, при $r = 0,71$ – $1,00$ — сильна. Позитивне значення коефіцієнта кореляції Пірсона показує пряму залежність між показниками, негативне — обернену.

Результати

Результати досліджень рівнів альфа-дефензину, ЛПВЩ і ЛПДНЩ показані в табл. 1.

Як видно з табл. 1, рівень α-ДФН у всіх досліджуваних підгрупах ($18,40 \pm 0,89$ нг/мл, $24,4 \pm 1,2$ нг/мл і $29,1 \pm 1,1$ нг/мл) вірогідно перевищував контрольні показники ($3,72 \pm 0,36$ нг/мл) у $4,95$; $6,56$; $7,82$ раза ($p < 0,05$). Найвищі величини показника α-ДФН спостерігались за наявності синтропічної патології МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($29,1 \pm 1,1$ нг/мл), вірогідно вищі порівняно з параметрами групи МС із ЦД 2-го типу ($24,4 \pm 1,2$ нг/мл) і групи МС без ЦД та ІХС ($18,4 \pm 0,89$ нг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 1).

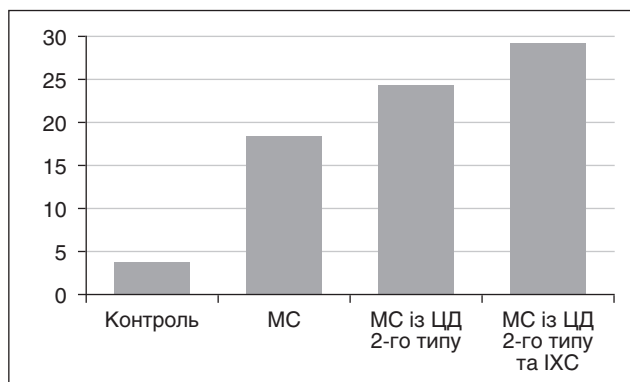


Рисунок 1. Рівні альфа-дефензину в пацієнтів із МС за наявності і відсутності ЦД 2-го типу та ІХС

Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів групи з МС ($1,12 \pm 0,08$ нг/мл), групи з МС і ЦД 2-го типу ($1,01 \pm 0,07$ нг/мл), із МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($0,95 \pm 0,05$ нг/мл) був вірогідно нижчим щодо контрольних параметрів ($1,40 \pm 0,14$ нг/мл) ($p < 0,5$), проте істотно не відрізнявся між окремими підгрупами ($p > 0,5$) (рис. 2).

Рівень ХС ЛПДНЩ був найвищим у підгрупі із синтропічною патологією МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($1,32 \pm 0,05$ нг/мл), вірогідно перевищував рівні ХС ЛПДНЩ як в підгрупі з МС із ЦД 2-го типу ($0,87 \pm 0,10$ нг/мл), так і в підгрупі МС ($0,73 \pm 0,06$ нг/мл) ($p > 0,05$) (рис. 3).

Проведено кореляційний аналіз між досліджуваними параметрами (табл. 2). При дослідженні кореляційних зв'язків рівня α -ДФН і показників ліпідного обміну встановлено виражену позитивну кореляцію ($r = 0,72$; $p < 0,5$) між α -ДФН і ХС ЛПДНЩ у підгрупі 2а (пацієнти з МС). У підгрупі 2b (пацієнти з МС і ЦД 2-го типу) виявлено слабкий кореляційний зв'язок ($r = 0,1$; $p < 0,5$), а в підгрупі 2с (МС із ЦД 2-го типу та ІХС) також виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між указаними показниками ($r = 0,65$; $p < 0,5$).

Проведений кореляційний аналіз між рівнями α -ДФН і ХС ЛПВЩ виявив лише слабкі кореляційні зв'язки ($r = -0,15$; $r = -0,11$; $r = -0,16$).

Обговорення

Поширеність МС, кластера факторів ризику виникнення ЦД та ІХС, щорічно зростає. МС пов'язаний із зростанням практично вдвічі ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і збільшенням у півтора раза смертності від усіх причин. Однією з патогенетич-

них ланок розвитку метаболічного синдрому є системне запалення. Зростає поширеність дослідження у хворих з МС альфа-дефензину — індукторів запалення з антимікробними властивостями [16]. Однак зміни рівня альфа-дефензину у сироватці крові при МС за наявності й відсутності ЦД 2-го типу і синтропічної ІХС залишаються вивченими недостатньо, що й зумовлює доцільність проведення цього дослідження.

Отримані дані вказують на зв'язок МС із процесами хронічного запалення, індукованого елементами мікробіому тіла людини через TLR-рецептори, що призводить до підвищення рівня α -ДФН. При цьому існує кореляційний зв'язок між рівнями α -ДФН і ЛПДНЩ [17]. Проте при МС зі ЦД 2-го типу внаслідок гормонального дисбалансу вказані кореляційні зв'язки порушуються, можливо, через участь α -ДФН у процесах синтезу глікогену в печінці [18].

При поєднанні МС із ЦД 2-го типу та ІХС посилюються запальні явища з розвитком уражень стінки судин, що відображено в підвищенні рівня α -ДФН і наявності сильних кореляційних зв'язків між цим показником і рівнями ХС ЛПДНЩ.

Висновки

1. Величини ХС ЛПВЩ вірогідно знижені в усіх пацієнтів із МС незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу та ІХС. Параметри ХС ЛПДНЩ залежно від наявності синтропічної патології були найвищими в пацієнтів із МС, ЦД 2-го типу та ІХС, вірогідно перевищували рівні ХС ЛПДНЩ як в осіб із МС із ЦД 2-го типу, так і в пацієнтів із МС.

2. Встановлено вірогідне підвищення рівня α -ДФН у крові пацієнтів з МС, поєднаним із цукровим діабетом 2-го типу та ІХС.

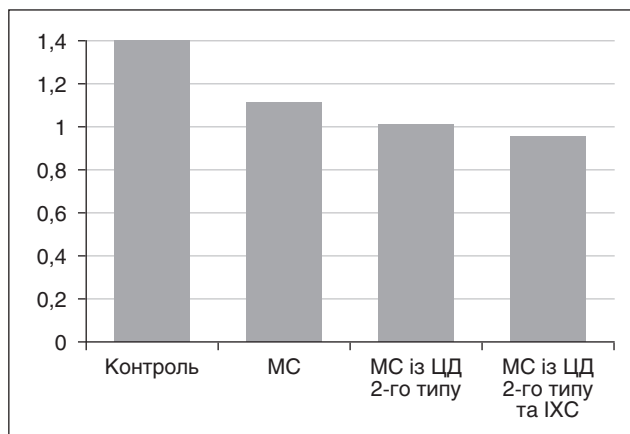


Рисунок 2. Рівні ХС ЛПВЩ у пацієнтів з МС за наявності й відсутності ЦД 2-го типу та ІХС

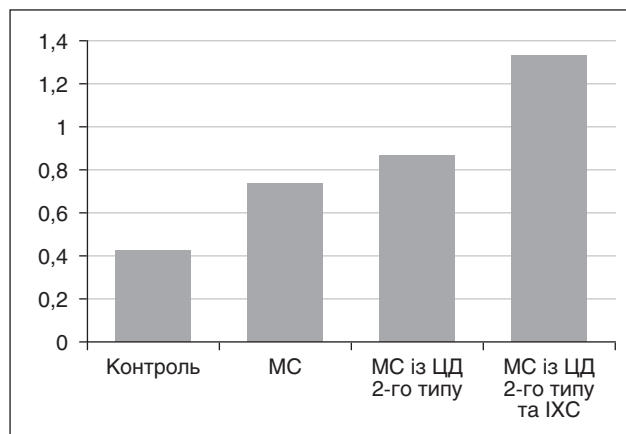


Рисунок 3. Рівні ХС ЛПДНЩ у пацієнтів з МС за наявності й відсутності ЦД 2-го типу та ІХС

Таблиця 2. Кореляційні взаємозв'язки між α -ДФН і ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ

Показник	МС (підгрупа 2а) (n = 16)	МС і ЦД 2-го типу (підгрупа 2b) (n = 16)	МС із ЦД 2-го типу та ІХС (підгрупа 2с) (n = 16)
α -ДФН — ЛПДНЩ	$r = 0,72$	$r = 0,1$	$r = 0,65$
α -ДФН — ЛПВЩ	$r = -0,15$	$r = -0,11$	$r = -0,16$

3. Виявлено кореляційний зв'язок між показниками α -ДФН і ХС ЛПДНЩ, особливо виражений при поєднанні МС з ІХС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Гонорар: не задекларовано.

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності».

УДК: 616.1+616.3)-056.52-039.51.

Шифр: ІН.25.01.0002.016.

Внесок кожного з авторів у написання статті. Чмир Н.В. — концепція і дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування; Дутка Р.Я. — концепція і дизайн, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, остаточне затвердження статті; Абрагамович Х.Я. — збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, редагування; Федечко Й.М. — збір даних, інтерпретація даних, аналіз літератури; Курбан М.М. — концепція і дизайн, редагування, аналіз літератури.

Список літератури

1. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int. J. Sports Med.* 2021. 42(3). 199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898.
2. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017. 11(8). 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379.
3. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(2). 786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991.
4. Bochar O.M., Sklyarova H.Y., Abrahamovych K.Y., Hromnatska N.M., Bochar V.T., Sklyarov E.Y. Metabolic syndrome, overweight, hyperleptinemia in children and adults. *Wiad. Lek.* 2021. 74(2). 313-316. DOI: 10.36740/WLek202102126.
5. Claret M., Nogueiras R. Human defensin 5-based compounds: a new approach to fight obesity? *Gut.* 2022 Aug 12. *gut-jnl-2022-328158*. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328158. Epub ahead of print. PMID: 35961769.
6. Taylor J.Y., Kraja A.T., de Las Fuentes L., Stanfill A.G., Clark A., Cashion A. An overview of the genomics of metabolic syndrome. *J. Nurs. Scholarsh.* 2013. 45(1). 52-9. doi: 10.1111/j.1547-5069.2012.01484.x.
7. El-Mowafy M., Elgaml A., Abass N., Mousa A.A., Amin M.N. The antimicrobial peptide alpha defensin correlates to type 2 diabetes via the advanced glycation end products pathway. *Afr. Health Sci.* 2022. 22(1). 303-311. doi: 10.4314/ahs.v22i1.37. PMID: 36032426; PMCID: PMC9382481.
8. Cai D., Khor S. "Hypothalamic Microinflammation" Paradigm in Aging and Metabolic Diseases. *Cell. Metab.* 2019. 30(1). 19-35. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.021. PMID: 31269425.
9. Li B., Leung J.C.K., Chan L.Y.Y., Yiu W.H., Tang S.C.W. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance. *Prog. Lipid. Res.* 2020. 77. 101020. doi: 10.1016/j.plipres.2019.101020.
10. Tsai S.S., Lin Y.S., Chen S.T., Chu P.H. Metabolic syndrome positively correlates with the risks of atherosclerosis and diabetes in a Chinese population. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. 54. 40-45. doi: 10.1016/j.ijim.2018.04.009.
11. Xia X., Xie Y., Gong Y., Zhan M., He Y., Liang X. et al. Electroacupuncture promoted intestinal defensins and rescued the dysbiotic cecal microbiota of high-fat diet-induced obese mice. *Life Sci.* 2022. 120961. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120961. Epub ahead of print. PMID: 36116529.
12. Duthel F., Gordon B.A., Naughton G., Crendal E., Courteix D., Chaplais E. et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J. Int. Med. Res.* 2018 Jun. 46(6). 2082-2095. doi: 10.1177/0300060517706578. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28974138; PMCID: PMC6023062.
13. Maneerat Y., Prasongsukarn K., Benjathummarak S., Dechkajorn W., Chaisri U. Increased alpha-defensin expression is associated with risk of coronary heart disease: a feasible predictive inflammatory biomarker of coronary heart disease in hyperlipidemia patients. *Lipids Health Dis.* 2016. 15. 117. doi: 10.1186/s12944-016-0285-5. PMID: 27430968; PMCID: PMC4949746.
14. Russo M.F., Lembo E., Mari A., Angelini G., Verrastro O., Nanni G. et al. Insulin Resistance Is Central to Long-Term Reversal of Histologic Nonalcoholic Steatohepatitis After Metabolic Surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. 106(3). 750-761. doi: 10.1210/clinem/dgaa892. PMID: 33248441.
15. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009. 120(16). 1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
16. Wong S.K., Chin K.Y., Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a Molecular Link between Metabolic Syndrome and Inflammation: A Review. *Curr. Drug Targets.* 2019. 20(12). 1264-1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524. PMID: 30961493.
17. Chiou W.C., Lai W.H., Cai Y.L., Du M.L., Lai H.M., Chen J.C. et al. Gut microbiota-directed intervention with high-amylose maize ameliorates metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *Food Funct.* 2022. 13(18). 9481-9495. doi: 10.1039/d2fo01211a. PMID: 35993118.
18. Di Daniele N. Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2020 Sep 17. 12(9). 2840. doi: 10.3390/nu12092840. PMID: 32957427; PMCID: PMC7551145.

Отримано/Received 26.08.2022

Рецензовано/Revised 30.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.10.2022 ■

Information about authors

Natalia Chmyr, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +380968376967; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

Roman Dutka, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: dytkaroman@ukr.net; phone: +380677479084; <https://orcid.org/0000-0002-2130-9811>

Abrahamovych K.J., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nef_kristina@ukr.net; phone: +380675486087; <https://orcid.org/0000-0002-0557-0227>

Fedechko Y.M., PhD, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; Associate Professor at the Department of Andrei Krupinsky Lviv Medical Academy, Doroshenko st., Ukraine, Lviv; e-mail: fedechko.josyp@gmail.com; phone: +380676752917; <https://orcid.org/0000-0002-2682-2729>

Kurban M.M., PhD, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: kurbanm@ukr.net; phone: +380979512843; <https://orcid.org/0000-0001-9509-9645>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Fee: not declared.

Competing interests: sponsoring organizations played no role in writing the article or in the decision to submit the report for publication.

The study is part of the research work of the Department of Propedeutics of Internal Medicine at Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Features of the clinical course of chronic pathology taking into account comorbidity".

UDC: 616.1+616.3)-056.52-039.51

Code: IN.25.01.0002.016

Authors' contribution. *N.V. Chmyr* — concept and design, data collection, literature review, data analysis and interpretation, writing the text, editing; *R.Ya. Dutka* — concept and design, data analysis and interpretation, writing the text, final approval of the article; *Kh.Ya. Abrahamovych* — data collection, literature analysis, data analysis and interpretation, editing; *Y.M. Fedechko* — data collection, data interpretation, literature analysis; *M.M. Kurban* — concept and design, editing, literature analysis.

N.V. Chmyr, R.Ya. Dutka, Kh.Ya. Abrahamovych, Y.M. Fedechko, M.M. Kurban
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Study of alpha defensin in coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus on the background of metabolic syndrome

Abstract. Background. The prevalence of metabolic syndrome (MS), a cluster of risk factors for type 2 diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD), is increasing annually. MS is associated with an almost 2-fold increase in the risk of cardiovascular complications and 1.5-fold increase in all-cause mortality. Systemic inflammation is considered to be one of the pathogenetic links in the development of MS. The study of alpha defensins as inducers of inflammation with antimicrobial properties in patients with MS is increasing. However, changes in the serum level of alpha defensin in MS, with or without type 2 DM and CAD, remain insufficiently studied that determines the feasibility of conducting this study. The objective: to evaluate serum levels of alpha defensin in individuals with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. **Materials and methods.** Fifty-four patients (27 women, 27 men) with MS, type 2 DM and CAD were examined. The research was carried out at the Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Endocrinology Center and Lviv Territorial Medical Association "Clinical Hospital of Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", Lviv City Clinical Hospital 5. Patients with MS were divided into 3 subgroups, depending on the presence of type 2 DM and CAD. The first subgroup included 18 individuals with MS without type 2 DM and CAD, the second — 18 people with MS and type 2 DM, the third — 18 patients with MS, type 2 DM and CAD. The control group consisted of 16 healthy people (8 men, 8 women), the employees of the Lviv Territorial Medical Association "Clinical Hospital of Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", Lviv City Clinical Hospital 5. In patients, the level of alpha defensin was determined, as well as blood lipids (high-density lipoproteins (HDL), very low-density lipoproteins (VLDL)), and the correlations between the above values were investigated. **Results.** The level of alpha defensin and blood lipids were examined in patients with MS, type 2 DM and CAD. The content of alpha defensin in all participants with MS, both with and without type 2 DM and CAD (18.40 ± 0.89 , 24.4 ± 1.2 , and 29.1 ± 1.1 ng/ml), was significantly increased and exceeded the control indicators (3.72 ± 0.36 ng/ml) by 4.95, 6.56, 7.82 times ($p < 0.05$). The highest parameters of alpha defensin were detected

in MS combined with type 2 DM and CAD — 29.1 ± 1.1 ng/ml that significantly exceeded the parameters in patients with MS and type 2 DM (24.4 ± 1.2 ng/ml) and group of MS without type 2 DM and CAD (18.40 ± 0.89 ng/ml; $p < 0.05$). Values of HDL cholesterol in patients with MS (1.12 ± 0.08 ng/ml), MS and type 2 DM (1.01 ± 0.07 ng/ml), MS, type 2 DM and CAD (0.95 ± 0.05 ng/ml) significantly reduced compared to those in the group of healthy individuals (1.40 ± 0.14 ng/ml; $p < 0.05$), but no significant difference was found between individual subgroups ($p > 0.5$). The parameters of VLDL cholesterol were highest in patients with combination of MS, type 2 DM and CAD (1.32 ± 0.05 ng/ml), and significantly exceeded those in patients both with MS and type 2 DM (0.87 ± 0.10 ng/ml), and with MS (0.73 ± 0.06 ng/ml; $p > 0.05$). Comparative analysis was carried out for alpha defensin and blood lipids. A direct strong correlation ($r = 0.72$; $p < 0.5$) was found between alpha defensin and VLDL cholesterol in MS patients. In people with MS, type 2 DM and CAD, a direct strong correlation was also found between alpha defensin and VLDL cholesterol ($r = 0.65$; $p < 0.5$). In the group of MS and type 2 DM, a weak correlation was revealed ($r = 0.1$; $p < 0.5$). Only weak correlations were found between the levels of alpha defensin and HDL cholesterol ($r = -0.15$, $r = -0.11$, $r = -0.16$; $p < 0.5$). **Conclusions.** A significant increase in the level of alpha defensin was detected in patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. HDL cholesterol values are significantly reduced in all patients with metabolic syndrome, regardless of the presence or absence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. VLDL cholesterol parameters, depending on combined pathology, were highest in patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and coronary artery disease, and significantly exceeded the levels of VLDL cholesterol in patients with both MS and type 2 diabetes mellitus, and with metabolic syndrome. Correlations were found between alpha defensin indicators and VLDL cholesterol, they were especially expressed in the presence of coronary artery disease and metabolic syndrome.

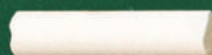
Keywords: alpha defensin; coronary artery disease; type 2 diabetes mellitus

Сахніл

КОМПЛЕКСНЕ РІШЕННЯ
ВІД ПРИРОДИ ДЛЯ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ!



2x2x6



Kusum

Імпортёр: ТОВ «Кусум Фарм»
тел.: 0(44) 495-82-88, www.kusum.ua

Склад на 1 таблетку: порошок яшад бхасми (Yashad Bhasma) – 37,50 мг (mg), шудхи шаладжит (мумійо) (Shilajit Shuddha) – 37,50 мг (mg), плоди момордики харанції (Momordica charantia) – 12,00 мг (mg), екстрактів: насіння касії (Cassia auriculata) – 45,00 мг (mg), плодів ембліки лікарської (Embllica officinalis) – 37,45 мг (mg), кореневища куркуми довгої (Curcuma longa) – 30,00 мг (mg), насіння джамболани (Eugenia jambolana) – 15,00 мг (mg), усієї рослини енікостемма літораль (Enicostemma littorale) – 11,00 мг (mg), листя джіннема сільвестра (Gymnema sylvestre) – 11,00 мг (mg), листя мелії азедарах (Melia azadirachta) – 11,00 мг (mg), серцевина птерокарпуса сумчастого (Pterocarpus marsupium) – 8,00 мг (mg), стебел тіноспори серделистої (Tinospora cordifolia) – 8,00 мг (mg), усієї рослини свертції чирати (Swertia chirata) – 1,25 мг (mg). **Допоміжні речовини:** сорбат калію (E 202), сорбінова кислота (E 200), натрію бензоат (E 211), гідроортофосфат кальцію, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат, кремнію діоксид колоїдний, натрію крохмальгліколят, натрію кроскармелоза, кросповідон. Без ГМО. **Рекомендації до споживання.** Дієтична добавка до раціону харчування – джерело біологічно активних речовин рослинного походження, сприяє покращенню вуглеводного обміну, нормалізації підвищеного рівня цукру в крові, покращенню метаболізму та репродуктивної функції. Може бути застосована як доповнення у програмі заходів зі зниження рівня цукру. Має антиоксидантні властивості. Добавки дієтичні не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Спосіб застосування.** Дорослим по 2 таблетки двічі на добу (вранці та ввечері), за 30 хвилин до їди або за призначенням лікаря. Тривалість вживання 3–6 місяців або за призначенням лікаря. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість для щоденного споживання. Перед застосуванням потрібно проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до компонентів, що входять до складу продукту, діти. **Застереження при застосуванні.** Враховуючи, що компоненти дієтичної добавки Сахніл мають цукрознижувальні властивості, слід з обережністю застосовувати її особам, які приймають пероральні гіпоглікемічні препарати та/або інсулін. У таких випадках дозу необхідно коригувати шляхом регулярного контролю рівня цукру в крові. При обмеженні у споживанні їжі (піст чи перебування на суворій дієті) також може посилитися ефект дієтичної добавки Сахніл на обмін глюкози. **Надзвичайно важливо дотримуватися вказівок лікаря щодо збалансованого раціону харчування та фізичних вправ. Умови зберігання.** За температури не вище 30 °C в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Форма випуску.** По 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці з листком-вкладнем, по 5 упаковок у картонній коробці; по 20 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці з листком-вкладнем. Маса таблетки: 655 мг (mg). Термін придатності – 3 роки. **Виробник:** Чарак Фарма Пвт Лтд, Джаурасі Роуд, Пауті Вілладж, Самалкха, Діст. Паніпат – 132 101, Хар'яна, Індія/Charak Pharma Pvt. Ltd., Jaurasi Road, Pauti Village, Samalkha, Dist. Panipat – 132 101, Haryana, India. **Імпортёр** (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «КУСУМ ФАРМ», вул. Скрябіна, 54, Сумська область, м. Суми, 40020, Україна, тел.: +38 (0542) 77 46 10.

НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ! Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

УДК 615.322:616.379-008.64-08-06-084

Паньків В.І.

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

Шляхи корекції ранніх порушень вуглеводного обміну: сучасні можливості фітотерапії

Резюме. Актуальність. Фітотерапія є методом вибору в лікуванні початкових проявів цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. В осіб із порушеною глікемією натще й порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) фітотерапія у поєднанні з корекцією стилю життя може зупинити подальший розвиток хвороби. При виявленні легкої форми ЦД своєчасне призначення адекватної фітотерапії забезпечує компенсацію обмінних порушень і запобігає прогресуванню захворювання. У багатьох країнах накопичено значний досвід успішного лікування ЦД із використанням фітотерапії. **Мета:** оцінка ефективності й безпеки дієтичної добавки Сахніл як додаткового комплексу біологічно активних речовин рослинного походження в пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 50 осіб із ПТГ. Пацієнти першої групи ($n = 20$) дотримувалися рекомендацій щодо зміни способу життя й фізичної активності. Пацієнти другої групи ($n = 30$) отримували дієтичну добавку Сахніл. Сахніл призначали по 2 таблетки двічі на добу за 30 хвилин до їди впродовж трьох місяців. **Результати.** У першій групі наприкінці спостереження рівень глікемії натще практично не змінився і становив $6,76 \pm 0,11$ ммоль/л. Через 12 тижнів у групі пацієнтів, які отримували Сахніл, рівень глікемії натще вірогідно знизився на 18,9 % і становив $5,62 \pm 0,09$ ммоль/л. Наприкінці лікування в осіб першої групи відзначалося незначне зниження рівня глікемії через 2 години після навантаження ($p = 0,08$). Терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл привела до суттєвого зниження (на 20,8 %, $p = 0,001$) рівня глікемії через 2 години після навантаження, що становило $7,14 \pm 0,19$ ммоль/л. При аналізі показників ліпідного обміну в динаміці спостереження й лікування встановлено, що в другій групі пацієнтів, які приймали Сахніл, концентрація загального холестерину вірогідно знизилася на 10,8 % (до лікування $6,09 \pm 0,17$ ммоль/л, після лікування — $5,43 \pm 0,11$ ммоль/л; $p = 0,03$). В осіб першої групи рівень загального холестерину за час спостереження не змінився (на початку — $6,32 \pm 0,19$ ммоль/л і після лікування — $6,16 \pm 0,21$ ммоль/л). **Висновки.** Дієтична добавка Сахніл є ефективним засобом для лікування хворих з порушеною толерантністю до глюкози. Терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл у добовій дозі 2 таблетки двічі на день приводить до зниження й нормалізації параметрів вуглеводного обміну. Ці зміни мають статистично значущий характер порівняно з початковим рівнем глікемії. Сахніл добре переноситься хворими, не викликає побічних ефектів.

Ключові слова: цукровий діабет; порушення толерантності до глюкози; фітотерапія

Вступ

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) зростає в усьому світі і, за оцінками експертів Міжнародної діабетичної федерації, у даний час досягла цифри 537 млн. Прогнозується, що до 2045 року кількість хворих на цукровий діабет перевищить 783 млн. При цьому спостерігається не лише кількісне зростання

захворюваності, але й збільшення відсоткової частки поширеності ЦД [1, 2]. Хоча можливості в лікуванні ЦД 2-го типу останніми роками істотно розширилися, адекватний контроль глікемії залишається складним завданням. Навіть комбінована цукрознижувальна терапія далеко не завжди дозволяє домогтися істотного покращання метаболізму, а в багатьох хворих на

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua; тел.: 380677926247
For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; contact phone: 380677926247

Full list of author information is available at the end of the article.

момент діагностики ЦД вже наявні судинні ускладнення. Тому очевидно, що краще запобігати ЦД, ніж лікувати його [3].

Україна входить до числа країн з високим рівнем захворюваності на ЦД [4]. На сьогодні відсутні скринінгові програми виявлення цього захворювання, тому пріоритетним завданням лікарів первинної ланки є рання діагностика й лікування порушень вуглеводного обміну в осіб із предіабетом. Це поняття включає два стани: порушену толерантність до глюкози (ПТГ) і порушену глікемію натще (ПГН). При першому стані (ПТГ) рівень глікемії натще становить менше за 7 ммоль/л при показниках глікемії через 2 години після прийому 75 г глюкози понад 7,8 ммоль/л, але менше за 11,1 ммоль/л. При ПГН рівень глюкози натще перебуває в межах 6,1–7,0 ммоль/л, а після навантаження глюкозою не перевищує 7,8 ммоль/л [5]. Слід враховувати, що частота переходу ПТГ до ЦД становить від 1,5 до 7,5 % на рік [6].

Предіабет розглядається як стан із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ). Епідеміологічні дослідження показали, що в дебюті ЦД 2-го типу близько 50 % хворих вже мають макро- і мікросудинні ускладнення [7]. Метаболічні порушення, які виникають ще до перших клінічних проявів ЦД, здатні призводити до ураження органів-мішеней і підвищувати ризик ССЗ. У багатьох дослідженнях доведено, що ПТГ не тільки підвищує ризик розвитку ЦД, але й значно збільшує ризик ССЗ, причому навіть більшою мірою, ніж артеріальна гіпертензія і дисліпідемія [8].

Оптимізація терапевтичних підходів до лікування ЦД 2-го типу і його ускладнень, насамперед з боку серцево-судинної системи, безумовно, позитивно відбивається на якості життя хворих і його тривалості. Однак навіть ідеальна терапія ЦД і компенсація вуглеводного обміну з перших днів захворювання не можуть забезпечити регрес ускладнень, які розвинулися вже на стадії ПТГ і ще не діагностованого ЦД. У зв'язку з цим надзвичайно актуальними стають дослідження, спрямовані на запобігання розвитку цього захворювання або принаймні віддалення термінів його маніфестації. Найбільш раціональним і економічно вигідним шляхом профілактики ЦД 2-го типу є боротьба з факторами ризику [9].

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з вивчення ЦД, для лікування пацієнтів з предіабетом при неефективності зміни способу життя необхідне застосування антигіперглікемічних препаратів. Така тактика може знизити ризик розвитку як ЦД, так і ССЗ і його ускладнень. Лікування порушень вуглеводного обміну слід розпочинати на ранньому етапі, не чекаючи, поки вони трансформуються в ЦД або призведуть до розвитку ССЗ. Однак лікарі часто ігнорують початкові порушення вуглеводного обміну й займаються головним чином корекцією супутніх факторів ризику [10].

Як раціональні підходи до лікування початкових стадій порушень вуглеводного обміну розглядають корекцію харчування й фізичні навантаження. У той же

час для більшості людей кардинальна зміна способу життя є складним завданням. Тому розраховувати на цей дієвий, абсолютно безпечний і не потребуючий витрат метод запобігання розвитку ЦД можна лише в третини осіб із ПТГ. Це диктує необхідність пошуку медикаментозних шляхів для такого контингенту осіб поряд з мотивацією їх до зміни способу життя.

У корекції станів предіабету й у складі комплексної терапії ЦД значного поширення набули препарати на основі рослинних компонентів. До відкриття інсуліну й створення перших синтетичних цукрознижувальних препаратів витяжки з багатьох лікарських рослин застосовувалися як основні засоби, що знижують рівень глюкози в крові [11].

Фітотерапія є методом вибору в лікуванні початкових проявів ЦД 2-го типу. В осіб із ПГН і ПТГ вона в поєднанні з корекцією стилю життя може зупинити подальший розвиток хвороби. При виявленні легкої форми ЦД своєчасне призначення адекватної фітотерапії забезпечує компенсацію обмінних порушень і запобігає прогресуванню захворювання. Відсутність чи недостатня вираженість лікувального ефекту фітопрепаратів пов'язана не з недоліками методу, а з призначенням нераціональних прописів зборів, неправильним приготуванням витяжок з них, некоректними дозами й недотриманням умов прийому.

Широкому впровадженню методу перешкоджає недостатня обізнаність лікарів, хворих і їхніх родичів про можливості фітотерапії і негативне ставлення до нього деякої частини хворих і лікарів. Водночас у багатьох країнах накопичено значний досвід успішного лікування ЦД з використанням фітотерапії [12, 13].

Нами було проведено дослідження з метою оцінки ефективності й безпеки дієтичної добавки Сахніл як додаткового комплексу біологічно активних речовин рослинного походження в пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну.

Сахніл — комбінований рослинний препарат, що справляє багатофакторний вплив на організм при порушеннях вуглеводного обміну, ефект і механізм дії якого обумовлені властивостями компонентів, що входять до його складу.

Склад однієї таблетки Сахнілу: порошоків яшад бхасми (Yashad Bhasma) — 37,5 мг, шудхи шаладжит (мумійо) (Shilajit Shuddha) — 37,5 мг, плодів момордики харанції (*Momordica charantia*) — 12,00 мг, екстрактів: насіння касії (*Cassia auriculata*) — 45,00 мг, плодів ембліки лікарської (*Emblica officinalis*) — 37,45 мг, кореневища куркуми довгої (*Curcuma longa*) — 30,00 мг, насіння джамболани (*Eugenia jambolana*) — 15,00 мг, усїєї рослини енікостема літораль (*Enicostemma littorale*) — 11,00 мг, листя джимнема сільвестра (*Gymnema sylvestre*) — 11,00 мг, листя мелії азедарах (*Melia azadirachta*) — 11,00 мг, серцевини птерокарпуса сумчастого (*Pterocarpus marsupium*) — 8,00 мг, стебел тіноспори серцелистої (*Tinospora cordifolia*) — 8,00 мг, усїєї рослини сверції чирати (*Swertia chirata*) — 1,25 мг.

Складові фітопрепарату Сахніл, який сприяє нормалізації підвищеного рівня цукру в крові, мають антиоксидантну, імуномодулюючу, знеболювальну, ци-

топротекторну, протизапальну, гастропротекторну, тонізуючу, антисептичну, антиканцерогенну, гіполіпідемічну, нейропротекторну дію тощо, що відповідає життєвим реаліям перебігу цукрового діабету на тлі оксидативного стресу, порушень з боку різних органів і тканин.

Перевагою рослинного комплексу Сахніл є багатогранний механізм його цукрознижувальної дії. Так, рослини, що входять до складу рослинного комплексу Сахніл (джімнема, момордика), справляють вплив, подібний до ефекту метформіну: знижують синтез глюкози в печінці, зменшують абсорбцію глюкози в кишечнику й покращують засвоєння глюкози периферичними тканинами, зменшуючи інсулінорезистентність [14, 15]. Подібно до препаратів сульфонілсечовини Сахніл стимулює вивільнення інсуліну β -клітинами підшлункової залози завдяки дії джімнеми, момордики, кореневища куркуми довгої [16]. Механізм цукрознижувальної дії, подібний до інгібіторів дипептидилпептидази-4, має момордика, яка містить інсуліноподібні пептиди, що підвищують толерантність до глюкози й сприяють зниженню рівня глікемії натще [15].

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 50 осіб із ПТГ. Пацієнти першої групи ($n = 20$) дотримувалися рекомендацій щодо зміни способу життя й фізичної активності. Пацієнти другої групи ($n = 30$) отримували дієтичну добавку Сахніл. Сахніл призначали по 2 таблетки двічі на добу за 30 хвилин до їди впродовж трьох місяців.

Визначали рівень глікемії натще і через 2 години після навантаження 75 г глюкози, показники ліпідного обміну до і після лікування (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)) за допомогою біохімічного аналізатора BioChem SA (High Technology Inc., США) і стандартних тест-наборів (High Technology Inc., США; «Філісіт-Діагностика», Україна).

Для оцінки переносимості й реєстрації побічних ефектів усі обстежені особи були забезпечені щоденником самоконтролю.

При обробці результатів використовували математичні й статистичні методи аналізу. Визначали середнє арифметичне значення трьох показників (глікемія натще, глікований гемоглобін (HbA1c), ліпідограма) у групах дослідження. Для порівняння рядів даних між

собою використовували двовибірковий t -тест з різними дисперсіями. Рівень значущості $p < 0,05$ розглядали як вірогідний.

Результати

Початкові показники вуглеводного обміну, включно з рівнями глюкози натще і через 2 години після навантаження, не відрізнялися між двома групами лікування (табл. 1).

У першій групі наприкінці спостереження рівень глікемії натще практично не змінився і становив $6,76 \pm 0,11$ ммоль/л. Через 12 тижнів у групі пацієнтів, які отримували Сахніл, рівень глікемії натще знизився на 18,9 % і становив $5,62 \pm 0,09$ ммоль/л. Ці зміни статистично значущі як порівняно з початковим рівнем ($p = 0,02$), так і порівняно з першою групою ($p = 0,04$).

Наприкінці лікування в осіб першої групи відзначалося незначне зниження рівня глікемії через 2 години після навантаження ($p = 0,08$). Терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл привела до суттєвого зниження (на 20,8 %, $p = 0,001$) рівня глікемії через 2 години після навантаження, що становило $7,14 \pm 0,19$ ммоль/л. Різниця між групами досягла високої вірогідності ($p = 0,001$).

При аналізі показників ліпідного обміну в динаміці спостереження й лікування встановлено, що в другій групі пацієнтів, які приймали Сахніл, концентрація загального холестерину вірогідно знизилася на 10,8 % (до лікування — $6,09 \pm 0,17$ ммоль/л, після лікування — $5,43 \pm 0,11$ ммоль/л; $p = 0,03$) (табл. 2). В осіб першої групи рівень ЗХС за час спостереження не змінився (на початку — $6,32 \pm 0,19$ ммоль/л і після лікування — $6,16 \pm 0,21$ ммоль/л).

Аналогічні зміни спостерігалися і стосовно концентрації холестерину ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові. Після терапії з використанням Сахнілу в осіб другої групи рівень холестерину ЛПНЩ вірогідно знизився на 12,8 % (до лікування — $3,76 \pm 0,15$ ммоль/л і після лікування — $3,28 \pm 0,16$ ммоль/л, $p = 0,03$). У першій групі за час спостереження відзначено лише тенденцію до зниження рівня холестерину ЛПНЩ (до лікування — $3,84 \pm 0,21$ ммоль/л і після лікування — $3,79 \pm 0,17$ ммоль/л).

Серед параметрів ліпідного спектра на тлі терапії дієтичною добавкою Сахніл найбільшого зниження (на 16,9 %) досягнув вміст тригліцеридів (до лікування — $2,61 \pm 0,16$ ммоль/л і після лікування — $2,17 \pm 0,14$ ммоль/л, $p = 0,02$). У першій групі

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну в пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози в динаміці спостереження впродовж трьох місяців

Показник	Перша група ($n = 20$)		Друга група ($n = 30$)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глікемія натще, ммоль/л	$6,81 \pm 0,09$	$6,76 \pm 0,11$	$6,93 \pm 0,15$	$5,62 \pm 0,09^*$
Глікемія через 2 год в процесі ГТТ, ммоль/л	$9,04 \pm 0,26$	$8,82 \pm 0,29$	$9,02 \pm 0,17$	$7,14 \pm 0,19^*$
HbA1c, %	$5,92 \pm 0,32$	$5,86 \pm 0,44$	$6,03 \pm 0,46$	$5,98 \pm 0,34$

Примітки: * — вірогідність відмінностей порівняно з початковим рівнем; ГТТ — глюкозотолерантний тест.

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну в пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози в динаміці спостереження впродовж трьох місяців

Показник	Перша група (n = 20)		Друга група (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	6,32 ± 0,19	6,16 ± 0,21	6,09 ± 0,17	5,43 ± 0,11*
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,84 ± 0,21	3,79 ± 0,17	3,76 ± 0,15	3,28 ± 0,16*
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,94 ± 0,03	0,98 ± 0,04	0,97 ± 0,04	1,11 ± 0,05*
ТГ, ммоль/л	2,76 ± 0,19	2,74 ± 0,15	2,61 ± 0,16	2,17 ± 0,14*

Примітка: * — вірогідність відмінностей порівняно з початковим рівнем.

вміст тригліцеридів практично не змінився (до лікування — 2,76 ± 0,19 ммоль/л і після лікування — 2,74 ± 0,15 ммоль/л).

Концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності в сироватці пацієнтів, які отримували Сахніл, наприкінці терапії вірогідно збільшилася на 12,6 % (до лікування — 0,97 ± 0,04 ммоль/л і після лікування — 1,11 ± 0,05 ммоль/л, $p = 0,01$). У першій групі рівень холестерину ЛПВЩ не змінився (до лікування — 0,94 ± 0,03 ммоль/л і після лікування — 0,98 ± 0,04 ммоль/л).

Отже, терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл сприяє зниженню рівня загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ і приводить до підвищення вмісту холестерину ЛПВЩ.

Для оцінки переносимості й реєстрації побічних ефектів усі обстежені особи були забезпечені щоденником самоконтролю. У групі хворих, які отримували Сахніл, у процесі спостереження побічні ефекти не зареєстровані. Загалом всі пацієнти оцінили переносимість терапії із застосуванням дієтичної добавки Сахніл як добру.

Вірогідних змін з боку антропометричних показників у процесі спостереження не відзначалося.

Обговорення

Останніми десятиліттями все більше людей у своїх пошуках виходять за рамки загальноприйнятої медицини з намірами хоча б частково задовольнити свої потреби в медичній допомозі (у Великій Британії до 80 % пацієнтів віком за 60 років віддають перевагу лікам рослинного походження) [17]. При цьому акцент робиться на використанні зареєстрованих готових фітофармацевтичних препаратів, а не на самостійному приготуванні лікарських настоянок. Призначення фітопрепаратів не слід розглядати як альтернативу застосуванню інсуліну чи пероральних цукрознижувальних препаратів, але фітотерапія здатна дати суттєву підтримку стандартному способу лікування на всіх стадіях ЦД, а на ранніх етапах деколи спроможна на певний період замінити традиційне лікування й привести до ремісії ЦД [18].

Нами досліджено вплив Сахнілу в осіб з порушенням толерантності до глюкози упродовж трьох місяців. Загалом було проведено два візити: до лікування і через 3 місяці прийому фітокомплексу з аналізом лабораторних показників вуглеводного й ліпідного обміну

(рівень глікемії в процесі глюкозотолерантного тесту, глікований гемоглобін, ЗХС, холестерин ЛПНЩ, холестерин ЛПВЩ, ТГ) в осіб із ПТГ.

Через 12 тижнів вживання рослинного комплексу Сахніл у пацієнтів із ПТГ спостерігалось вірогідне зниження основних параметрів вуглеводного й ліпідного обміну.

Постпрандіальна гіперглікемія розглядається як більш важливий фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж глікемія натще. Встановлено, що постпрандіальна гіперглікемія супроводжується значним збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, що є початковою ознакою атеросклерозу. У низці досліджень наявність ізольованої гіперглікемії через 2 години після навантаження глюкозою ($\geq 11,1$ ммоль/л) при нормальній глікемії натще асоціювалася зі збільшенням удвічі ризику серцево-судинних ускладнень [19].

Постпрандіальна гіперглікемія викликає окиснювальний стрес, який супроводжується порушенням функції ендотелію і посиленням окисненням ЛПНЩ і безпосередньо сприяє розвитку атеросклерозу. Крім того, гіперглікемія спричиняє активацію факторів згортання й посилення адгезії, що призводить до наростання ендотеліальної дисфункції як початкового етапу атерогенезу [20, 21].

Отже, антигіперглікемічна терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл у добовій дозі 2 таблетки двічі на день привела до зниження й нормалізації параметрів вуглеводного обміну. Ці зміни мають статистично значущий характер порівняно як із початковим рівнем, так і з показниками першої (контрольної) групи.

Висновки

Через 12 тижнів в групі пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози, які отримували Сахніл, рівень глікемії натще знизився на 18,9 % і становив $5,62 \pm 0,09$ ммоль/л. Ці зміни статистично значущі як порівняно з початковим рівнем ($p = 0,02$), так і порівняно з контрольною групою ($p = 0,04$).

Терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл упродовж 12 тижнів привела до вірогідного зниження (на 20,8 %, $p = 0,001$) рівня глікемії через 2 години після навантаження, що становило $7,14 \pm 0,19$ ммоль/л.

Застосування дієтичної добавки Сахніл сприяло зниженню рівня загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ і привело до підвищення вмісту

холестерину ЛПВЩ в осіб з порушенням толерантності до глюкози.

Дієтична добавка Сахніл є ефективним засобом для лікування хворих з порушеною толерантністю до глюкози. Терапія із застосуванням дієтичної добавки Сахніл у добовій дозі 2 таблетки двічі на день приводить до зниження і нормалізації параметрів вуглеводного обміну. Ці зміни мають статистично значущий характер порівняно з початковим рівнем глікемії.

Сахніл добре переноситься хворими, не викликає побічних ефектів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Wang H., Li N., Chivese T., Werfalli M., Sun H., Yuen L., Hoegfeldt C.A. et al.; IDF Diabetes Atlas Committee Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. 183. 109050. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109050.
2. Liu J., Ren Z.H., Qiang H., Wu J., Shen M., Zhang L., Lyu J. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health.* 2020. 20(1). 1415. doi: 10.1186/s12889-020-09502-x. PMID: 32943028; PMCID: PMC7500018.
3. Galaviz K.I., Weber M.B., Straus A., Haw J.S., Narayan K.M.V., Ali M.K. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care.* 2018. 41(7). 1526-1534. doi: 10.2337/dc17-2222. PMID: 29934481; PMCID: PMC6463613.
4. Stuart R.M., Khan O., Abey Suriya R., Kryvchun T., Ly-sak V., Bredikhina A., Durdykulyeva N. et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.* 2020. 20(1). 409. doi: 10.1186/s12913-020-05261-y. PMID: 32393341; PMCID: PMC7212677.
5. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J. Diabetes.* 2015. 6(2). 296-303. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.296. PMID: 25789110; PMCID: PMC4360422.
6. Sam S., Edelstein S.L., Arslanian S.A., Barengolts E., Buchanan T.A., Caprio S., Ehrmann D.A. et al.; RISE Consortium; RISE Consortium Investigators. Baseline Predictors of Glycemic Worsening in Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes in the Restoring Insulin Secretion (RISE) Study. *Diabetes Care.* 2021. 44(9). 1938-1947. doi: 10.2337/dc21-0027.
7. Anderson J., Meneghini L., Hinnen D., Gill J., Coudert M., Evenou P., Munshi M. Target attainment in insulin-naïve patients at high risk for hypoglycemia: Results from ACHIEVE Control. *J. Diabetes Complications.* 2021. 35(4). 107831. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107831.
8. Tsuchida K., Mitsuma W., Sato Y., Ozaki K., Soda S., Hatada K., Tanaka K. et al. Impaired glucose tolerance and future cardiovascular risk after coronary revascularization: a 10-year follow-up report. *Acta Diabetol.* 2020. 57(2). 173-182. doi: 10.1007/s00592-019-01394-7.
9. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am. J. Cardiol.* 2011. 108 (3 Suppl.). 3B-24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013. PMID: 21802577.
10. Braga T., Kraemer-Aguiar L.G., Docherty N.G., Le Roux C.W. Treating prediabetes: why and how should we do it? *Minerva Med.* 2019. 110(1). 52-61. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05897-4.
11. Волишин О.І., Глубоченко О.В., Паньків І.В., Глубоченко В.Г., Малкович Н.М. Особливості фітотерапії цукрового діабету крізь призму коморбідності й профілактики ускладнень (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2019. 15(3). 258-267. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172113>
12. Governa P., Baini G., Borgonetti V., Cettolin G., Giachetti D., Magnano A.R., Miraldi E., Biagi M. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules.* 2018. 23(1). 105. doi: 10.3390/molecules23010105. PMID: 29300317; PMCID: PMC6017385.
13. Farzaei F., Morovati M.R., Farjadmand F., Farzaei M.H. A Mechanistic Review on Medicinal Plants Used for Diabetes Mellitus in Traditional Persian Medicine. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2017. 22(4). 944-955. doi: 10.1177/2156587216686461.
14. Di Fabio G., Romanucci V., Zarrelli M., Giordano M., Zarrelli A. C-4 gem-dimethylated oleanes of *Gymnema sylvestre* and their pharmacological activities. *Molecules.* 2013. 18(12). 14892-919. doi: 10.3390/molecules181214892. PMID: 24304585; PMCID: PMC6269971.
15. Joseph B., Jini D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2013. 3(2). 93-102. doi: 10.1016/S2222-1808(13)60052-3. PMCID: PMC4027280.
16. Singh J., Cumming E., Manoharan G., Kalasz H., Adeghate E. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *momordica charantia*: active constituents and modes of actions. *Open Med. Chem. J.* 2011. 5 (Suppl. 2). 70-7. doi: 10.2174/1874104501105010070.
17. Zahn R., Perry N., Perry E., Mukaetova-Ladinska E.B. Use of herbal medicines: Pilot survey of UK users' views. *Complement. Ther. Med.* 2019. 44. 83-90. doi: 10.1016/j.ctim.2019.02.007.
18. Ruiz-Noa Y., Ibarra-Reynoso L.D.R., Ruiz-Padilla A.J., Alonso-Castro A.J., Ramírez-Morales M.A., Zapata-Morales J.R., Orozco-Castellanos L.M., Solorio-Alvarado C.R., Lara-Morales A. Use of herbal medicine for diabetes mellitus in adults from the central-western region of Mexico. *Prim. Care Diabetes.* 2021. 15(6). 1095-1099. doi: 10.1016/j.pcd.2021.08.010.
19. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002. (129). 5-11. PMID: 12166607.
20. Ceriello A., Genovese S. Atherogenicity of postprandial hyperglycemia and lipotoxicity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016. 17(1). 111-6. doi: 10.1007/s11154-016-9341-8. PMID: 26880302.
21. Gothai S., Ganesan P., Park S.Y., Fakurazi S., Choi D.K., Arulselvan P. Natural Phyto-Bioactive Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes: Inflammation as a Target. *Nutrients.* 2016. 8(8). 461. doi: 10.3390/nu8080461. PMID: 27527213; PMCID: PMC4997374.

Отримано/Received 12.09.2022

Рецензовано/Revised 04.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 11.10.2022 ■

Information about author

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; contact phone: 380677926247; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Pankiv

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Correction of early disorders of carbohydrate metabolism: modern possibilities of phytotherapy

Abstract. Background. Phytotherapy is the method of choice in the treatment of the initial manifestations of type 2 diabetes mellitus (DM). In people with impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance (IGT), phytotherapy in combination with life-style correction can stop the further development of the disease. When a mild form of DM is detected, the timely administration of adequate phytotherapy ensures compensation of metabolic disorders and prevents the progression of the disease. In many countries, considerable experience has been accumulated on the successful treatment of DM using phytotherapy. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness and safety of the dietary supplement Sakhnil as an additional complex of biologically active substances of plant origin in patients with impaired carbohydrate metabolism. **Material and methods.** Fifty people with IGT were under observation. Patients of the first group (n = 20) with IGT followed the recommendations for lifestyle changes and physical activity. Patients of the second group (n = 30) with IGT received the dietary supplement Sakhnil. Sakhnil was prescribed 2 tablets twice a day 30 minutes before meals for three months. **Results.** In the first group, by the end of observation, the level of fasting blood glucose practically did not change and was 6.76 ± 0.11 mmol/l. After 12 weeks in the group of patients who

received Sakhnil, the level of fasting blood glucose significantly decreased by 18.9 % and amounted to 5.62 ± 0.09 mmol/l. By the end of treatment, a slight decrease in postprandial blood glucose was noted (p = 0.08). Therapy with the dietary supplement Sakhnil led to a significant decrease (by 20.8 %, p = 0.001) in the postprandial glycemia, which was 7.14 ± 0.19 mmol/l. When analyzing the indicators of lipid metabolism in the dynamics of observation and treatment, it was found that in the second group of patients who took Sakhnil, the concentration of total cholesterol decreased significantly, by 10.8 % (before treatment 6.09 ± 0.17 mmol/l, after treatment 5.43 ± 0.11 mmol/l; p = 0.03). In the first group, the level of total cholesterol did not change during the observation period (at the beginning 6.32 ± 0.19 mmol/l and after treatment 6.16 ± 0.21 mmol/l). **Conclusions.** The dietary supplement Sakhnil is an effective mean for the treatment of patients with impaired glucose tolerance. Therapy with the dietary supplement Sakhnil in a daily dose of 2 tablets twice a day leads to a decrease and normalization of parameters of carbohydrate metabolism. These changes are statistically significant compared to the initial level of glycemia. Sakhnil is well tolerated by patients, does not cause side effects.

Keywords: diabetes mellitus; impaired glucose tolerance; phytotherapy

УДК 618.2/3:618.177-071.1:577.161.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.7.2022.1213>

Бойчук А.В., Буднік Т.О.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Взаємозв'язок недостатності вітаміну D з інсулінорезистентністю під час вагітності

Резюме. Недостатність вітаміну D пов'язана з метаболічними ускладненнями під час вагітності, включно з інсулінорезистентністю. Фізіологічні процеси під час вагітності сприяють посиленню резистентності до інсуліну, що, у свою чергу, є основною ознакою гестаційного діабету. Наявні відомості про те, що надмірне збільшення маси тіла під час вагітності негативно впливає на концентрацію 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D). **Мета:** встановлення впливу недостатності й дефіциту вітаміну D під час вагітності на виникнення інсулінорезистентності в третьому триместрі на тлі надмірного збільшення маси тіла. **Матеріали та методи.** До проспективного дослідження включено 65 вагітних з терміном гестації до 20 тижнів (у середньому 17 тижнів). На початковому етапі було проведено анкетування (маса тіла до настання вагітності), клінічний огляд. Наступні обстеження проводили в другому (20 тижнів) і третьому (28 тижнів) триместрах вагітності. Приріст маси тіла під час вагітності розраховували як різницю у масі тіла (між третім і другим триместром), поділену на кількість тижнів вагітності в цьому інтервалі, дотримуючись рекомендацій Інституту медицини. Приріст гестаційної маси тіла класифікували як надмірний, враховуючи показники індексу маси тіла до вагітності. Прогнозування ймовірності виникнення інсулінорезистентності (за індексом НОМА-IR) здійснювали за динамікою збільшення маси тіла. **Результати.** Медіана 25(OH)D у другому і третьому триместрах вагітності становила 23 і 24 нг/мл відповідно. Недостатність вітаміну D (25(OH)D < 30 нг/мл) спостерігалася принаймні в одному з триместрів у 47 (72,3 %) вагітних, при цьому постійний характер недостатності вітаміну D відзначався у 36 (55,4 %) обстежених. Дефіцит вітаміну D був встановлений у 8 (12,3 %) вагітних у другому триместрі. У 34 (52,3 %) жінок спостерігалася надмірне збільшення маси тіла під час вагітності. Інсулінорезистентність визначена в 31 (47,7 %) вагітної в третьому триместрі. Медіана концентрації IPI та показника НОМА-IR була вищою серед жінок з недостатністю вітаміну D. **Висновок.** Недостатність вітаміну D пов'язана з інсулінорезистентністю в третьому триместрі вагітності, що залежить від надмірного гестаційного збільшення маси тіла.

Ключові слова: 25-гідроксивітамін D; гестаційне збільшення маси тіла; інсулінорезистентність; вагітність

Вступ

Недостатність і дефіцит вітаміну D пов'язані з метаболічними ускладненнями під час вагітності. Результати обсерваційних досліджень засвідчують, що концентрації 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) < 30 нг/мл пов'язані з вищим ризиком гестаційного діабету — на 49 % (співвідношення шансів (OR) 1,49; 95% довірчий інтервал (95% ДІ) 1,18–1,89) [1].

Оскільки фізіологічні процеси під час вагітності сприяють посиленню резистентності до інсуліну, що, у свою чергу, є основною ознакою гестаційного діабету [2], роль вітаміну D у секреції інсуліну та відповіді на нього [3] може становити особливий інтерес. Існують докази, які вказують на вищий ризик для немовлят, народжених зі збільшеною масою тіла, унаслідок поєднаного впливу дефіциту 25(OH)D у матері й наявності гестаційного діабету [4].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Буднік Тетяна Олександрівна, аспірант кафедри акушерства та гінекології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: budnik@tdmu.edu.ua

For correspondence: Budnik Tetiana, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: budnik@tdmu.edu.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Дефіцит і недостатність вітаміну D серед вагітних доволі поширені в багатьох регіонах світу [5]. При цьому слід підкреслити, що вищий індекс маси тіла (ІМТ) до вагітності й надмірне збільшення маси тіла впродовж вагітності можуть негативно впливати на вміст 25(ОН)D [6]. Це призводить до зниження плацентарного переходу вітаміну D до плода, а також погіршення біодоступності та його концентрації після народження [6].

У дослідженні S. Afzal і співавт. [7] підвищення ІМТ на 10 кг/м² було причинно пов'язаним зі зниженням 25(ОН)D на 11,1 нмоль/л (95% ДІ 2,6–19,6) і підвищенням в 19,4 раза ризиком виникнення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (95% ДІ 6,4–59,1). Крім того, встановлено, що близько 4 % впливу ІМТ на ризик виникнення ЦД 2-го типу може бути опосередковано нижчими концентраціями 25(ОН)D [8]. Підтримання адекватної відповіді на інсулін може бути корисним під час вагітності, щоб зменшити ризик несприятливих наслідків для матері й новонародженого і віддалених наслідків підвищеної секреції інсуліну [8].

Більшість досліджень зосереджено на впливі низьких концентрацій 25(ОН)D на виникнення гестаційного діабету [2]. У той же час недостатньо вивчений вплив вітаміну D на інсулінорезистентність з огляду на можливу його взаємодію зі збільшенням маси тіла під час вагітності.

Тому **метою** проведеного дослідження було встановлення впливу недостатності й дефіциту вітаміну D під час вагітності на виникнення інсулінорезистентності в третьому триместрі на тлі надмірного збільшення маси тіла.

Матеріали та методи

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України на базі пологового будинку з гінекологічним відділенням Тернопільської міської комунальної лікарні № 2. Дослідження виконувалися впродовж 2020–2022 рр. і є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних і жінок з обтяженим соматичним анамнезом» (номер держреєстрації 0121U108167).

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України засвідчено відповідність проведених досліджень морально-етичним нормам. При залученні пацієнток у групи досліджень було отримано інформовану згоду на включення в дослідження й проведення обстеження.

До проспективного дослідження включено 65 вагітних з терміном гестації до 20 тижнів (у середньому 17 тижнів). На початковому етапі було проведено анкетування (маса тіла до настання вагітності), клінічний огляд. Наступні обстеження проводили в другому (20 тижнів) і третьому (28 тижнів) триместрах

вагітності. Приріст маси тіла під час вагітності розраховували як різницю в масі тіла (між третім і другим триместром), поділену на кількість тижнів вагітності в цьому інтервалі, дотримуючись рекомендацій міжнародного Інституту медицини (Institute of Medicine) [9]. Приріст гестаційної маси тіла класифікували як надмірний, враховуючи показники ІМТ до вагітності [10].

Визначення рівня вітаміну 25(ОН)D проводили імуноферментним методом з використанням аналізатора Multiskan FC і тестового набору 25-OH Vitamin D ELISA (EUROIMMUN, Germany) у другому й третьому триместрах вагітності. Дослідження проводили в осінній і зимовий періоди року. Оцінка дефіциту й недостатності вітаміну D проводилася відповідно до рекомендацій Інституту медицини, Комітету ендокринологів (Endocrine Practice Guidelines Committee) зі створення настанов із клінічної практики [11] і методичних рекомендацій щодо лікування й профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи [12], за якими дефіцит вітаміну D у дітей і дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(ОН)D у сироватці крові (менше за 20,0 нг/мл).

Рівень глікемії та імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали в третьому триместрі вагітності. Ступінь інсулінорезистентності оцінювали за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), який обчислювали за формулою: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)}}{22,5}$. Наявність резистентності до інсуліну встановлювали за показником $\text{HOMA-IR} > 2,71$ [13].

Для проведення статистичного аналізу були відібрані вміст ІРІ (мОД/л) та індекс HOMA-IR у третьому триместрі вагітності. Як основний показник розглядали статус вітаміну D під час вагітності. Результати порівнювали за категоріями недостатності вітаміну D за допомогою тесту Крускала — Уолліса і хі-квадрату Пірсона або точного тесту Фішера. За допомогою моделі квантильної регресії [14] оцінювали зв'язок недостатності вітаміну D під час вагітності з медіаною концентрації інсуліну і HOMA-IR. Модель логістичної регресії використовували для встановлення появи інсулінорезистентності. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel і пакета статистичних програм Statistica v. 10.0, StatSoft, USA.

Результати

Характеристика обстежених 65 вагітних залежно від наявності інсулінорезистентності наведена в табл. 1.

Число попередніх вагітностей і пологів та ІМТ до вагітності були у вірогідному зв'язку з наявністю інсулінорезистентності.

Медіана 25(ОН)D у другому і третьому триместрах вагітності становила 23 і 24 нг/мл відповідно. Недостатність вітаміну D ($25(\text{ОН})\text{D} < 30$ нг/мл) спостерігалася принаймні в одному з триместрів у 47 (72,3 %) вагітних, при цьому постійний характер недостатності вітаміну D відзначався в 36 (55,4 %) обстежених. Де-

фіцит вітаміну D був установлений у 8 (12,3 %) вагітних у другому триместрі. Вагітних із вмістом 25(OH)D < 10 нг/мл не зареєстровано.

Як бачимо з даних табл. 2, у 34 (52,3 %) жінок спостерігалось надмірне збільшення маси тіла під час вагітності. Інсулінорезистентність визначена в 31 (47,7 %) вагітної в третьому триместрі. Медіана концентрації IPI та показника HOMA-IR була вищою серед жінок з недостатністю вітаміну D (табл. 2).

Порівняно з вагітними без надмірного гестаційного збільшення маси тіла в жінок зі значним збільшенням маси тіла спостерігалась вища медіана рівня IPI (14 мОД/л; IQR 8,18 vs 9 мОД/л; IQR 5, 14; $p < 0,001$) і вища медіана індексу HOMA-IR (2,3; IQR 1,6; 3,2 vs 1,9; IQR 1,3; 2,8; $p < 0,001$). При цьому вірогідно частіше відзначалась інсулінорезистентність у третьому триместрі вагітності.

При подальшому аналізі з поправкою на термін вагітності нами встановлено, що дефіцит вітаміну D був пов'язаний зі збільшенням концентрації інсуліну ($p = 0,04$). Відношення шансів стосовно виникнення інсулінорезистентності у вагітних при недостатності вітаміну D у другому і третьому триместрах становило 1,87 (95% ДІ 1,09–3,35) порівняно з жінками, які мали достатнє забезпечення вітаміном D.

Взаємозв'язок між недостатністю вітаміну D і появою резистентності до інсуліну був вірогідним відповідно до надмірного збільшення маси тіла під час вагітності ($p = 0,034$). При цьому вищий шанс появи інсулінорезистентності спостерігався на тлі недостатності й дефіциту вітаміну D.

Серед вагітних без надмірного збільшення маси тіла прогнозована ймовірність виникнення резистентності до інсуліну зростає відповідно до наявності недостат-

Таблиця 1. Частота інсулінорезистентності в обстежених вагітних (n = 65)

Показники	n (%)	Інсулінорезистентність (n = 31)	
		n (%)	p
Вік			0,396
19–30 років	47 (72,3)	23 (74,2)	
> 30 років	18 (27,7)	8 (25,8)	
Число попередніх вагітностей			0,002
0	37 (56,9)	17 (54,8)	
1	21 (32,3)	9 (29,1)	
≥ 2	7 (10,8)	5 (16,1)	
ІМТ до вагітності, кг/м²			< 0,001
< 18,5	2 (3,1)	1 (3,2)	
≥ 18,5–24,9	31 (47,7)	3 (9,7)	
≥ 25,0–29,9	26 (40,0)	21 (67,7)	
≥ 30,0	6 (9,2)	6 (19,4)	

Примітка: * — p-значення розраховані за допомогою хі-квадрату Пірсона або точного тесту Фішера.

Таблиця 2. Розподіл параметрів маси тіла й інсулінорезистентності відповідно до наявності недостатності вітаміну D під час вагітності

Показники	n = 65	Недостатність вітаміну D під час вагітності (n = 47)	p
ІМТ до вагітності, кг/м ² , медіана (IQR)	24,0 (20,7; 24,9)	23,5 (20,2; 25,7)	0,04
Ожиріння до вагітності, n (%)	6 (9,2)	4 (8,5)	0,60
Надмірне збільшення маси тіла під час вагітності, n (%)	34 (52,3)	29 (61,7)	0,145
Глікемія, ммоль/л, медіана (IQR)	4,2 (3,9; 4,8)	4,2 (3,9; 4,8)	0,732
IPI, мОД/л, медіана (IQR)	11 (8; 17)	14 (7; 18)	0,015
HOMA-IR, медіана (IQR)	1,9 (1,4; 2,8)	2,1 (1,4; 3,2)	0,011
Інсулінорезистентність, n (%)	31 (47,7)	28 (59,6)	0,137

Примітка: p-значення розраховані за допомогою тесту Крускала — Уолліса для безперервних змінних і хі-квадрата Пірсона або точного тесту Фішера для категоричних змінних; IQR — інтерквартильний діапазон.

ності вітаміну D. У вагітних з достатнім забезпеченням вітаміном D імовірність виникнення інсулінорезистентності становила 0,138 (95% ДІ 0,042–0,223) на відміну від аналогічного показника 0,347 (95% ДІ 0,228–0,461) серед жінок з недостатністю й дефіцитом вітаміну D.

Обговорення

У проведеному нами проспективному дослідженні встановлено, що недостатність і дефіцит вітаміну D під час вагітності асоціювалися з вищим вмістом ІРІ та призвели до збільшення ризику виникнення резистентності до інсуліну в третьому триместрі. На такий взаємозв'язок істотно впливає надмірне гестаційне збільшення маси тіла, тому роль статусу вітаміну D щодо інсулінорезистентності можна встановити лише серед вагітних без надмірного збільшення маси тіла упродовж подальшого спостереження.

На сьогодні проведено багато досліджень потенційного впливу статусу вітаміну D на метаболічні параметри [15]. Подібно до отриманих нами даних результати Національного дослідження здоров'я і харчування США (US National Health and Nutrition Examination Survey) показали, що вищий квартиль стандартизованих концентрацій 25(ОН)D ($\geq 74,3$ нмоль/л) був пов'язаний з нижчою на третину поширеністю інсулінорезистентності відповідно до індексу НОМА-ІР (95% ДІ 0,59–0,84) [16].

Отримані нами результати вказують на зв'язок нижчого вмісту 25(ОН)D з наявністю резистентності до інсуліну під час вагітності й узгоджуються з даними досліджень, проведених у Канаді [17] і Китаї [18]. Відповідно до останнього найвагомішим є вплив дефіциту вітаміну D на ймовірність виникнення гестаційного діабету, встановленого за допомогою глюкозолерантного тесту між 24-м і 28-м тижнями вагітності. Особливо це стосується жінок із надмірною масою тіла й ожирінням до настання вагітності [18]. При цьому в одному дослідженні за участю 181 вагітної жінки не було встановлено вірогідного зв'язку між недостатністю вітаміну D і показником НОМА-ІР [19]. Нещодавній метааналіз (за участю 446 учасників із чотирьох досліджень) вказує, що додаткове надходження вітаміну D може запобігти виникненню гестаційного цукрового діабету: відносний ризик становить 0,51; 95% ДІ 0,27–0,97) [31].

Тому ми повністю підтримуємо стратегії, спрямовані на досягнення й підтримку адекватного статусу вітаміну D під час вагітності. Проведене нами дослідження підтверджує важливість надмірного гестаційного збільшення маси тіла з огляду на його вагоме значення щодо зв'язку між недостатністю вітаміну D та інсулінорезистентністю незалежно від ІМТ до вагітності. Отримані дані підкреслюють складну взаємодію між надмірним гестаційним збільшенням маси тіла і концентрацією 25(ОН)D. Для вагітних без надмірного збільшення маси тіла встановлено значно вищу ймовірність виникнення інсулінорезистентності в третьому триместрі за умов недостатності й дефіциту вітаміну D порівняно з жінками з адекватним вмістом 25(ОН)D. Крім того,

цей результат означає, що позитивний ефект підтримки нормального забезпечення вітаміном D упродовж усієї вагітності сприяє зниженню інсулінорезистентності й запобігає надмірному збільшенню гестаційної маси. З іншого боку, надмірне збільшення маси тіла може призвести до недостатності і дефіциту вітаміну D під час вагітності [21].

Це узгоджується з аналізом причинно-наслідкового зв'язку між ожирінням і статусом вітаміну D, проведеним у дослідженні 21 когорти осіб, у яких величина ІМТ перебувала в негативній кореляції з концентраціями 25(ОН)D (0,06 %; 95% ДІ 0,10–0,02) [22]. Враховуючи, що вплив більш високого показника ІМТ на інсулінорезистентність і ЦД 2-го типу також добре вивчений [7], слід звернути увагу на тенденції ІМТ до вагітності й надмірне збільшення гестаційної маси тіла.

Метааналіз 63 досліджень, опублікованих з 2009 до 2017 р. (загальний розмір вибірки понад 1,4 млн жінок з 29 країн), показав, що частота надмірної маси тіла й ожиріння в жінок до настання вагітності сягала 23,0 % (95% ДІ 22,3–23,7) і 16,3 % (95% ДІ 15,4–17,3) відповідно. Надмірне гестаційне збільшення маси тіла відзначалося у 27,8 % (95% ДІ 26,5–29,1) вагітних [23].

Отже, достатній рівень вітаміну D слід розглядати як визначальний показник для запобігання інсулінорезистентності на тлі дотримання рекомендацій стосовно здорового способу життя.

Проведене нами дослідження є одним з перших в Україні, у якому вивчався ризик виникнення резистентності до інсуліну в третьому триместрі вагітності на тлі надмірного гестаційного збільшення маси тіла й недостатності вітаміну D.

Висновки

Медіана 25(ОН)D у другому і третьому триместрах вагітності становила 23 і 24 нг/мл відповідно. Недостатність вітаміну D (25(ОН)D < 30 нг/мл) спостерігалася принаймні в одному з триместрів у 47 (72,3 %) вагітних, при цьому постійний характер недостатності вітаміну D відзначався в 36 (55,4 %) обстежених. Дефіцит вітаміну D був встановлений у 8 (12,3 %) вагітних у другому триместрі.

У 34 (52,3 %) жінок спостерігалася надмірне збільшення маси тіла під час вагітності. Інсулінорезистентність визначена в 31 (47,7 %) вагітної у третьому триместрі. Медіана концентрації ІРІ та показника НОМА-ІР була вищою серед жінок з недостатністю вітаміну D.

Порівняно з вагітними без надмірного гестаційного збільшення маси тіла в жінок зі значним збільшенням маси тіла спостерігалася вища медіана рівня ІРІ (14 МОД/л; IQR 8,18 vs 9 МОД/л; IQR 5, 14; $p < 0,001$) і вища медіана індексу НОМА-ІР (2,3; IQR 1,6; 3,2 vs 1,9; IQR 1,3; 2,8, $p < 0,001$). При цьому вірогідно частіше відзначалася інсулінорезистентність у третьому триместрі вагітності.

Встановлено взаємозв'язок між недостатністю вітаміну D і появою резистентності до інсуліну на тлі надмірного збільшення маси тіла під час вагітності ($p = 0,034$). При цьому вищий шанс появи інсуліноре-

зистентності спостерігався на тлі недостатності й дефіциту вітаміну D.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Бойчук А.В. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту статті; Буднік Т.О. — залучення пацієнток у дослідження, пошук та аналіз літератури, створення електронної бази даних, обстеження, обробка клінічних даних, статистична обробка матеріалу, написання тексту.

Список літератури

1. Aghajafari F., Nagulesapillai T., Ronksley P.E., Tough S.C., O'Beirne M., Rabi D.M. et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013. 346. f1169. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1169>.
2. Agha-Jaffar R., Oliver N., Johnston D., Robinson S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 12. 533e46. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.88>.
3. Rasouli N., Brodsky I.G., Chatterjee R., Kim S.H., Pratlery R.E., Staten M.A., Pittas A.G.; D2d Research Group. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. 107(1). 230-240. doi: 10.1210/clinem/dgab649. PMID: 34473295; PMCID: PMC8684490.
4. Liu Z., Meng T., Liu J., Xu X., Luo S., Jin C. et al. The individual and joint effects of maternal 25(OH)D deficiency and gestational diabetes on infant birth size. *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.* 2020. 30(12). 2398e405. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.07.046>.
5. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C.A., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status — a systematic review. *Matern. Child Nutr.* 2016. 12. 647e68. <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>.
6. Pena H.R., de Lima M.C., Brandt K.G., de Antunes M.M., da Silva G.A. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. 15. 112. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0547-7>.
7. Afzal S., Brøndum-Jacobsen P., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. 2. 298e306. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70200-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70200-6).
8. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., Verhaeghe J., Vandeginste S., Verlaenen H. et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia.* 2019. 62. 2118e28. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>.
9. Rasmussen K.M., Catalano P.M., Yaktine A.L. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009. 21(6). 521-6. doi: 10.1097/GCO.0b013e328332d24e. PMID: 19809317; PMCID: PMC2847829.
10. McDowell M., Cain M.A., Brumley J. Excessive Gestational Weight Gain. *J. Midwifery Womens Health.* 2019. 64(1). 46-54. doi: 10.1111/jmwh.12927.
11. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(4). 1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
12. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., Belaya Z., Diacanu C.C., Mokhort T., Zherdova N. et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022. 14(7). 1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.
13. Simonson G.D., Kendall D.M. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron. Artery Dis.* 2005. 16(8). 465-72. doi: 10.1097/00019501-200512000-00002. PMID: 16319655.
14. Farcomeni A., Geraci M. Multistate quantile regression models. *Stat. Med.* 2020. 39(1). 45-56. doi: 10.1002/sim.8393.
15. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451. PMID: 30582861.
16. Al-Khalidi B., Kimball S.M., Rotondi M.A., Ardern C.I. Standardized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are inversely associated with cardiometabolic disease in U.S. adults: a cross-sectional analysis of NHANES, 2001–2010. *Nutr. J.* 2017. 16. 16. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0237-6>.
17. Lacroix M., Battista M.C., Doyon M., Houde G., Ménard J., Ardilouze J.L. et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014. 51. 609e16. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0564-4>.
18. Shao B., Mo M., Xin X., Jiang W., Wu J., Huang M. et al. The interaction between prepregnancy BMI and gestational vitamin D deficiency on the risk of gestational diabetes mellitus subtypes with elevated fasting blood glucose. *Clin. Nutr.* 2020. 39. 2265e73. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.015>.
19. Benaïm C., Cocate P.G., de Barros E.G., Alves-Santos N.H., Figueiredo A.C.C., Franco-Sena A.B. et al. Longitudinal association of 25-hydroxyvitamin D with adipokines and markers of glucose metabolism among Brazilian pregnant women. *Br. J. Nutr.* 2019. 121. 42e54. <https://doi.org/10.1017/S0007114518003057>.
20. Palacios C., Kostuik L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. 7. CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>.
21. Migliaccio S., Di Nisio A., Mele C., Scappaticcio L., Savastano S., Colao A. Obesity programs of nutrition, education, research and assessment (OPERA) group. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int. J. Obes. Suppl.* 2019. 9. 20e31. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0010-8>.
22. Vimalaswaran K.S., Berry D.J., Lu C., Tikkanen E., Pilz S., Hiraki L.T. et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013. 10. e1001383. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>.
23. Martínez-Hortelano J.A., Cavero-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Garrido-Miguel M., Soriano-Cano A., Martínez-Vizcaino V. Monitoring gestational weight gain and prepregnancy BMI using the 2009 IOM guidelines in the global population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. 20. 649. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03335-7>.

Отримано/Received 25.08.2022

Рецензовано/Revised 29.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.10.2022 ■

Information about authors

Boyчук Alla, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Budnik Tetiana, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: budnik@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8233-6904>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. A.V. Boychuk — concept and design of the study, editing the text of the article; T.O. Budnik — patient recruitment, search and analysis of literature, creation of an electronic database, examination, processing of clinical data, statistical processing of material, writing the text.

A.V. Boychuk, T.O. Budnik

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The relationship between vitamin D deficiency and insulin resistance during pregnancy

Abstract. Background. Vitamin D insufficiency is associated with metabolic complications during pregnancy, including insulin resistance. Physiological processes during pregnancy contribute to increased insulin resistance, which, in turn, is the main symptom of gestational diabetes. There is evidence that excessive weight gain during pregnancy negatively affects the concentration of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). The aim of the study was to determine the effect of vitamin D insufficiency and deficiency during pregnancy on the occurrence of insulin resistance in the third trimester against the background of excessive weight gain. **Materials and methods.** The prospective study included 65 pregnant women with a gestation period of up to 20 weeks (on average 17 weeks). At the initial stage, a survey (body weight before pregnancy), and a clinical examination were conducted. Subsequent examinations were carried out in the second (20 weeks) and third (28 weeks) trimesters. Weight gain during pregnancy was calculated as the difference in body weight (between the third and second trimester) divided by the number of gestational weeks in that interval, following the Institute of Medicine guidelines. Gestational weight gain was clas-

sified as excessive, taking into account pre-pregnancy body mass index. Predicting the probability of insulin resistance (according to the HOMA-IR) was assessed by the dynamics of body weight gain. **Results.** Median 25(OH)D in the second and third trimesters of pregnancy was 23 and 24 ng/ml, respectively. Vitamin D insufficiency (25(OH)D < 30 ng/ml) was observed in at least one of the trimesters in 47 (72.3 %) pregnant women, while the permanent nature of vitamin D insufficiency was noted in 36 (55.4 %) cases. Vitamin D deficiency was established in 8 (12.3 %) pregnant women in the second trimester. Excessive weight gain during pregnancy was observed in 34 (52.3 %) women. Insulin resistance was determined in 31 (47.7 %) pregnant women in the third trimester. The median of immunoreactive insulin concentration and HOMA-IR was higher among women with vitamin D deficiency. **Conclusion.** Vitamin D insufficiency is associated with insulin resistance in the third trimester of pregnancy, which depends on excessive gestational weight gain.

Keywords: 25-hydroxyvitamin D; gestational weight gain; insulin resistance; pregnancy

ПРОПЕС[®]

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипичних клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС[®] – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипичних клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



УДК 616.12-008.331.1

Соколова Л.К., Пушкар'єв В.М., Тронько М.Д.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Лікування гіперліпідемії та інших метаболічних порушень біоактивними препаратами червоного ферментованого рису

Резюме. Червоний дріжджовий, або ферментований, рис (RYR) виготовляється шляхом ферментації пропареного рису (*Oryza sativa*) істивним грибом (*Monascus purpureus* та ін.). До складу RYR входять різні хімічні компоненти, що включають монаколіни, пігменти, органічні кислоти, амінокислоти, стерини, похідні декаліну, флавоноїди, лігнани, кумарин, терпеноїди та інші. Крім того, з RYR були виділені полісахариди й монаскан. Монаколіни й пігменти є найбільш поширеними й біологічно активними складовими RYR. RYR демонструє широкий спектр біологічних властивостей, що включають гіполіпідемічні, антиатеросклеротичні, антидіабетичні, антиадипогенні, гепатопротекторні, імуномодуючі, протизапальні, антигіпертензивні, протиракові, нейроцитопротекторні й антиостеопоротичні ефекти. Серед них гіполіпідемічна й антиатеросклеротична активність є найбільш вираженою. У результаті численних аналізів були зроблені надійні висновки про те, що препарати RYR впливають на фактори ризику метаболічного синдрому (МС). Докази свідчать, що препарати RYR суттєво знижують частоту смерті й серцево-судинних подій при МС, покращують рівень глюкози в крові, ліпідний профіль і артеріальний тиск. Отже, препарати RYR можуть бути ефективним засобом лікування — зменшують фактори ризику МС і запобігають прогресуванню серцево-судинних захворювань. Завдяки складній системі компонентів RYR, які взаємодіють між собою і підсилюють один одного, препарати RYR більш ефективні, ніж комерційні статини, рідко викликають нетолерантність у пацієнтів і рідше призводять до діабету. Ще більш перспективним є використання сумішей ліпідознижуючих препаратів, таких як бергамот, артишок, берберин тощо. Хоча хронічне застосування монаколінів може спричинити легкі побічні ефекти, вони зазвичай безпечні й добре переносяться.

Ключові слова: червоний дріжджовий (ферментований) рис; статини; дисліпідемія; метаболічний синдром; діабет; атеросклероз

Червоний дріжджовий, або ферментований, рис (RYR) виготовляється шляхом ферментації пропареного рису (*Oryza sativa*) істивним грибом (*Monascus purpureus* Went, *M.pilosus*, *M.floridanus*, *M.ruber* і нещодавно — *Pleurotus ostreatus*). Типове червоне забарвлення зумовлене наявністю пігментів, утворених вторинним бродінням [1–5]. Червоний дріжджовий рис містить від 25 до 73 % цукрів (зокрема, крохмалю), від 14 до 31 % білків, від 2 до 7 % води, від 1 до 5 % жирних кислот, стерини, ізофлавоноїди, пігменти, такі як рубропунктаміни і монаскорубраміни, і полікетиди. У процесі бродіння дріжджів і рису утворюється комплекс ре-

човин — монаколіни (МК), які мають гіполіпідемічні властивості. Концентрація МК у найбільш часто використовуваних нутрицевтиках RYR зазвичай досягає 1,9 %. На основі використовуваного штаму дріжджів і умов бродіння було ідентифіковано кілька типів МК. Одним із цих підтипів є монаколін К, який структурно ідентичний ловастатину і вживається як альтернатива статинам [5, 6]. У Східній Азії RYR є широко використовуваною харчовою добавкою. Він також використовується для виробництва алкогольних напоїв і ферментованих продуктів у Китаї, Кореї та Японії. У рамках азіатської дієти RYR використовується як

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Пушкар'єв Володимир Михайлович, доктор біологічних наук, головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com

For correspondence: Volodymyr Pushkarev, BD, Chief Research Fellow at the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

харчова добавка для покращання кольору м'яса, риби, якості яєць і продуктів із сої. Його також визнають природним засобом для омолодження організму, сприяння кровообігу й відновлення балансу шлунка [7, 8]. Крім того, RYR також вважається здоровою їжею. Згідно зі статистичними даними, у Китаї існує понад 100 видів здорової їжі, що містить червоний дріжджовий рис [7]. Сучасні фармакологічні дослідження довели, що RYR здійснює захисну дію щодо печінки, підшлункової залози, кровоносних судин та інших органів. Основними інгредієнтами RYR є пігменти і монаколіни [9], а монаколін К, основний компонент монаколінів, використовується як гіполіпідемічний агент [10]. У дослідженні *in vivo* було показано, що з RYR були виділені некрохмальні полісахариди 3,49 кДа і він здійснює протективний вплив на шлунково-кишковий тракт [4]. Більшість сучасних досліджень RYR зосереджено на малих молекулярних речовинах, таких як статини й пігменти; однак було доведено, що олігосахариди, екстраговані з лікувальної їжі, мають багато корисних ефектів, що дає більше доказів для подальшого вивчення і застосування цих речовин.

Зараз RYR наявний на ринку у двох формах. Звичайний RYR використовується як джерело природних пігментів для фарбування в харчовій і текстильній промисловості. Умови бродіння звичайного RYR відносно швидкі й прості. Якість RYR оцінюють за кольором. Інший тип називається функціональним RYR, який має ліпідознижуючий ефект. Умови бродіння функціонального RYR необхідно оптимізувати науково, у тому числі шляхом скринінгу штамів *Monascus* і визначення оптимальних умов бродіння (температура, вміст вологи, час тощо). Якість функціонального RYR оцінюють за вмістом монаколіну К, який є одним із вторинних метаболітів *Monascus*. Завдяки добре відомій гіполіпідемічній ефективності функціонального RYR на ринку є багато запатентованих китайських ліків, що містять функціональний RYR для зниження вмісту ліпідів в крові, таких як Zhibituo, Xuezhikang і Lezhiping [5, 11, 12].

Хімічний склад

До складу RYR входять різні хімічні компоненти, що включають монаколіни, пігменти, органічні кислоти, амінокислоти, стерини, похідні декаліну, флавоноїди, лігнани, кумарин, терпеноїди та інші. Крім того, з RYR були виділені полісахариди, такі як EPS-1, EPS-2, EPS-3, EPS-4, EPS-5, MPS-1, MPS-2, MPS-3 і монаскан. Монаколіни й пігменти є найбільш поширеними й біологічно активними складовими RYR. Серед них монаколіни (наприклад, монаколін К, також відомий як ловастатин) і пігменти (наприклад, монасцин, рубропунктатин і рубропунктамін) були ретельно досліджені та вважаються потенційно корисними [7].

Монаколіни. Монаколіни є одними зосновних діючих інгредієнтів RYR. Загалом із RYR було виділено 23 монаколіни: МК1, МК L2, МК Q3, МК R4, МК S5, мегідромонаколін J6, дегідромонаколін K7, дегідромонаколін L8, дегідромонаколін N9, дигідромонаколін K10, дигід-

ромонаколін L11, дигідромонаколін-MV12, дегідромонаколін-MV2, етиловий ефір МК14, метиловий ефір у формі гідроксильної кислоти МК15, метиловий ефір гідроксикислотної форми МК L, α,β -дегідромонаколін S17, α,β -гідромонаколін Q18, 3α -гідрокси-3,5-дигідромонаколін L19, 3β -гідрокси-3,5-дигідромонаколін L20, α,β -дегідродигідромонаколін K21, α,β -дегідродигідромонаколін L22 і (1S,2S,4aR,6S,8-S,8aS,3'S,5'R,2''S)-метил 1,2,4a,5,6,7,8,8a-октагідро-3',5'-дигідрокси-2,6-диметил-8-[(2-метил-1-оксобутил)окси]-1-нафталінгептаноат [7, 13]. Було показано, що монаколіни, особливо монаколіни, отримані з RYR, мають чудові гіполіпідемічні ефекти, а також антиостеопоротичну дію і протидію втомлюваності [7]. Хімічні структури цих монаколінів показано на рис. 1 і 2.

Пігменти. Пігменти також є важливими активними сполуками, знайденими в RYR. Двадцять п'ять пігментів було виділено з RYR: рубропунктамін, рубропунктатин, монаскорубрамін, монаскорубрин, монасцин, анкафлавін, ксантомоназини, монанкарин, монасфлуори, монапурони, монаскопиридини, монапурфлуори, 4-[2,4-дигідрокси-6-(3-гідроксибутанетіоїлокси)-3-метилфеніл]-3,4-дигідрокси-3,6-диметилгептанова кислота, 9-гексанойл-3-(2-гідроксипропіл)-6a-метил-9,9a-дигідро-6H-фуран[2,3-h]ізохромен-6,8(6aH)-діон і монапілосусафілон. Пігменти, отримані з RYR, характеризуються гіполіпідемічним ефектом [14], а також дією проти раку [15], втоми й запальних процесів. Крім того, пігменти RYR використовують для забарвлення йогурту в червоний колір [7].

Органічні кислоти та амінокислоти. Сім органічних кислот: лінолеву кислоту, α -ліноленову кислоту [16], цитринін, 1-гептадеканкарбовову кислоту, 1-пентадеканкарбовову кислоту, 2-гідроксіоктадеканову кислоту і 5-(2'-гідрокси-6'-метилфеніл)-3-метилфуран-2-карбовову кислоту, а також (+)-монаскумову і (-)-монаскумову кислоту і дві амінокислоти було виділено з RYR. Цитринін, отриманий з RYR, у високих концентраціях може мати летальний вплив на нирки, він також може діяти як тератоген (шкідливий для ембріона або плода) і генотоксин у культивованих лімфоцитах людини [17]. Крім того, було показано, що дві амінокислоти мають сильний інгібуючий вплив на активацію раннього антигену вірусу Епштейна — Барр [7].

Стероли. Дев'ять стеролів: ергостерин, стигмастерол, β -ситостерин, 3β -гідроксистигмаст-5-ен-7-он, 3β -гідроксистигмаст-5,22-діен-7-он, 6β -гідроксистигмаст-4-ен-3-он, 6β -гідроксистигмаст-4,22-діен-3-он, даукостерол і β -ситостерилпальмітат були виділені з RYR [18]. Серед них стигмастерол має гіполіпідемічний ефект [7].

Похідні декаліну. Сім похідних, у тому числі монаскузові кислоти A-E, монаскузинова кислота A і гептакетид, були виділені з RYR [13]. Ці похідні декаліну можуть пригнічувати проліферацію T-клітин людини залежно від дози в межах від 10 до 100 мкмоль/л [7].

Флавоноїди, лігнани, кумарин і терпеноїди. Два флавоноїди, у тому числі дайдезін і геністеїн, два лігнани — 5,5'-диметоксиларицирезинол і ларицирезинол, один

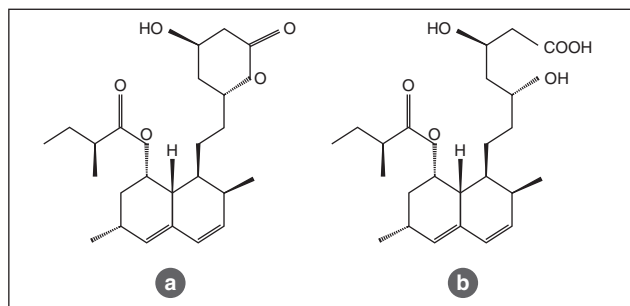


Рисунок 1. Дві хімічні структури функціонального RYR: а) лактонна форма; б) кислотна форма

кумарин (скополетин) [18], а також п'ять терпеноїдів, а саме 3-епі-бетулінова кислота, ацетат 3-епі-бетулінова кислота, фриделан-3-он, α -кадиол і антикопалол, були виділені з RYR. На даний момент фармакологічна активність цих сполук досліджується.

Полісахариди. Дев'ять полісахаридів були виділені з RYR: EPS-1–5, MPS-1–3 і монаскан. Усі ці полісахариди складаються з манози, глюкози й галактози. EPS-1–5 складаються з манози, глюкози й галактози в молярному співвідношенні 0,364 : 0,415 : 0,221, тоді як MPS-1–3 складаються з манози, глюкози й галактози в молярному співвідношенні 0,500 : 0,318 : 0,192. Монакан, однорідний полісахарид з молекулярною масою ~400 кДа, складається з манози, глюкози й галактози в молярному співвідношенні 1 : 2 : 4. Крім того, є дані, що полісахариди, отримані з RYR, мають протиракову й імунomodulatory дію [7].

Інші складові. З RYR були виділені ще дев'ять сполук: пероксимонаскуспірон, α -токоспіро А, спатуленол, монаскодилон, монаскустин [19], N-цис-ферулоїлметокситирамін [18], монаспурпурон, п-нітрофенол і 1-дотріактанол.

Фізичні та хімічні властивості монаколіну К

Монаколін К є першим ліпідознижуючим компонентом, виділеним з *Monascus purpureus*. МК має вигляд безбарвних кристалів, він розчинний у метанолі, етанолі, ацетоні, хлороформі й бензолі, але нерозчинний у н-гексані чи петролейному ефірі. Температура

кипіння становить 157–159 °С, а значення $[\alpha]_{25D}$ у метанолі становить 307,6 °С. Молекулярна формула — $C_{24}H_{36}O_5$ (Mw 404), а співвідношення С : Н : О становить 71,31 : 8,91 : 19,78, отримане за допомогою елементного аналізу і мас-спектроскопії високої роздільної здатності. Значення Rf у тонкошаровій хроматографії становить 0,47 у дихлорметані : ацетоні (4 : 1, об/об). Ультрафіолетовий спектр (метанол) показав максимуми при 229, 237 і 246 нм. Інфрачервоний спектр (KBr) показав смуги поглинання при 3550, 2970, 1696 і 1220 cm^{-1} . Спектр ^{13}C -ЯМР (CD3OD) вказав на присутність двох карбонільних атомів ефіру, чотирьох атомів метилу й атомів метилену й метину. Піки мас-спектра (m/e) знаходяться при 404 (M+), 302 (M – 102), 284 (M – 120) і 224 (M – 180), а в мас-спектрі монаколіну К спостерігаються помітні піки на 198 (M – 206), 172 (M – 232), 159 (M – 245) і 157 (M – 247) [11]. Є дві хімічні структури функціонального RYR — кислотна й лактонна форми монаколіну К (рис. 1).

Монаколіни інгібують ГМГ-КоА (3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А-редуктазу), яка бере участь в утворенні мевалонової кислоти, — реакція, що обмежує швидкість синтезу холестерину (ХС) та інших ізопреноїдів. Цей фермент є мішенню ліків, що знижують рівень холестерину (статинів). ГМГ-КоА-редуктаза закріплена в мембранах ендоплазматичного ретикулулу й має сім (за деякими даними — вісім) трансмембранних доменів. Активний центр розташовується на довгому С-кінцевому домені з боку цитозоля. Механізм зниження рівня ліпідів монаколіном К показано на рис. 2. Крім зниження синтезу холестерину в клітині, він стимулює кількість і активність рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітинної мембрани й виводить холестерин із сироватки крові. RYR також може пригнічувати всмоктування холестерину, а активним інгредієнтом можуть бути стероли [20]. Під час лікування середній рівень загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці знижується, а рівень ліпопротеїнів низької щільності («погані» ліпопротеїни) значно знижується, але рівень ліпопротеїну високої щільності (ЛПВЩ, «добрі» ліпопротеїни) не змінюється або навіть зростає. Ефективною є кислотна форма, оскільки її структура подібна

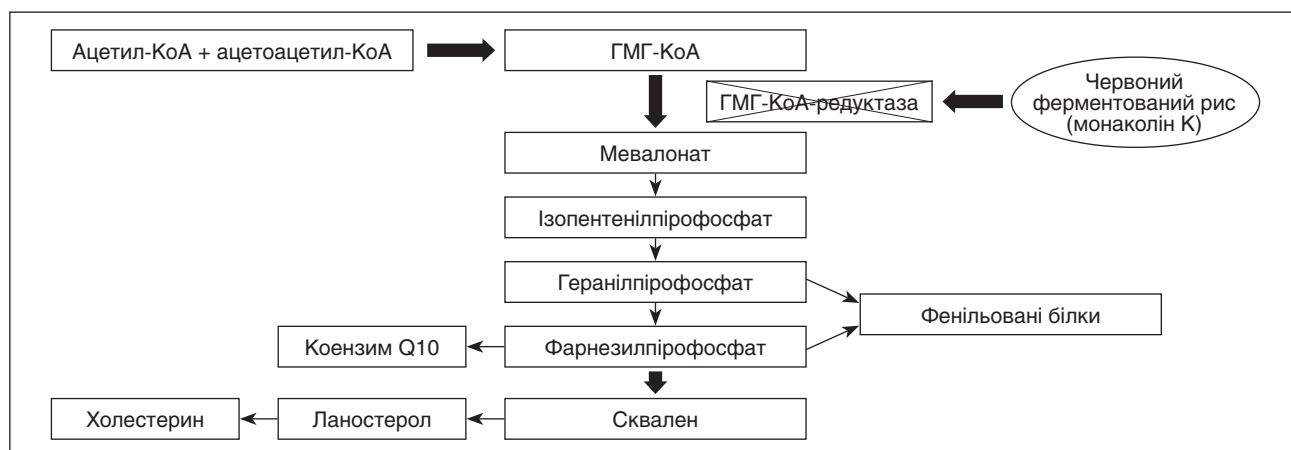


Рисунок 2. Механізм зниження рівня ліпідів монаколіном К

до структури ГМГ-КоА (рис. 1) і може безпосередньо інгібувати синтез холестерину. Лактонова форма повинна бути гідролізована в кислотну структуру під дією гідроксилестерази в організмі [11].

Біосинтез і джерела монаколіну К

Шляхи біосинтезу монаколіну К, який генерується *Monascus purpureus*, досліджені недостатньо. Припускають, що цей шлях може бути подібним до синтезу монаколіну К у *Aspergillus terreus*, який виглядає наступним чином: 1) ловастатин нонакетидсинтаза (LNKS) каталізує синтез однієї молекули малоніл-КоА в реакції конденсації з дев'ятьма молекулами ацетил-КоА, утворюючи дигідромонаколін L (нонакетидна сполука), який є основною структурою монаколіну К, потім він утворює монаколін L шляхом окиснення, дегідратації та інших етапів, і, нарешті, монаколін J утворюється за допомогою однієї оксигеназної реакції каталітичного гідроксилювання; 2) ловастатин дикетидсинтаза (LDKS) каталізує конденсацію однієї молекули малоніл-КоА з двома молекулами ацетил-КоА з утворенням метилбутирил-КоА; 3) під дією трансестерази метилбутирил-КоА з'єднується з монаколіном J ефірним зв'язком, завершуючи синтез монаколіну К [11].

Комерційний ловастатин (за рішенням FDA (Управління з контролю за продуктами й ліками)) з'явився на фармацевтичному ринку як гіполіпідемічний препарат у 1986 році. Ловастатин одержують за допомогою двох способів синтезу. Перший полягає в тому, що використовується глибинне бродіння *Monascus purpureus* і *Aspergillus terreus*, додавання джерел вуглецю й азоту (таких як глюкоза, вівсяне борошно) до середовища після відповідної ферментації, а потім отримання ловастатину шляхом сепарації та очищення. Другий — це хімічний синтез, який замінює декалінове кільце грибних сполук на ароматичне кільце. Ранні дослідження показали, що структура монаколіну К хімічно ідентична структурі комерційного ловастатину [21].

У звичайному RYR внаслідок короткого й простого процесу бродіння монаколіну К виробляється дуже мало. Нещодавно було повідомлення, що комерційний ловастатин додається до звичайного RYR для імітації функціонального RYR з метою отримання більшого прибутку [17, 22]. Це явище гальмує застосування функціонального RYR, і, що більш важливо, тривале вживання ловастатину може спричинити виснаження, шлунково-кишкові реакції, міалгію тощо. Близько 10–15 % пацієнтів із дисліпідемією, які приймають статини, мають проблеми зі скелетними м'язами [11, 23].

Фармакологічна активність

RYR був предметом кількох фармакологічних досліджень через різноманітність його етномедичного використання. Дослідження показали, що RYR демонструє широкий спектр біологічних властивостей, зокрема гіполіпідемічні, антиатеросклеротичні, протиракові, нейроцитопротекторні, гепатопротекторні, антиостеопоротичні, імуномодуючі, протизапальні, антигіпертензивні, антидіабетичні та антиадипогенні ефекти. Серед них гіполіпідемічна й антиатеросклеро-

тична активність є найбільш вираженою з урахуванням того, що RYR, як вважають, впливає на турбідність, активує кровообіг та усуває застійні процеси у крові [7].

Гіполіпідемічний ефект

Гіперліпідемія є наслідком сучасних моделей харчування і досить млявого способу життя. У результаті пошук добавок, які можуть знизити рівень тригліцеридів і холестерину, значно активізувався. Статини використовуються для усунення закупорки судин, але у зв'язку зі збільшенням кількості повідомлень про їхні побічні ефекти проводиться пошук альтернативних засобів [17]. Гіполіпідемічний потенціал RYR був послідовно доведений надійними експериментальними результатами. Екстракт червоного дріжджового рису (RYR) є найефективнішим нутрицевтиком на ринку для зниження рівня холестерину. Його ефективність безпосередньо залежить від кількості монаколіну К в екстракті та дози (до 10 мг/день) [2, 24].

Для перевірки ефективності RYR було проведено кілька клінічних випробувань. Так, у 2015 році метааналіз 20 рандомізованих досліджень, що включали 6663 пацієнтів, продемонстрував зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) при порівнянні групи RYR з групами плацебо [25].

У пацієнтів з дисліпідемією RYR, який застосовували як дієтичну добавку (4–48 мг/кг), значно знижував рівень ТГ, загального холестерину і ХС ЛПНЩ, а також підвищував рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [2, 24, 26]. Щоденне споживання монаколіну К знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі на 15–25 % протягом 6–8 тижнів. Звичайно, зниження ХС ЛПНЩ супроводжується зниженням ЗХС, аполіпопротеїну В плазми, матриксних металопротеїназ 2 і 9 і високочутливого С-реактивного білка. Крім того, гіполіпідемічний ефект RYR пов'язаний зі значним покращанням швидкості пульсової хвилі та ендотеліальної функції, які є перевіреними й надійними біомаркерами старіння судин [2]. Однак для вивчення впливу RYR на фактори ризику й лікування різних хронічних захворювань необхідні подальші дослідження з більш тривалим періодом спостереження за пацієнтами. У тварин, яких годували дієтою з високим вмістом жирів, введення RYR у вигляді капсул або водних екстрактів RYR значно знижувало рівні ТГ, холестерину та ЛПНЩ. Ця гіполіпідемічна активність RYR була принаймні частково опосередкована посиленою екскрецією кислих стеролів і зниженою експресією факторів транскрипції, пов'язаних із запаленням, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6) [27]. Однак механізми дії ще належить визначити. Гіполіпідемічні ефекти RYR пояснюються високим вмістом МК і пігментів [14]. У перехресному подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні короткочасне лікування (4 тижні) монаколінами (10 мг) суттєво знижувало рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, але не ХС ЛПВЩ [2].

В іншому дослідженні, у якому використовувалася модель щурів на високожировій дієті, введення МК (5–30 мг/кг) знижувало рівні ЗХС, ТГ і ЛПНЩ у си-

роватці крові шляхом посилення експресії в печінці ліпопротеїнази та мРНК рецепторів ЛПНЩ. Пероральний прийом жовтого, червоного і помаранчевого пігментів RYR також помітно пом'якшував порушення ліпідного обміну, покращував стан ліпідів у сироватці крові; пригнічував накопичення ліпідів у печінці та стеатоз і сприяв екскреції фекального холестерину, ТГ і жовчних кислот. Механізми дії включають підвищення рівня мРНК фарнезоїдного X-рецептора і PPAR γ (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma), основних рецепторів, що беруть участь у метаболізмі холестерину й гомеостазі жовчних кислот [7, 14].

Незважаючи на те, що МК має механізм дії, подібний до статинів, щоденне споживання від 3 до 10 мг монаколіну К пов'язане з мінімальними ризиками, а легкі міалгії спостерігаються лише в пацієнтів, які також не можуть переносити мінімальні дози статину. Монаколін К, що міститься в RYR, є безпечною та ефективною добавкою для лікування легкої і помірної гіперхолестеринемії в людей без додаткових факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2].

Вплив препаратів RYR на метаболічний синдром (МС)

Спеціальна серія комплексних досліджень була присвячена впливу препаратів RYR на МС, який включає атерогенну дисліпідемію, гіпертензію, ожиріння й інсулінорезистентність [9] і пов'язаний із підвищеним ризиком цукрового діабету 2-го типу, неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD), інфаркту міокарда й інсульту [28]. МС стає все більш поширеним із покращанням життя людей, що пов'язано з підвищеним ризиком ССЗ і смертності [29]. На сьогодні МС є актуальною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка ще далека від вирішення, і поки що не існує єдиного препарату, який би одночасно лікував декілька захворювань або регулював складні механізми МС [9]. Тому важливо визначити терапію, яка перешкоджає розвитку метаболічних захворювань з профілактичної точки зору [5].

Кілька метааналізів показали, що RYR є ефективним і досить безпечним препаратом для терапії дисліпідемії [30, 31]. Зростає кількість доказів, які свідчать про антидисліпідемічний, протидіабетичний, антиатеросклеротичний, антиадипогенний і антигіпертензивний ефект RYR [7]. У результаті зростає інтерес до гіпотези, що RYR позитивно впливає на здоров'я при МС і його несприятливих клінічних проявах.

Вплив препаратів RYR на смертність і MACE. Дві роботи, що включали 3297 учасників, свідчать про позитивний вплив RYR щодо смертності, а три дослідження з 3360 учасників повідомили про його терапевтичний вплив на MACE (major adverse cardiovascular events — серйозні побічні серцево-судинні події). Препарати RYR вірогідно знижували смертність порівняно з контрольною групою [5].

Вплив препаратів RYR на фактори ризику МС (FPG, HbA1c, HOMA-IR та ISI). У десяти дослідженнях (646 учасників) повідомляли про терапевтичні ефекти RYR на FPG (fasting plasma glucose — глюкоза плазми натще).

Препарати RYR значно знижували рівень FPG порівняно з контрольною групою. Серед досліджень була висока гетерогенність, тому проводився аналіз підгруп. Препарати RYR суттєво знижували рівень FPG у пацієнтів віком від 40 до 50 років з більш помітними ефектами й низькою гетерогенністю, тоді як інші підгрупи мали вищу гетерогенність. П'ять досліджень, що включали 392 учасників, показали терапевтичний вплив RYR на рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) — зниження рівня HbA1c порівняно з контрольною групою. Два дослідження за участю 102 учасників свідчать про терапевтичні ефекти щодо HOMA-IR (homeostasis model of assessment insulin resistance — гомеостазна модель оцінки інсулінорезистентності), а в інших двох дослідженнях за участю 114 учасників продемонстрували терапевтичні ефекти щодо ISI (insulin sensitivity index — індекс чутливості до інсуліну). Препарати RYR знижували HOMA-IR, але не збільшували ISI порівняно з контрольною групою [5].

Параметри ліпідного профілю (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ). Двадцять три дослідження, що включали 5084 учасників, свідчать про терапевтичні ефекти RYR щодо ЗХС, 26 досліджень, що включали 5234 учасників, — щодо ТГ, 16 досліджень, що включали 4391 учасника, — щодо ЛПНЩ, і 19 випробувань, що включають 4653 учасників, — щодо ЛПВЩ. Препарати RYR знижували рівні ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ і підвищували рівень ХС ЛПВЩ порівняно з контрольною групою. Серед досліджень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ була відмічена гетерогенність, тому було проведено аналіз підгруп. Препарати RYR вірогідно знижували рівні ЗХС у пацієнтів 40–50-річного віку з більш помітними ефектами й низькою гетерогенністю, тоді як інші підгрупи мали високу гетерогенність. Метарегресійний аналіз показав, що вік був значним модератором ЗХС. Також суттєво знижувався рівень тригліцеридів з більшою часткою жінок (чоловіки : жінки = 1 : 1,5). Крім того, препарати RYR суттєво знижували рівні ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і підвищували рівень ЛПВЩ при тривалості лікування понад 12 місяців з помірними ефектами й низькою гетерогенністю [5].

Параметри артеріального тиску. Два випробування, що включали невелику за розміром вибірку (208 учасників), свідчать про терапевтичні ефекти RYR на MAP (mean arterial pressure — середній артеріальний тиск). Препарати RYR знижували рівень MAP порівняно з контрольною групою. У чотирьох дослідженнях, що включали 2952 учасників, повідомляли про його терапевтичний вплив на SBP (systolic blood pressure — систолічний артеріальний тиск) і DBP (diastolic blood pressure — діастолічний артеріальний тиск). Препарати RYR суттєво знижували рівень SBP і рівень DBP у пацієнтів віком від 60 до 70 років. Також RYR знижував рівень SBP і DBP протягом лікування до 3 місяців. Відмічається, що порівняно з іншими гіполіпідемічними препаратами RYR більш помітно знижував рівень SBP і DBP [32, 33].

Клінічні переваги та механізм покращання біохімічних показників при МС. Параметри рівня глюкози в крові пов'язані з діабетом. Нещодавні загальнонаціональні

епідеміологічні дані показали, що підвищений рівень глюкози в крові підвищує ризик ССЗ [34]; кожне підвищення HbA1c на 1 %, незалежно від статусу діабету, пов'язане із збільшенням ризику інфаркту міокарда на 18 % [35]; HOMA-IR позитивно корелює з ризиком ССЗ [36]. У цих метааналізах виявлено, що препарати RYR значно знижують рівні FPG, HbA1c і HOMA-IR, що вказує на перспективу їх застосування для лікування діабету і ССЗ. Попередні дослідження показали, що RYR може стимулювати мускаринові рецептори M_3 у клітинах підшлункової залози й посилювати вивільнення інсуліну, знижуючи рівень глюкози в плазмі, а також пригнічують сенесценцію проангіогенних клітин і окиснювальний стрес, спричинені високим вмістом глюкози, тим самим зменшуючи судинні ускладнення діабету [37]. Це може частково пояснюватися покращанням показників глюкози в крові після лікування препаратами RYR.

Профілі ліпідів крові відіграють вирішальну роль у атеросклеротичних ССЗ. Перехресне дослідження діабету 2-го типу виявило, що нижчий рівень ТГ пов'язаний зі зниженням ризику ССЗ у короткостроковій перспективі [38]. Смертність і захворюваність від ССЗ знижувалися завдяки первинній і вторинній профілактиці через ліпідознижувальну терапію, яка впливає на ХС ЛПНЩ. Антидіабетичні функції ЛПВЩ реалізуються шляхом підвищення чутливості до інсуліну і функції β -клітин [39]. Згідно з результатами досліджень, зниження ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ, імовірно, є клінічно значущими для покращання метаболізму глюкози та ліпідів, а потім і для зниження ризику ішемічної хвороби серця (ІХС).

Високий кров'яний тиск може призвести до серцевої недостатності, інфаркту, інсульту й захворювання нирок [40], а MAP є предиктором смертності від усіх причин і ССЗ серед людей середнього й літнього віку [41]. Препарати RYR вірогідно знижували рівень MAP до 3,79 мм рт.ст., а також знижували рівень SBP і DBP у пацієнтів віком 60–70 років і при тривалості лікування до 3 місяців. Крім того, попередні дослідження показали, що RYR може зменшити жорсткість артерій, ендотеліальну дисфункцію і запалення шляхом сприяння і стабілізації експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [1, 9]. Механізм дії RYR щодо зниження артеріального тиску може бути зумовлений покращанням ендотеліальної дисфункції і зниженням запалення.

До цього часу нутрицевтики використовувалися для профілактики ССЗ. Як зазначено в документах, підготовлених Міжнародною групою експертів з ліпідів (ILEP), головним чином дослідники зосереджувались на зниженні рівня ліпідів. Як гіполіпемічні нутрицевтики, препарати RYR відіграють важливу роль у зниженні ризику ССЗ, пов'язаних із запаленням [42]. Нещодавні дослідження показали, що RYR можуть використовувати пацієнти із серцево-судинним ризиком, які не досягли цільового рівня холестерину ЛПНЩ, але ще не приймають або не переносять статини [43]. Було доведено, що RYR знижує в крові рівні цукру, холестерину, контролює високий кров'яний тиск і пригнічує запалення [17]. Отже, ці результати вказують на

те, що RYR може застосовуватись для лікування МС і покращувати прогноз ССЗ. Останні дані виявили низьку поширеність передбачуваних побічних ефектів, пов'язаних із RYR [44], підтвердили його безпеку для пацієнтів з гіперхолестеринемією, навіть у пацієнтів з непереносимістю статинів [1, 45].

Попередні дослідження показали, що гіполіпемічний ефект RYR не залежав від віку чи статі пацієнтів. Проте аналіз підгруп показав, що препарати RYR суттєво знижували рівні FPG, ЗХС і ТГ у пацієнтів віком 40–50 років, SBP і DBP у пацієнтів віком 60–70 років і ТГ у жінок із більш помітним ефектом. Це свідчить, що препарати RYR можуть мати терапевтичні переваги в цих популяціях. Різні результати щодо віку й статі можуть бути пов'язані з базальним метаболізмом, судинною дисфункцією і статевими відмінностями в метаболізмі ТГ. Попередні роботи показали, що базальний метаболізм був значно вищим у середньому віці (40–50 років) порівняно з групою 60–70 років. Артеріальний тиск має зростаючий позитивний зв'язок із судинною дисфункцією і жорсткістю судин із віком, жінки мають кращий кліренс ТГ, а естроген знижує рівень ТГ безпосередньо в печінці [5, 46]. Отже, препарати RYR можуть мати кращий вплив на рівень глюкози в крові та ліпідів крові в людей середнього віку шляхом регуляції базального метаболізму, краще впливати на SBP і DBP у людей похилого віку шляхом послаблення судинної дисфункції і жорсткості артерій, а також краще впливати на ТГ у жінок завдяки кращому кліренсу [5].

Дані дослідження показали, що короткотривале лікування препаратами RYR може бути корисним для зниження артеріального тиску. Інші дані свідчать, що нутрицевтики (берберин, RYR, полікозанол) значно знижували рівні ЗХС, ЛПНЩ і HOMA-IR після 12-місячного лікування. У підгруповому аналізі цього дослідження препарати RYR давали невелике, але значне покращання ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і ЛПВЩ при тривалості втручання > 12 місяців із низькою гетерогенністю, що надало більше доказів на користь довготривалого використання RYR для зниження ліпідів крові [5].

Показано, що RYR плюс традиційна терапія ефективніше знижували рівні ЗХС, ЛПНЩ і SBP порівняно зі звичайною терапією, а рівні ЗХС і ЛПНЩ — порівняно з плацебо плюс традиційна терапія, тоді як RYR разом зі статинами знижували рівні ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, SBP і DBP порівняно зі статинами [30]. Крім того, препарати RYR плюс традиційна терапія не тільки знижували рівні FPG, HbA1c, ЗХС, ТГ і ЛПНЩ, але й підвищували рівень ЛПВЩ порівняно зі звичайною терапією.

Отже, у результаті аналізу були зроблені надійні й послідовні висновки про те, що препарати RYR впливають на фактори ризику МС. Докази свідчать, що препарати RYR суттєво знижують частоту смерті та МАСЕ при МС і покращують рівень глюкози в крові, ліпідний профіль і артеріальний тиск. У довгостроковій перспективі препарати RYR можуть покращити клінічні кінцеві показники, запобігти метаболічним захворюванням і знизити ризик ІХС. Однак через неоднорідність досліджень одержані результати слід оцінювати

з обережністю, а для надання більш переконливих доказів RYR потрібні додаткові високоякісні клінічні дослідження при лікуванні МС. Ці результати свідчать про те, що препарати RYR слід брати до уваги для профілактики й лікування МС через їх сприятливий вплив на численні фактори ризику гіперглікемії, дисліпідемії і гіпертензії і їх прийнятний профіль безпеки.

Отже, препарати RYR можуть бути ефективним засобом лікування — зменшують фактори ризику МС і запобігають прогресуванню ССЗ [5].

Ожиріння

Ожиріння визначається як надлишок білої жирової тканини, що пов'язаний з вищим ризиком розвитку діабету і серцево-судинних захворювань. Було показано, що RYR впливає на ожиріння. У мишей на дієті з високим вмістом жиру введення RYR (у дозі 4–20 г/кг) значно знижувало вагу й масу жирової тканини, що супроводжувалося зменшенням кількості жирових клітин. Ефекти RYR щодо ожиріння в основному є похідними від ліполітичної активності й помірного зниження апетиту. На клітинах 3T3-L1 було продемонстровано, що екстракти RYR пригнічують проліферацію і диференціювання преадипоцитів, а це, можливо, пригнічує утворення нових адипоцитів або гіперплазію в жировій тканині. Недоліком цього дослідження була висока доза RYR, яка обмежувала клінічне застосування RYR для лікування ожиріння [7].

Вивчення впливу RYR і пігментів на ліпіди крові, кишкову флору й транскриптом печінки на моделі гіперліпідемії шурів показало, що порівняно з контрольною групою швидкість зростання ваги, співвідношення маси печінки, співвідношення маси нирок, співвідношення маси селезінки й співвідношення маси жиру шурів у групі RYR були значно знижені. Лікування RYR суттєво знижує сироваткові рівні ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ, що впливає на зниження рівня ліпідів крові.

Отже, комбінований аналіз транскриптому й метаболізму показав, що RYR і деякі пігменти можуть покращувати метаболізм ліпідів у шурів, регулюючи біосинтез стероїдних гормонів, метаболізм гліцероліпідів і шлях метаболізму арахідонової кислоти. Крім того, RYR з пігментами також характеризуються унікальним способом регулювання ліпідів крові [47].

Протидіабетична активність

Діабет набуває масштабів епідемії в усьому світі. Перспективним підходом до контролю гіперглікемії та пом'якшення діабету є не залежність від ліків, а дієта [17]. У зв'язку з цим досліджували ефект RYR, введення якого (50–350 мг/кг) щурам із стрептозотоцин-індукованим діабетом протягом 2 тижнів помітно й дозозалежно знижувало рівень глюкози в плазмі, усувало гіперфагію і знижувало рівень мРНК фосфоенолпіруваткарбоксикинази в печінці. Це свідчить про те, що RYR знижує у шурів з діабетом глюконеогенез у печінці та рівень глюкози в плазмі. Показано, що RYR сприяє вивільненню ацетилхоліну з нервових закінчень, що, у свою чергу, стимулює мускаринові рецептори M₃ у клітинах підшлункової залози й посилює вивільнен-

ня інсуліну, знижуючи рівень глюкози в плазмі [48]. Введення RYR (300 мг/кг) діабетичним мишам протягом 8 тижнів значно знижувало рівень глюкози в крові шляхом покращання толерантності до глюкози і секреції інсуліну, захищало острівці від гіперглікемічного пошкодження й пригнічувало експресію ключових факторів окиснювального стресу, включно з 8-OHdG (8-Hydroxyguanosine), 4-HNE (4-hydroxy-2-nonenal) і gp91^{phox} (NADPH oxidase 2). Це вказує на те, що вплив RYR на окиснювальний стрес може принаймні частково пояснити покращену секрецію інсуліну панкреатичними острівцями при діабеті [49].

Також когорту, яка включала 34 504 особи віком 20 років і старше, які приймали RYR, порівнювали з когортою 34 504 дорослих пацієнтів, відібраних за відповідними віком і статтю, які приймали ловастатин. Обидві когорти не мали діабету до прийому ліків. Частота діабету для когорти RYR і когорти ловастатину становила 1,01 і 2,59 на 100 людино-років відповідно. Отже, є ймовірність того, що люди, які застосовували RYR, можуть мати менший ризик розвитку діабету порівняно з когортою ловастатину. Хоча терапія статинами вважається відносно безпечною і добре переносимим методом ефективного покращання рівня ліпідів у крові та зменшення серцево-судинних подій, три мета-аналізи рандомізованих і когортних досліджень показали, що терапія статинами дещо підвищує ризик уперше виниклого діабету [48]. Однак детальних клінічних випробувань із застосуванням RYR не проводилося, і ще не відомо, які хімічні складові RYR відповідають за протидіабетичну дію.

Комбінація нутрицевтиків, що містила 10 мг/г монаколіну К, 165 мкг/г хрому і 300 мг/г гіркої гарбуза, використовувалась для 8-тижневого дієтичного лікування діабетичних синдромів (включно з гіперглікемією, гіперфагією, поліурією, глюкозурією, альбумінурією і непереносимістю глюкози). Такі показники, як зниження інсуліну й підвищення глюкагону в сироватці крові та панкреатичних острівцях, покращувались нутрицевтиками залежно від дози. Крім того, добавки зменшували дедиференціацію β-клітин, про що свідчить зниження маркера дедиференціації (Al-dh1a3 — Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A3) і збільшення експресії генів і факторів транскрипції, характерних для β-клітин (Ins1, Ins2, FOXO1 (Forkhead Box Protein O1) і NKX6.1 (NK6 Homeobox 1)), а також ядерної локалізації NKX6.1 у панкреатичних острівцях порівняно з контрольною групою. Дослідники дійшли висновку, що поєднання *Monascus purpureus*, *Momordica charantia* і хрому можна використовувати як допоміжний засіб для лікування діабету 2-го типу й затримки прогресування захворювання шляхом підтримки функції β-клітин [50].

Механізми зниження ризику виникнення цукрового діабету в пацієнтів, які застосовували RYR, досі невідомі. Можливо, що люди з гіперліпідемією, які обирають рецепти RYR, можуть мати кращі знання, ставлення й практику щодо профілактики захворювань і зміцнення здоров'я. Ці фактори можуть сприяти зниженню захворюваності на діабет. Крім того, RYR

був ефективним проти пов'язаного з ожирінням запалення, резистентності до інсуліну та NAFLD у мишей незалежно від рівня монаколіну K [51].

Антиатеросклеротична активність

Інгібування синтезу холестерину є ефективним для первинної та вторинної профілактики атеросклеротичних захворювань. Експериментальні дослідження на тваринах і клітинних моделях показали, що екстракти RYR (Xuezhikang — XZK) мають антиатеросклеротичну дію. Встановлено, що восьмитижневе введення XZK (600–1200 мг/кг) мишам C57BL/6 значно і дозозалежно пригнічує прогресування вразливих бляшок, зменшує площу бляшок і пригнічує пошкодження ендоплазматичного ретикулуму [52]. В іншому дослідженні за участю атеросклеротичних щурів на дієті з високим вмістом холестерину пероральне введення RYR у дозі 120 мг/кг значно зменшувало розмір бляшки, стабілізувало бляшку, захищало ендотелій і зменшувало кількість ліпідних крапель і конкрементів холестерину, а також знижувало рівні С-реактивного білка високої чутливості (Hs-CRP), IL-6 і TNF- α , що свідчить про те, що антиатеросклеротична активність RYR може бути пов'язана із запальними сигнальними шляхами [53]. Введення водних і етанольних екстрактів RYR до інкубованих з гомоцистеїном клітин гладких м'язів аорти людини (HASMC) (1–160 мкг/мл) протягом 24 годин знижувало експресію TNF- α -індукованих металопротейназ (MMP-2 і MMP-9). Це також знижувало активацію ядерного фактора κ B (NF- κ B) і утворення внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК), підтверджуючи думку про те, що RYR може мати потенційне застосування в лікуванні атеросклерозу. Враховуючи значне зниження життєздатності HASMC, інкубованих з високими концентраціями RYR (160 мкг/мл), слід звернути увагу на можливі побічні ефекти при клінічному застосуванні [7].

Останніми роками висловлюється припущення, що антиатеросклеротична дія статинів пов'язана не тільки з їх гіполіпідемічним ефектом, але і з безпосереднім впливом на судини. Останнє сприяє покращанню функції ендотелію, пригніченню запального процесу, зменшенню атеросклеротичних бляшок, зниженню тромбоутворення. У цих змінах, за експериментальними даними, беруть участь більшість процесів: пригнічення міграції і проліферації міоцитів артерій, ріст моноцитів/макрофагів і зменшення накопичення в них холестерину, підвищення утворення в ендотелії NO-синтази, пригнічення продукції ендотеліну-1 [7].

Інфаркт міокарда

Серцево-судинні захворювання, включно з цереброваскулярними захворюваннями, ішемічною хворобою серця і захворюваннями периферичних артерій, є основним тягарем захворювань у світі. Попередні дослідження показали, що деякі харчові фактори, такі як споживання великої кількості натрію та дієта з високим вмістом жиру, пов'язані з вищим ризиком ССЗ. Дані досліджень свідчать про те, що нижчий рівень холестерину в крові знижує ризик серйозних су-

динних подій, а нижчі рівні ХС ЛПНЩ асоціюються зі зниженням частоти великих коронарних подій [54]. Пацієнтам з граничною гіперхолестеринемією для зниження ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (ASCVD) рекомендується здоровий спосіб життя, здорове харчування, фізична активність і контроль ваги. Для пацієнтів з клінічною картиною ASCVD статини є терапією першої лінії для зниження холестерину ЛПНЩ. У пацієнтів із високим ризиком ASCVD або тяжкою первинною гіперхолестеринемією можна розглянути комбінацію статинів з езетимібом і/або інгібітором PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) [31, 55].

Екстракт червоного дріжджового рису широко використовується для покращання ліпідного профілю й роботи серцево-судинної системи. Однак ефективність RYR щодо серцево-судинних наслідків у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) залишається недостатньо з'ясованою. Метааналіз, який оцінював ефективність екстракту RYR у пацієнтів з ІМ із граничною гіперхолестеринемією, включав сім досліджень, що включали 10 699 пацієнтів з ІМ та діагнозом граничної гіперхолестеринемії. Екстракт RYR (1200 мг/день) зменшував реваскуляризацію, ризик нефатального ІМ і раптової смерті. Екстракт RYR також знижував рівень ЛПНЩ, ЗХС, ТГ і підвищував рівень ЛПВЩ. Цей метааналіз показав, що екстракт RYR у пацієнтів з ІМ із граничною гіперхолестеринемією пов'язаний із покращанням серцево-судинних результатів і ліпідного профілю [31]. Найбільше рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення RYR у вторинній серцево-судинній профілактиці охоплювало 4870 пацієнтів, воно показало, що RYR знижує частоту нефатального інфаркту міокарда, смертність від коронарних захворювань, коронарну реваскуляцію і загальну смертність у пацієнтів з ІМ в анамнезі та помірною гіперхолестеринемією. Крім того, низка клінічних випробувань показала, що RYR є ефективним у зниженні холестерину в тих, хто не переносить статини через міалгію, пов'язану з їх прийомом, шлунково-кишкові побічні ефекти або підвищений рівень трансаміназ [25].

На підставі наявних даних прогнозується, що терапія екстрактом RYR є ефективним і безпечним методом лікування пацієнтів з ІМ. Однак поки що недостатньо даних, щоб підтвердити гіпотезу про те, що RYR знижує частоту фатального ІМ.

Зниження ризику виникнення інсульту

Інсульт залишається однією з провідних причин смерті та інвалідності. За оцінками, майже 13,7 мільйона людей пережили нові інсульти і ще 5,5 мільйона людей померли від інсульту в 2016 році в усьому світі [56, 57]. 10 % усіх смертей у світі припадає на інсульт [56]. Епідеміологія, профілактика й лікування інсульту встановлені, і відомо, що гіперхолестеринемія є основним фактором ризику інсульту. Хоча було доведено, що статини ефективно контролюють рівень ЗХС і широко використовуються в усьому світі, увагу дослідників привернув ризик виникнення діабету після лікування статинами [58]. RYR часто використовується серед па-

цієнтів з гіперхолестеринемією в Китаї, і його терапевтичні ефекти були досліджені раніше [43]. Доведено, що науково обґрунтовані препарати RYR (Xuezhikang®, HupoCol® і LipoCol Forte®), які містять монаколін К, ефективно знижують рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ. Крім того, дослідження показали, що пацієнти, які застосовували RYR, мали менший ризик діабету, ніж ті, що застосовували статини [48]. Проте необхідні додаткові оцінки потенційних побічних ефектів RYR, хоча переносимість і безпека використання RYR були розглянуті й вивчені раніше [45].

Вплив RYR на ризик виникнення інсульту залишається недостатньо вивченим. Порівнювали ризик інсульту між людьми, які отримували або не використовували RYR. Визначили 34 723 дорослих (віком ≥ 20 років), які вперше отримували RYR з 2010 по 2014 рік. Щоб вибрати відповідну контрольну групу, використали частотну відповідність за віком і статтю і визначили не-RYR когорту, яка включала 34 723 дорослих, які вперше отримували ловастатин. Порівняно з когортою пацієнтів, які не отримували RYR, у пацієнтів, які приймали RYR, був знижений ризик інсульту, включно з геморагічним інсультом, ішемічним інсультом та іншими типами інсультів. Зв'язок між призначенням RYR і ризиком інсульту був вірогідним у обох статей, у людей старше 40 років, а також в осіб з різними захворюваннями. Призначення RYR було пов'язане з дозозалежним зниженням ризику інсульту. Це дослідження показало потенційно позитивний вплив RYR на ризик інсульту [58]. Також оцінювали сім клінічних випробувань, які показали, що використання RYR було пов'язане з покращанням стану серцево-судинної системи й ліпідного профілю у пацієнтів з інфарктом міокарда з граничною гіперхолестеринемією. Проте доступна інформація щодо порівняння ризику інсульту між людьми, які використовували і не використовували RYR, є обмеженою. Тому було проведене ретроспективне когортне дослідження з реальною базою даних для оцінки впливу RYR на ризик інсульту. Виявили зниження ризику інсульту в людей, які застосовували рецепти RYR, причому значні результати спостерігалися незалежно від віку, статі чи стану здоров'я [31]. Існує кілька причин для зниження ризику інсульту в пацієнтів, які застосовували RYR у цьому дослідженні. По-перше, метааналіз рандомізованих досліджень статинів (включно із шістьма дослідженнями із залученням ловастатину) продемонстрував значне зниження рівня холестерину й чіткі докази переваг їх використання щодо інсульту. Оскільки фітопрепарат RYR містить монаколін К (ловастатин), то механізм зниження рівня загального холестерину в пацієнтів, які застосовували RYR, очевидний [43]. Безперечно, зниження високого рівня загального холестерину до норми є одним із ключових моментів зниження атеросклерозу сонних артерій і подальшого ризику інсульту.

По-друге, дослідження на тваринах показало, що RYR був ефективним у боротьбі із запаленням, пов'язаним із ожирінням, резистентністю до інсуліну і неалкогольною жировою хворобою печінки в мишей незалежно від рівня монаколіну К. Також були надані

деякі докази на підтримку гіпотези про зниження ризику розвитку діабету в людей, які застосовували RYR [48]. Вважається, що це є корисним для профілактики інсульту. Однак останні результати не можна повністю пояснити описаними раніше причинами. На додаток до монаколіну К рецепти RYR містять гамма-аміномасляну кислоту і різні монаколіни, фітостероли й ізофлавоїди [59], і дуже мало відомо про вплив цих компонентів на атеросклероз або інсульт. Майбутні дослідження мають оцінити вплив інших компонентів RYR на запалення, гіперліпідемію, атеросклероз та інсульт.

Незважаючи на сприятливий вплив RYR на рівень холестерину, а також той факт, що деякі дослідження показали, що RYR є відносно безпечним [45], слід враховувати потенційні побічні ефекти RYR, такі як м'язові симптоми, захворювання центральної нервової системи й діабет, причому ці ефекти частково подібні до ефектів статинів. Деякі дослідження показали, що дієтичні добавки, які містять червоний дріжджовий рис, можуть бути пов'язані з гепатотоксичністю [6], симптоматичною міопатією [6] та еректильною дисфункцією [60]. Проте використання RYR з належною виробничою практикою було відносно стабільним і безпечним, наприклад Xuezhikang®, HupoCol® і LipoCol Forte® [58].

Нейропротекторна активність

Було також показано, що екстракти RYR мають нейроцитопротекторну дію. У щурів, які отримували амільоїд β (A β), білок, пов'язаний з хворобою Альцгеймера, пероральне введення RYR (151–755 мг/кг) протягом 4 тижнів помітно змінювало дефіцит пам'яті, а також запобігало інфузії A β 40 і пошкодженням в гіпокампі й корі головного мозку, які беруть участь у збільшенні реактивних речовин тіобарбітурової кислоти та АФК. Використання клітин нейробластоми IMR32 людини, експонованих високій концентрації холестерину, показало, що RYR знижує утворення й депонування A β 40 шляхом пригнічення індукованої холестерином активності β -секретази та експресії аполіпопротеїну Е. RYR також опосередковує протеоліз білка-попередника амільоїду (APP — amyloid precursor protein) до розчинного α -фрагмента APP з нейропротекторною активністю в гіпокампі [7]. Однак необхідні подальші дослідження для підтвердження нейрозахисного ефекту з використанням низьких доз RYR, придатних для введення людині. Похідні ловастатину RYR також демонструють нейропротекторний ефект. Застосування сполуки, позначеної як 3f, протягом 24 годин значно зменшувало індукований 6-гідроксидопаміном (6-OHDA) апоптоз у клітинах PC12, дозозалежно знижувало активність каспази-3, -8 і -9 і внутрішньоклітинні концентрації кальцію, підвищених 6-OHDA, не пригнічуючи продукцію АФК [61]. Проводяться дослідження механізму дії сполуки 3f.

Гепатопротекторна дія

Екстракти RYR виявляють сильний гепатопротекторний ефект на мишачих моделях як алкогольної, так і неалкогольної жирової хвороби печінки. У мишей,

які хронічно вживали алкоголь, пероральне введення порошкоподібного RYR протягом 5 тижнів значно знижувало підвищені рівні сироваткових трансаміназ (аспартатамінотрансферази й аланінамінотрансферази), печінкових тригліцеридів і ЗХС. Крім того, RYR підвищував печінкову антиоксидантну активність, що зменшувало пошкодження клітин печінки (стеатоз) і знижувало рівень тканинних запальних цитокінів. Ці результати свідчать про те, що ведення RYR може являти собою нову стратегію захисту від алкогольної хвороби печінки шляхом послаблення окиснювального стресу, запальних реакцій і стеатозу. Введення екстрактів RYR (XZK у дозі 300 мг/кг) мишам з NAFLD протягом 6 тижнів значно зменшувало дисліпідемію і накопичення жиру в печінці, послаблювало інсуліно-резистентність, полегшувало окиснювальний стрес, зменшувало стеатоз печінки, некрозапалення і відкладення колагену й усувало аномалії рівня амінотрансферази. Механізм дії RYR, імовірно, включає інгібування експресії в клітинах печінки TNF- α . Ці результати свідчать про те, що RYR може мати потенційне клінічне застосування в лікуванні NAFLD [7].

Активність проти стомлюваності

Екстракти RYR виявляють здатність діяти проти втоми. Встановлено, що пероральне введення RYR пацієнтам з дисліпідемією протягом 4 тижнів значно зменшує м'язову втому й зберігає фізичну активність [23]. У моделі щурів Wistar введення порошкоподібного RYR протягом 4 тижнів значно подовжувало час плавання щурів, ефективно затримувало зниження рівня глюкози в крові, запобігало збільшенню концентрації лактату й азоту сечовини в крові, а також сприяло зниженню спричиненого фізичними навантаженнями окиснювального стресу. Отже, RYR ефективно діє проти втоми й потенційно може бути корисним фармакологічним агентом. Екстракти RYR багаті на монаколині й пігменти. Введення мишам МК або розчинних у етанолі червоних пігментів протягом 30 днів значно підвищувало рівень глікогену в печінці, знижувало рівень азоту сечовини в сироватці крові й збільшувало час плавання в тесті на витривалість. Це вказує на те, що МК і червоні пігменти відповідають за дію RYR проти втоми. Однак необхідні нові дослідження для визначення механізмів дії цих компонентів [7].

Протизапальна активність

Запалення означає збудження метаболічної та імунологічної систем, і протизапальні препарати, які можуть відновити гомеостаз порушеної системи, користуються великим попитом. Існують різні протизапальні препарати, хоча багато з них пов'язані з побічними ефектами [17]. Показано, що RYR пригнічує запалення. У клітинах RAW264.7, інкубованих з ліпополісахаридами, введення азафілоноїдних похідних, виділених з RYR (5–20 мкг/мл), що включали монапурфлуори А і В, монаскопіридины С і D, а також монасфлуори А і В, значно пригнічувало вивільнення запального медіатора оксиду азоту (NO) з макрофагів. Відомо, що NO є сигнальним агентом для різних хво-

роб, пов'язаних з запальними процесами, а отже, його пригнічення зменшує подразнення [17]. Однак це дослідження не включало інші запальні показники, такі як IL-1 β , TNF- α та IL-6, які повинні бути досліджені в майбутньому. У мишей, які мали дієту з високим вмістом холестерину, введення XZK (300 мг/кг) протягом 6 тижнів значно знижувало рівні факторів запалення TNF- α та IL-6, а також послаблювало пошкодження нирок шляхом контролю аномальних рівнів ліпідів і наступного стресу [7, 27].

Антигіпертензивна активність

Гіпертонія, яку зазвичай вважають «тихою вбивцею», є найпоширенішим серцево-судинним захворюванням і основним фактором ризику атеросклерозу, метаболічного синдрому, ниркової дисфункції, інфаркту міокарда, серцевого нападу й інсульту, які є найпоширенішими причинами смерті в розвинутих країнах. Оскільки багато ліків мають побічні ефекти, очікується, що здорове харчування буде запобігати хворобі й полегшувати ускладнення. Досліджується потенціал RYR у поєднанні з іншими біоактивними компонентами для вирішення цієї проблеми. Пацієнтам з есенціальною гіпертензією 1-го ступеня введення нутрицевтичної композиції, що містить RYR, фолієву кислоту, коензим Q10, *Orthosiphon stamineus* (тропічна трава з родини *Lamiaceae*), полікозанол і берберин, значно знижувало середні 24-годинні рівні систолічного й діастолічного артеріального тиску. Однак співвідношення між RYR та іншими компонентами не було оптимізовано щодо антигіпертензивної активності. У щурів зі спонтанною гіпертензією внутрішньовенне введення екстрактів етанолу RYR (10–50 мг/кг) викликало двофазний і потужний гіпотензивний і серцевий гальмівний ефект, а також значне зниження симпатичної вазомоторної активності. Необхідні подальші дослідження для виявлення хімічних компонентів екстрактів RYR, відповідальних за антигіпертензивний ефект. Метааналіз наявної літератури показав, що RYR разом із традиційною терапією і статинами може знизити систолічний артеріальний тиск без будь-яких значних побічних ефектів [7, 17, 30]. У сукупності результати є обнадійливими, але обмеженими. Незважаючи на те, що спостерігалось значне зниження артеріального тиску, докази можливості використання RYR для лікування гіпертонії на основі наявних даних є недостатніми.

Інші види активності

Було показано, що полісахариди з RYR мають імуномодулюючу дію. На моделі мишей введення полісахаридів, отриманих з RYR (50–300 мг/кг), значно підвищувало фагоцитарну активність макрофагів черевної порожнини, збільшувало швидкість трансформації лімфоцитів і посилювало неспецифічний імунітет. Однак в цій роботі не досліджували зв'язок між структурою полісахаридів та імуномодулюючою активністю [7].

Пігменти RYR мають і бактерицидні властивості. Гриб *Monascus* відомий як виробник олігокетидних пігментів, які використовуються для забарвлення хар-

чових продуктів, у тому числі м'ясних. Випробування активності екстракту червоного дріжджового рису, що містить монасцин, рубропунктатин, комплекси рубропунктаміну й монаскуспілоїн, на проростання спор *Clostridium* і *Bacillus* показало повне пригнічення проростання спор *C.beijerinckii* після додавання екстракту RYR до середовища в концентрації 2 %. Для *B.subtilis* повне пригнічення проростання спор спостерігалось лише після додавання 4% екстракту RYR до середовища, що містить 1,3 % NaCl [62].

У курей-несучок додавання в корм RYR значно збільшувало несучість, одиниці Naugh і висоту білка, а також знижувало вміст холестерину в жовтку. Отже, RYR відіграє важливу роль у покращанні виробництва і якості яєць [7].

Фармакокінетичні дослідження

МК RYR (ловастатин), класифікований як сполука II класу згідно з Біофармацевтичною класифікаційною системою (BCS), головним чином відповідає за ефект зниження рівня холестерину в крові. Хоча монаколін К і ловастатин мають однакову структуру, їхні фармакокінетичні профілі й біодоступність відрізняються. Ловастатин вводиться як єдиний активний інгредієнт з 31% біодоступністю в людей, тоді як монаколін К є лише одним із кількох компонентів RYR, які можуть змінити фармакокінетичний профіль ловастатину [2]. Хімічна структура монаколіну К також підкреслює можливі відмінності у фармакокінетиці та ефективності порівняно з ловастатином, оскільки існують значні варіації у співвідношенні лактону й кислоти. Зокрема, форма кислоти, яка краще засвоюється, коливається від 5 до 100 % від загального монаколіну К — залежно від продукту — і значно впливає на біодоступність молекули. Розкриття лактонового кільця може відбуватися в лужних умовах або може бути ферментативно гідролізовано в тонкій кишці й печінці сімейством цитохрому P450 (CYP450) 3A [2]. МК демонструє низьку біодоступність при пероральному прийомі (< 5 %) через його слабку розчинність (1,3 мкг/мл у воді), інтенсивний метаболізм у кишечнику й печінці та трансмембранний відтік через транспортер Р-глікопротеїн. Його біодоступність можна покращити шляхом збільшення швидкості розчинення і/або зменшення пресистемного кліренсу. У клітинах Сасо-2 екстракти RYR (LipoCol Forte, XZK і Cholestin) були більш ефективними в інгібуванні активності CYP450-ферментів і Р-глікопротеїну, а також показали вищу швидкість поглинання й розчинення ловастатину, ніж ловастатин окремо [63]. Крім того, було показано, що добровольці, які отримували LipoCol Forte, демонстрували більшу площу під кривою «концентрація в плазмі — час» і значення C_{max} (максимальна концентрація в плазмі) як для ловастатину, так і для його активного метаболіту — β -оксикислоти, і нижчі значення T_{max} (час досягнення пікової концентрації), ніж у тих, хто отримував ловастатин. Це свідчить, що у складі RYR пероральна біодоступність ловастатину значно покращується в результаті підвищення швидкості розчинення [63]. Така швидкість розчинення, яка спостерігається при засто-

суванні продуктів RYR, може дозволити ловастатину (препарат ВКС класу II) функціонувати як препарат I класу ВКС. Крім того, була підготована нова рецептура, яка поєднує 60 % желатину із 40 % альгілату [64]. При цьому спостерігали уповільнене вивільнення ловастатину з RYR, тривале інгібування ГМГ-КоА-редуктази та зниження синтезу холестерину. Необхідні подальші дослідження для вивчення основного механізму дії, а також фармакокінетики інших біоактивних сполук, присутніх у RYR, включно з МК і пігментами, такими як рубропунктамін, монаскорубрамін і анкафлавін [7].

Контроль якості

Для оцінки та контролю якості RYR пропонується використовувати морфологію, ультрафіолетову спектрофотометрію, тонкошарову хроматографію та високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). МК можна використовувати як маркер якості в офіційному описі RYR, а також на етикетці комерційних продуктів, пов'язаних з RYR. Вміст МК у RYR має бути понад 0,22 % за ВЕРХ. Однак Європейська комісія не встановила законодавчих норм щодо лімітів добавок RYR, і в європейських країнах немає стандартизації, тоді як FDA у 2007 році заявила, що продукти RYR, які містять МК, ідентичні лікам, а отже, підлягають регулюванню. Що стосується терапевтичної ефективності, звіт Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) підтвердив, що щоденне споживання 10 мг МК було корисним для підтримки нормального рівня холестерину. Однак виробники продуктів RYR рідко розкривають рівні МК, а активні інгредієнти не стандартизовані [7].

Безпека й побічні ефекти

Згідно з наявними на даний момент результатами досліджень *in vitro* та *in vivo*, RYR не є мутагеном і токсичним препаратом. У моделі шурів-альбіносів введення гострих доз RYR у 0,5–5,0 г/кг маси тіла не викликало токсичності чи смерті. Подібним чином введення RYR на рівні 2,0–12,0 % протягом 14 тижнів не спричинило жодних значних змін у споживанні їжі або масі тіла шурів, які отримували лікування, порівняно з контрольними шурами. У тесті Ames еквівалент до 1 мг етанольного екстракту з RYR на чашку не виявляв генотоксичності щодо штамів *Salmonella typhimurium*. Крім того, показано, що високі рівні RYR не виявляли токсичності після субхронічного введення на рівнях до 1000 мг/кг маси тіла протягом 28 і 90 днів поспіль у шурів [7].

Однак RYR має побічні ефекти, оскільки МК і цитринін, який є метаболітом мікотоксину, отриманим у результаті бродіння *Monascus*, пов'язані з підвищеним ризиком міопатії, симптоматичного гепатиту, периферичної нейропатії, еректильної дисфункції та анафілактичної реакції [7, 65, 66]. Використовуючи італійську систему WHO-UMC, оцінку CIOMS/RUCAM і WHO-Vigibase, в 52 із 1261 дослідження повідомляли про 55 побічних реакцій на дієтичні добавки RYR з квітня 2002 року по вересень 2015 року, а міопатія і

гепатит становили 52,73 % від загальної кількості побічних реакцій [8].

Деякі статини, включно з ловастатином (МК у RYR), метаболізуються ферментом цитохрому P450 CYP3A4, і відомо, що одночасне застосування препаратів, які інгібують CYP3A4, може збільшити період напіврозпаду цих статинів, їх концентрацію у плазмі крові та ризик міотоксичності. Інгібітори CYP3A4, які взаємодіють зі статинами і, хоч і рідко, можуть викликати рабдоміоліз, включають: кларитроміцин, верапаміл, циклоспорин, дилтіазем, ітраконазол і азитроміцин, грейпфрутовий сік, інгібітори протеази HIV, фібрати, ніацин, кумарин, нефазодон, макроліди, протигрибкові засоби. Рабдоміоліз, індукований статинами, може бути наслідком підвищеної експозиції препарату, вірогідні механізми взаємодії включають посилене всмоктування ловастину через конкуренцію за Р-глікопротеїн кишечника, зниження кліренсу статину через конкуренцію за канальцеву секрецію нирок або взаємодію в печінкових сайтах з CYP3A4. Одночасне застосування статину й фібрату також підвищує ризик рабдоміолізу, тому слід уникати застосування гемфіброзилу пацієнтам, які отримують ловастатин. Отже, медичні працівники повинні перевіряти можливу взаємодію між лікарськими засобами в пацієнтів, які споживають продукти RYR, а також розглядати можливість раннього моніторингу функції печінки й ознак ушкодження м'язів. Паралельно споживачі повинні бути проінформовані про те, що МК, що міститься в RYR, ідентичний ловастатину і їм необхідно відмовитися від використання препаратів RYR як самолікування, особливо якщо вони зазнали попередніх побічних реакцій на статини [2, 7].

Хоча добавки RYR здаються багатообіцяючими для пацієнтів з гіперхолестеринемією, гіперліпідемією або для тих, хто має високий ризик серцево-судинних подій, добавки, що містять RYR, ще недостатньо контролюються. Поки не буде створена стандартизована система для формулювання й виробництва продукту, а кількість МК у певній добавці RYR не буде чітко визначена, ефективність і безпека цих продуктів залишатимуться під питанням. Необхідне залучення споживачів, клініцистів і політиків, щоб сприяти належному використанню RYR. Крім того, слід проводити рандомізовані контрольовані дослідження для перевірки безпеки й ефективності кожного препарату RYR. Профіль безпеки добавок RYR дуже подібний до профілю статинів [8].

Завдяки його широкому використанню як харчової добавки протягом багатьох років до того, як було виявлено його лікувальні властивості, RYR є продуктом харчування, і до нього слід ставитися як до такого. Щоб зменшити варіабельність вмісту МК у різних препаратах RYR і звести до мінімуму кількість токсичних сполук, таких як цитринін, контроль якості повинен бути впроваджений і забезпечений організаціями, відповідальними за нагляд за продуктами харчування й добавками. Через широкі потенційні переваги для здоров'я RYR слід виробляти як стандартизований препарат для тих, кому це потенційно піде на користь. Він може бути доступним для споживачів як добавка і тому

не потребує такого суворого регулювання, як використання ліків. На етикетці продукту необхідно вказувати стандартизовану кількість МК і відсутність токсинів, що є важливим для споживачів, гарантуючи ефективність і безпеку. Споживачам добавки слід рекомендувати регулярно проходити спостереження в медичного працівника, щоб стежити за можливими побічними ефектами та взаємодією з ліками та іншими нутрицевтиками [25].

Європейське агентство щодо безпеки харчових продуктів (EFSA — European Food Safety Agency) визначило, що максимальна доза цитриніну, яку можна приймати людині без нефротоксичності, становить 20 мг/кг на добу [67], хоча ні генотоксичний, ні канцерогенний вплив не можна з упевненістю виключити. Однак, згідно з нещодавнім метааналізом 53 рандомізованих контрольованих досліджень із 8535 пацієнтами (4437 у групі лікування RYR і 4303 у контрольній групі), використання монаколіну К не пов'язане з підвищеним ризиком побічних ефектів щодо м'язів [45, 68]. Крім того, дослідження продемонструвало зниження ризику нем'язових побічних ефектів і серйозних побічних ефектів порівняно з контрольною групою. Профіль високої переносимості RYR був підтверджений аналізом підгруп. Крім того, збільшення добових доз монаколіну К було пов'язане зі зниженим ризиком побічних ефектів, не пов'язаних з опорно-руховим апаратом [45]. Отже, RYR є загалом переносимою і безпечною дієтичною добавкою для зниження ліпідів навіть у пацієнтів, які раніше не переносили лікування статинами, особливо якщо препарати належним чином контролюються і мають низький вміст монаколіну К (3 мг/день) [69].

Навіть якщо хронічне застосування МК може спричинити легкі або помірні побічні ефекти, вони зазвичай безпечні й добре переносяться.

Нутрицевтичні комбінації з RYR

RYR часто поєднують з іншими продуктами, які можуть ефективно знижувати рівень ліпідів, такими як бергамот, артишок, берберин та інші.

Було проведено рандомізоване дослідження з нутрицевтичними препаратами, які, за попередніми даними, знижують рівень ЛПНЩ: червоний дріжджовий рис, артишок, берберин, бергамот, часник, екстракт зеленого чаю, рослинні стероли/станоли, полікозаноли, силімарин і спіруліна. Визначали: ліпопротеїни низької щільності, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності та тригліцериди сироватки. Загалом було включено 131 випробування, у яких взяли участь 13 062 особи. Усі проаналізовані нутрицевтики, за винятком полікозанолів, були ефективними в зниженні ХС ЛПНЩ і ЗХС порівняно з плацебо. Найефективнішими препаратами щодо зниження ХС ЛПНЩ і ЗХС були бергамот і RYR. Підсумовуючи, можна сказати, що бергамот і RYR є найефективнішими нутрицевтиками щодо зниження ХС ЛПНЩ і ЗХС. Докази ефекту бергамоту можуть вимагати подальших досліджень. Полікозаноли не впливають на ліпідний профіль [7, 70].

Узагальнення доступних клінічних даних про ефективність і безпеку найбільш вивчених і використовуваних гіполіпідемічних нутрицевтиків показало, що все більша кількість метааналізів рандомізованих клінічних досліджень підтверджує ефективність і переносимість сумішей деяких гіполіпідемічних нутрицевтиків, таких як RYR, фракція поліфенолів бергамоту, рослинні стероли й станоли, розчинна клітковина, берберин, екстракти артишоку, часник, зелений чай, спіруліна тощо. Не було висунуто суттєвих зауважень щодо безпеки використання таких продуктів. Також було перевірено зв'язок більшої кількості гіполіпідемічних нутрицевтиків і деяких нутрицевтиків із гіполіпідемічними препаратами. Наявні дані свідчать про те, що деякі клінічно випробувані гіполіпідемічні нутрицевтики можна безпечно використовувати для підвищення рівня ліпідів у плазмі в пацієнтів із легкою та помірною дисліпідемією з низьким серцево-судинним ризиком. Ця терапія може бути особливо важливою для пацієнтів зі змішаною дисліпідемією, особливо атерогенною дисліпідемією в пацієнтів із діабетом і метаболічним синдромом, у пацієнтів з низькою і помірною гіперхолестеринемією, що не досягає цільового рівня ХС ЛПНЩ, і для пацієнтів із побічними ефектами, пов'язаними зі статинами, які мають вищий ризик серцево-судинних подій. Їх ефективність у довгостроковій перспективі (роки) має позитивний вплив на фактори ризику серцево-судинних захворювань, ХС ЛПНЩ і покращує деякі маркери старіння судин (функція ендотелію, швидкість пульсової хвилі) [1].

Висновки

Червоний дріжджовий рис (RYR) демонструє широкий спектр біологічних властивостей, що включає гіполіпідемічні, антиатеросклеротичні, антидіабетичні, антиадипогенні, гепатопротекторні, імуномодуючі, протизапальні, антигіпертензивні, протиракові, нейроцитопротекторні та антиостеопоротичні ефекти. Серед них гіполіпідемічна й антиатеросклеротична активність є найбільш вираженою.

У результаті численних аналізів були зроблені надійні й послідовні висновки про те, що препарати RYR впливають на фактори ризику метаболічного синдрому. Докази свідчать, що препарати RYR суттєво знижують частоту смерті та MACE при МС і покращують рівень глюкози в крові, ліпідний профіль і артеріальний тиск. Отже, препарати RYR можуть бути ефективним засобом лікування — зменшують фактори ризику МС і запобігають прогресуванню ССЗ.

Завдяки складній системі компонентів RYR, які взаємодіють між собою і підсилюють один одного, препарати RYR більш ефективні, ніж комерційні статини, рідко викликають нетолерантність у пацієнтів і рідше призводять до діабету.

Ще більш перспективним є використання сумішей ліпідознижуючих препаратів, таких як бергамот, артишок, берберин та інші.

Навіть якщо хронічне застосування МК може спричинити легкі або помірні побічні ефекти, вони зазвичай безпечні й добре переносяться. Щоб зменшити

варіабельність вмісту МК у різних препаратах RYR і звести до мінімуму кількість токсичних сполук, таких як цитринін, повинен бути впроваджений належний контроль якості.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Cicero A.F.G., Fogacci F., Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. Vol. 77. № 5. P. 620-628. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056. PMID: 33538260.
2. Cicero A.F.G., Fogacci F., Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2019. Vol. 15. № 3. P. 192-199. doi: 10.14797/mdcj-15-3-192. PMID: 31687098; PMCID: PMC6822657.
3. Liu K., Xie L., Gu H., Luo J., Li X. Ultrasonic extraction, structural characterization, and antioxidant activity of oligosaccharides from red yeast rice. *Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 10. № 1. P. 204-217. doi: 10.1002/fsn.3.2660.
4. Luo J., Sun Q., Ma Z., Song J., Wu C., Li X. Ultrasonic extraction, structural characterization, and bioactivities of nonstarch polysaccharides from red yeast rice. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2020. Vol. 67. № 2. P. 273-286. doi: 10.1002/bab.1844. PMID: 31652012.
5. Yuan R., Yuan Y., Wang L., et al. Red Yeast Rice Preparations Reduce Mortality, Major Cardiovascular Adverse Events, and Risk Factors for Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 744928. doi: 10.3389/fphar.2022.744928. PMID: 35264949; PMCID: PMC8899821.
6. Loubser L., Weider K.I., Drake S.M. Acute liver injury induced by red yeast rice supplement. *BMJ Case Rep.* 2019. Vol. 12. № 3. P. e227961. doi: 10.1136/bcr-2018-227961. PMID: 30910808; PMCID: PMC6510127.
7. Zhu B., Qi F., Wu J. et al. Red Yeast Rice: A Systematic Review of the Traditional Uses, Chemistry, Pharmacology, and Quality Control of an Important Chinese Folk Medicine. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 1449. doi: 10.3389/fphar.2019.01449. PMID: 31849687; PMCID: PMC6901015.
8. Mazzanti G., Moro P.A., Raschi E., Da Cas R., Menniti-Ippolito F. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 83. № 4. P. 894-908. doi: 10.1111/bcp.13171. PMID: 28093797; PMCID: PMC5346868.
9. Hu J., Wang J., Gan Q.X. et al. Impact of Red Yeast Rice on Metabolic Diseases: A Review of Possible Mechanisms of Action. *J. Agric. Food Chem.* 2020. Vol. 68. № 39. P. 10441-10455. doi: 10.1021/acs.jafc.0c01893. PMID: 32854499.
10. Xiong Z., Cao X., Wen Q. et al. An overview of the bioactivity of monacolin K/lovastatin. *Food Chem. Toxicol.* 2019. Vol. 131. P. 110585. doi: 10.1016/j.fct.2019.110585. PMID: 31207306.
11. Song J., Luo J., Ma Z., Sun Q., Wu C., Li X. Quality and Authenticity Control of Functional Red Yeast Rice — A Review. *Molecules.* 2019. Vol. 24. № 10. P. 1944. doi: 10.3390/molecules24101944. PMID: 31137594; PMCID: PMC6572552.
12. Klingelhöfer I., Morlock G.E. Lovastatin in lactone and hydroxy acid forms and citrinin in red yeast rice powders analyzed

- by HPTLC-UV/FLD. *Anal. Bioanal. Chem.* 2019. Vol. 411. № 25. P. 6655–6665. doi: 10.1007/s00216-019-02039-y. PMID: 31410535.
13. Zhang Z., Ali Z., Khan S.I., Khan I.A. Cytotoxic monacolins from red yeast rice, a Chinese medicine and food. *Food Chem.* 2016. Vol. 202. P. 262–8. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.12.039. PMID: 26920293.
 14. Zhou W., Guo R., Guo W. et al. Monascus yellow, red and orange pigments from red yeast rice ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in Wistar rats fed on a high-fat diet. *Food Funct.* 2019. Vol. 10. № 2. P. 1073–1084. doi: 10.1039/c8fo02192a. PMID: 30720827.
 15. Xu B., Wang Q., Sung C. Telomerase Inhibitory Effects of Red Pigment Rubropunctatin and Statin Monacolin L Isolated from Red Yeast Rice. *Genes (Basel)*. 2017. Vol. 8. № 5. P. 129. doi: 10.3390/genes8050129. PMID: 28445391; PMCID: PMC5448003.
 16. Zhang H.L., Li G.L., Su G.C., Liu J.W., Li J. Separation and purification of the antioxidant compounds from Gutian Red Yeast Rice. *Mod. Food Sci. Technol.* 2018. Vol. 34. № 5. P. 136–142. doi: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.05.020.
 17. Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2016. Vol. 32. № 5. P. 87. doi: 10.1007/s11274-016-2035-2. PMID: 27038957.
 18. Cheng M.J., Wu M.D., Chen Y.L., Chen I.S., Su Y.S., Yuan G.F. Chemical constituents of red yeast rice fermented with the fungus *Monascus pilosus*. *Chem. Nat. Compd.* 2013. Vol. 49. № 2. P. 249–252. doi: 10.1007/s10600-013-0573-5.
 19. Wei W.D., Lin S., Chen M.H. et al. Monascustin, an unusual gamma-lactam from Red Yeast Rice. *J. Nat. Prod.* 2017. Vol. 80. № 1. P. 201–204. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00493.
 20. Musselman M.E., Pettit R.S., Derenski K.L. A review and update of red yeast rice. *J. Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012. Vol. 17. P. 33–39. doi: 10.1177/215658721142970.
 21. Barrios-González J., Miranda R.U. Biotechnological production and applications of statins. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010. Vol. 85. № 4. P. 869–83. doi: 10.1007/s00253-009-2239-6. PMID: 19820926.
 22. Patel S., Akhtar N. Fungus *Monascus*-Fermented Red Yeast Rice (RYR): Natural Therapeutic Statin Source or Mycotoxin? *Fungi. Role Sustain. Dev. Curr. Perspect.* 2018. P. 739–752. doi: 10.1007/978-981-13-0393-7_38.
 23. Xue Y., Tao L., Wu S. et al. Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017. Vol. 17. № 1. P. 127. doi: 10.1186/s12872-017-0560-z. PMID: 28521773; PMCID: PMC5437665.
 24. Li P., Wang Q., Chen K. et al. Red Yeast Rice for Hyperlipidemia: A Meta-Analysis of 15 High-Quality Randomized Controlled Trials. *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 12. P. 819482. doi: 10.3389/fphar.2021.819482. PMID: 35111069; PMCID: PMC8802088.
 25. Nguyen T., Karl M., Santini A. Red Yeast Rice. *Foods*. 2017. Vol. 6. № 3. P. 19. doi: 10.3390/foods6030019. PMID: 28257063; PMCID: PMC5368538.
 26. Bruno A., Pandolfo G., Crucitti M. et al. Red Yeast Rice (RYR) supplementation in patients treated with second-generation antipsychotics. *Complement. Ther. Med.* 2018. Vol. 37. P. 167–171. doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.007. PMID: 29609929.
 27. Ding M., Si D., Zhang W., Feng Z., He M., Yang P. Red yeast rice repairs kidney damage and reduces inflammatory transcription factors in rat models of hyperlipidemia. *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 8. № 6. P. 1737–1744. doi: 10.3892/etm.2014.2035. PMID: 25371725; PMCID: PMC4217782.
 28. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020. Vol. 1866. № 10. P. 165838. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165838. PMID: 32428560.
 29. Hirode G., Wong R.J. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 24. P. 2526–2528. doi: 10.1001/jama.2020.4501. PMID: 32573660; PMCID: PMC7312413.
 30. Xiong X., Wang P., Li X., Zhang Y., Li S. The effects of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid profile, and C-reactive protein in hypertension: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57. № 9. P. 1831–1851. doi: 10.1080/10408398.2015.1018987. PMID: 26167669.
 31. Sungthong B., Yoothaekool C., Promphamorn S., Phimarn W. Efficacy of red yeast rice extract on myocardial infarction patients with borderline hypercholesterolemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. № 1. P. 2769. doi: 10.1038/s41598-020-59796-5. PMID: 32066811; PMCID: PMC7026145.
 32. Wang X.J., Wang J. Comparative Study for Clinical Effect in Treating Elderly Lacunar Infarction Patients Complicated with Hyperlipidaemia and Prehypertension between Xuezhikang Capsule and Atorvastatin Calcium Tablets. *Pract. J. Card. Cereb. Pneu. Vasc. Dis.* 2016. Vol. 24. № 6. P. 67–71. doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.06.017.
 33. Xiao J. Comparison of Clinical Efficacy of Xuezhikang Capsule and Atorvastatin Calcium Tablets in the Treatment of Senile Lacunar Cerebral Infarction with Hyperlipidemia and Prehypertension. Yao Pin Ping Jia. 2019. Vol. 16. № 10. P. 41–43. doi: 10.3969/j.issn.1672-2809.2019.10.013.
 34. Kaneko H., Itoh H., Kiriya H. et al. Fasting Plasma Glucose and Subsequent Cardiovascular Disease Among Young Adults: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *Atherosclerosis.* 2021. Vol. 319. P. 35–41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.024. PMID: 33465660.
 35. de Jong M., Woodward M., Peters S.A.E. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43. № 9. P. 2050–2059. doi: 10.2337/dc19-2363. PMID: 32651263.
 36. Lu M.C., Fang W.C., Li W.C., Yeh W.C., Shieh Y.H., Chen J.Y. The Association between Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk: A Community-Based Cross-Sectional Study among Taiwanese People Aged over 50 Years. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17. № 19. P. 7195. doi: 10.3390/ijerph17197195. PMID: 33019649; PMCID: PMC7579546.
 37. Liu J.T., Chen H.Y., Chen W.C., Man K.M., Chen Y.H. Red Yeast Rice Protects Circulating Bone Marrow-Derived Proangiogenic Cells against High-Glucose-Induced Senescence and Oxidative Stress: The Role of Heme Oxygenase-1. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. P. 3831750. doi: 10.1155/2017/3831750. PMID: 28555162; PMCID: PMC5438855.
 38. Ren Y., Ren Q., Lu J. et al. Low triglyceride as a marker for increased risk of cardiovascular diseases in patients with long-term type 2 diabetes: A cross-sectional survey in China. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018. Vol. 34. № 2. doi: 10.1002/dmrr.2960. PMID: 29124871.
 39. Cochran B.J., Ong K.L., Manandhar B., Rye K.A. High Density Lipoproteins and Diabetes. *Cells.* 2021. Vol. 10. № 4. P. 850. doi: 10.3390/cells10040850. PMID: 33918571; PMCID: PMC8069617.
 40. Desai A.N. High Blood Pressure. *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 12. P. 1254–1255. doi: 10.1001/jama.2020.11289. PMID: 32960243.

41. Sun S., Lo K., Liu L. et al. Association of mean arterial pressure with all-cause and cardiovascular mortality in young adults. *Postgrad. Med. J.* 2020. Vol. 96. № 1138. P. 455-460. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137354. PMID: 32404499.
42. Ruscica M., Penson P.E., Ferri N. et al. Impact of nutraceuticals on markers of systemic inflammation: Potential relevance to cardiovascular diseases — A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2021. Vol. 67. P. 40-52. doi: 10.1016/j.pcad.2021.06.010. PMID: 34186099.
43. Banach M., Bruckert E., Descamps O.S. et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler. Suppl.* 2019. Vol. 39. P. e1-e8. doi: 10.1016/j.atherosclerissup.2019.08.023. PMID: 31451336.
44. Banach M., Katsiki N., Latkovskis G. et al. Postmarketing nutravigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. *Arch. Med. Sci.* 2021. Vol. 17. № 4. P. 856-863. doi: 10.5114/aoms/133716. PMID: 34336013; PMCID: PMC8314417.
45. Fogacci F., Banach M., Mikhailidis D.P. et al. Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2019. Vol. 143. P. 1-16. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.028. PMID: 30844537.
46. Palmisano B.T., Zhu L., Eckel R.H., Stafford J.M. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol. Metab.* 2018. Vol. 15. P. 45-55. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.008. PMID: 29858147; PMCID: PMC6066747.
47. Yang H., Pan R., Wang J., Zheng L., Li Z., Guo Q., Wang C. Modulation of the Gut Microbiota and Liver Transcriptome by Red Yeast Rice and *Monascus* Pigment Fermented by Purple *Monascus* SHM1105 in Rats Fed with a High-Fat Diet. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 21. 11. 599760. doi: 10.3389/fphar.2020.599760. PMID: 33551805; PMCID: PMC7859525.
48. Chen T.L., Lin C.S., Lin J.A. et al. Evaluating Risk of Incident Diabetes Between Patients Who Used Lovastatin and Red Yeast Rice Prescriptions (LipoCol Forte): A Retrospective Cohort Study Based on a Real-World Database. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020. Vol. 13. P. 89-98. doi: 10.2147/DMSO.S223833. PMID: 32021355; PMCID: PMC6956995.
49. Wang J., Jiang W., Zhong Y. et al. Xuezhikang attenuated the functional and morphological impairment of pancreatic islets in diabetic mice via the inhibition of oxidative stress. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 63. № 3. P. 282-9. doi: 10.1097/FJC.000000000000047. PMID: 24609055.
50. Lu K.Y., Chen S.H., Lin Y.S., Wu H.P., Chao P.M. An anti-diabetic nutraceutical combination of red yeast rice (*Monascus purpureus*), bitter melon (*Momordica charantia*), and chromium alleviates dedifferentiation of pancreatic β cells in db/db mice. *Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 8. № 12. P. 6718-6726. doi: 10.1002/fsn.3.1966. PMID: 33312555; PMCID: PMC7723183.
51. Fujimoto M., Tsuneyama K., Chen S.Y. et al. Study of the effects of monacolin K and other constituents of red yeast rice on obesity, insulin-resistance, hyperlipidemia, and nonalcoholic steatohepatitis using a mouse model of metabolic syndrome. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012. Vol. 2012. P. 892697. doi: 10.1155/2012/892697. PMID: 23320041; PMCID: PMC3541547.
52. Shen L., Sun Z., Chu S. et al. Xuezhikang, an extract from red yeast rice, attenuates vulnerable plaque progression by suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and inflammation. *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 11. P. e0188841. doi: 10.1371/journal.pone.0188841. PMID: 29190732; PMCID: PMC5708751.
53. Wu M., Zhang W.G., Liu L.T. Red yeast rice prevents atherosclerosis through regulating inflammatory signaling pathways. *Chin. J. Integr. Med.* 2017. Vol. 23. № 9. P. 689-695. doi: 10.1007/s11655-017-2416-x. PMID: 28861889.
54. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016. Vol. 316. № 12. P. 1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985. PMID: 27673306.
55. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73. № 24. P. 3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Erratum in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73. № 24. P. 3234-3237. PMID: 30423391.
56. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin V.L., Nguyen G. et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 25. P. 2429-2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492. PMID: 30575491; PMCID: PMC6247346.
57. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020. Vol. 141. № 9. P. e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. PMID: 31992061.
58. Chang C.C., Sun M.F., Chou Y.C., Yeh C.C., Hu C.J., Cherng Y.G., Chen T.L., Liao C.C. Decreased Risk of Stroke in People Using Red Yeast Rice Prescriptions (LipoCol Forte®): a Total Population-Based Retrospective Cohort Study. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2022 Apr 23. 2022. 8160425. doi: 10.1155/2022/8160425. PMID: 35502179; PMCID: PMC9056220.
59. Becker D.J., French B., Morris P.B., Silvent E., Gordon R.Y. Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am. Heart J.* 2013. Vol. 166. № 1. P. 187-96. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.019. PMID: 23816039.
60. Liu Z., Chen P. A case of erectile dysfunction induced by red yeast rice in lipid-lowering therapy. *Phytother. Res.* 2018. Vol. 32. № 5. P. 953-954. doi: 10.1002/ptr.6025. PMID: 29356231.
61. Lin C.M., Lin Y.T., Lin R.D., Huang W.J., Lee M.H. Neurocytoprotective Effects of Aliphatic Hydroxamates from Lovastatin, a Secondary Metabolite from *Monascus*-Fermented Red Mold Rice, in 6-Hydroxydopamine (6-OHDA)-Treated Nerve Growth Factor (NGF)-Differentiated PC12 Cells. *ACS Chem. Neurosci.* 2015. Vol. 6. № 5. P. 716-24. doi: 10.1021/cn500275k. PMID: 25692332.
62. Husakova M., Plechata M., Branska B., Pataková P. Effect of a *Monascus* sp. Red Yeast Rice Extract on Germination of Bacterial Spores. *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 686100. doi: 10.3389/fmicb.2021.686100. PMID: 34108955; PMCID: PMC8180847.
63. Chen C.H., Yang J.C., Uang Y.S., Lin C.J. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int. J. Pharm.* 2013. Vol. 444. № 1-2. P. 18-24. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.028. PMID: 23352857.
64. Leone G., Consumi M., Pepi S. et al. New formulations to enhance lovastatin release from red yeast rice (RYR). *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2016. Vol. 36. P. 110-119. doi: 10.1016/j.jddst.2016.10.001.
65. Liu Z.G., Chen P.J. A case of erectile dysfunction induced by red yeast rice in lipid-lowering therapy. *Phytother. Res.* 2018. 32(5). 953-954. doi: 10.1002/ptr.6025

66. Dobremez V., Serra A., Grosset-Janin D., Dopter A., Pineau-Blondel E., Ruel J.H. Myasthenia gravis exacerbation after red yeast rice use. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2018. Vol. 174. № 7–8. P. 577–578. doi: 10.1016/j.neurol.2017.08.006. PMID: 30017101.

67. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed. *EFSA J.* 2012. Vol. 10. № 3. P. 2605. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2605.

68. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food, Younes M., Aggett P. et al. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA J.* 2018. Vol. 16. № 8. P. 5368.

69. Banach M., Patti A.M., Giglio R.V. et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72. № 1. P. 96–118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040. PMID: 29957236.

70. Osadnik T., Goławski M., Lewandowski P. et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol. Res.* 2022. P. 106402. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106402. PMID: 35988871.

Отримано/Received 02.10.2022

Рецензовано/Revised 13.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2022 ■

Information about authors

Sokolova L.K., State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Pushkarev V.M., State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Tronko M.D., State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

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

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Treatment of hyperlipidemia and other metabolic disorders with bioactive drugs from red fermented rice

Abstract. Red yeast, or fermented, rice (RYR) is made by fermenting steamed rice (*Oryza sativa*) with an edible mushroom (*Monascus purpureus*, etc.). RYR contains various chemical components, including monacolins, pigments, organic acids, amino acids, sterols, decalin derivatives, flavonoids, lignans, coumarin, terpenoids, and others. In addition, polysaccharides and monascan were isolated from RYR. Monacolins and pigments are the most abundant and biologically active components of RYR. RYR exhibits a wide range of biological properties, including hypolipidemic, antiatherosclerotic, antidiabetic, antiadipogenic, hepatoprotective, immunomodulatory, antiinflammatory, antihypertensive, anticancer, neurocytoprotective, and antiosteoporotic effects. Among them, hypolipidemic and antiatherosclerotic activity is the most pronounced. As a result of numerous analyses, reliable conclusions were made that RYR

drugs affect risk factors for metabolic syndrome (MS). Evidence suggests that RYR drugs significantly reduce mortality and cardiovascular events in MS, improve blood glucose levels, lipid profile, and blood pressure. Thus, RYR drugs can be an effective means of treatment — they reduce MS risk factors and prevent the progression of cardiovascular diseases. Due to the complex system of RYR components that interact with each other and reinforce each other, RYR drugs are more effective than commercial statins, they rarely cause intolerance, and less often lead to diabetes. Even more promising is the use of mixtures of lipid-lowering drugs, such as bergamot, artichoke, berberine, etc. Although chronic use of monacolins may cause mild side effects, they are generally safe and well tolerated.

Keywords: red yeast (fermented) rice; statins; dyslipidemia; metabolic syndrome; diabetes; atherosclerosis

UDC 616.1-084:614.253.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.7.2022.1214>

Aayushee Rao, Sudhanshu Kacker, Neha Saboo

Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, India

The effects of yoga on cardiovascular risk factors

Abstract. Cardiovascular diseases is a group of disorders of the heart and blood vessels, including coronary heart disease, cerebrovascular disease, rheumatic heart disease, peripheral artery disease, congenital heart disease, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism. The most important behavioral risk factors for heart disease and stroke are poor diet, physical inactivity, smoking, and harmful alcohol use. The impact of behavioral risk factors may manifest in each individual as high blood pressure, hyperglycemia, hyperlipidemia, overweight, and obesity. The purpose of this study was to give a thorough scientific analysis of yoga's contribution to the management and prevention of cardiovascular diseases and related risk factors. The records are collected from several databases. We performed an extensive search of the PubMed/Medline electronic database. However, it is believed that the risk of cardiovascular disease can be reduced by adjusting for several risk factors, such as increasing physical activity and using relaxation to reduce stress, both of which are elements of yoga. As yoga has become an increasingly popular form of exercise, it could be an important intervention for primary and secondary cardiovascular disease prevention. Evidence suggests that regular exercise can reduce the risk of death from cardiovascular disease, and it is beneficial when included in primary and secondary prevention strategies. This review assessed the effectiveness of yoga in reducing various cardiovascular risk factors (blood pressure, weight, body mass index, lipid profile, blood sugar). There is promising evidence that the practice of yoga improves cardiovascular health. Yoga practice length has a beneficial relationship with reducing the risk of cardiovascular diseases. Numerous studies used limited sample numbers, varied the forms and lengths of their yoga treatments, and omitted information on the processes behind change. The prevention and management of cardiovascular illnesses and associated risk factors, however, might be greatly aided by yoga. To even further understand the numerous possible mechanisms behind yoga's effects, more research is necessary.

Keywords: cardiovascular disease; cardiovascular disease risk factors; diabetes mellitus; yoga

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) have become India's major cause of death. In India, cardiovascular disease claimed between 62.5 and 12.7 million early life years in 2016 [1]. Approximately 12.0 % to 20.0 % and 6.0 % to 9.0 % of all fatalities in these areas, were attributed to ischemic heart disease and stroke, respectively [2]. Common issues like smoking may contribute differently in different Indian states, according to a review of the cardiovascular disease burden connected to modifiable risk factors. The burden of cardiovascular disease is influenced by several variables, including high blood pressure, high cholesterol, dietary exposure, cigarette smoking, and obesity. Among the major lifestyle risk variables that contri-

buted to CVD DALYs in 2016, diet (low intake of fruits, vegetable, cereals and nuts and higher intake of salt, trans-fat, and red meat) was followed by smoking and a lack of exercise. However, among metabolic abnormalities; hypertension, dyslipidaemia and raised fasting plasma glucose levels were the ones that contributed most to the CVD DALYs in India [2]. Much of the success in reducing preventable cardiovascular disease mortality has benefited the elderly, but much remains to be done in the area of primary cardiovascular disease prevention, in particular, are people under the age of 65 [3]. To prevent the first CVD event from happening, primary CVD prevention compromises screening for cardiovascular risk in asymptomatic individuals and implementing risk reduction treatments in

those at high risk [4, 5]. Interventions aimed at improving nutrition, physical exercise, smoking cessation, and stress management have been associated to significant decreases in absolute cardiovascular disease risk scores in high-risk persons [6]. Physical inactivity is listed in numerous guidelines as a significant modifiable risk factor for developing cardiovascular disease. It is the fourth most common cause of death worldwide [7]. They claim that people who exercise regularly and appropriately reduce their risk of high blood pressure, cardiac disease, strokes, and high plasma glucose level, thus aid them in keeping a healthy weight. Yoga is an age-old Indian discipline that combines physical, mental, and spiritual components, maybe a beneficial form of activity.

Methodology

Records were gathered from several databases. Using the keywords “Yoga and Cardiovascular Disease, Yoga and Cardiac rehabilitation, Risk factors for Cardiovascular Disease and Yoga, Yoga and Coronary Heart Disease, Yoga and Hypertension” we conducted a thorough search of the Medline, PubMed electronic database to locate pertinent articles in English. Only included studies with at least one randomized controlled trial of yoga treatment. There were no constraints on the types of yoga done, their frequency, or length. **The purpose of this study** was to give a thorough scientific analysis of yoga’s contribution to the management and prevention of cardiovascular diseases and their related risk factors.

Cardiovascular disease in India: a growing problem

CVD, different malignancies, chronic respiratory disorders, diabetes, and other noncommunicable illnesses are among the main cause of mortality. This epidemiological change is mostly brought on by the rise in cardiovascular disease prevalence and cardiovascular disease risk factors in India. The estimated prevalence of cardiovascular disease in India in 2016 was 54.5 million [8]. In India, cardiovascular illnesses are presently the leading cause of death, with ischemic heart disease and stroke contributing more than 80.0 % of the load [8]. Cardiovascular disorder, such as ischemic heart disease and cerebrovascular diseases like strokes, are the major cause of deaths, accounting for 177 lakh fatalities [9]. In India, the burden of non-communicable diseases kept growing, with cardiovascular disease-bearing a disproportionate share of the burden [10]. Cardiovascular disease-related illnesses now account for more than two third of non-communicable disease mortality in India [11]. Despite large disparities in risk factor incidence across different locations, in India, cardiovascular disorders continues to be leading cause of mortality, particularly in poorer regions and rural areas [12]. In India, the disease transition has mirrored the rapid epidemiological shift paradigm, with a swift change in the last two decades to the era of delayed chronic illnesses. The PURE Study conducted by Yusuf et al., had three key conclusions. First, regardless of the fact that those nations seemed to have the lowest risk-component load, the incidence of significant cardiovascular events increases in the low-income

countries. In contrary, the incidence of non-major cardiac disease increases in high-income nations. Second, the number of fatalities following major cardiovascular events and the rate of death from all the causes were highest in low-income countries, intermediate in middle income countries, and least in high-income countries. Third, in middle income countries and low income countries, the rate of major cardiovascular events and the rates of death from all the causes were lower in rural than in urban areas, whereas the risk thing load was higher in urban than in rural areas in both the nations [13]. Compared to those of European descent, cardiovascular illness strikes Indians at least 10 years sooner and during their peak prolific midlife years [14, 15]. In India, CVDs caused 28.1 % of all the fatalities and 14.1 % of DALYs in 2016 compared to 15.2 % and 6.9 %, respectively, during the year 1990 [16]. The two most prevalent cardiovascular disorders, ischemic heart disease and stroke, accounted for 24.9 % of all DALYs caused by CVDs. In India, the prevalence of CVDs increased from 2.57 crores during 1990 to 5.45 crores during the year 2016. Despite advances in technical and pharmaceutical over the past many years and even slight drops in the overall mortality rate from the CVDs, it continues to be the leading reason for death and a significant economic burden [17].

Cardiovascular disease risk factors and burden

The GBD 2016 (Global Burden of Disease) study’s comparative risk factor evaluation for India and the United States revealed that cardiovascular risk variables are historically important predictors of cardiovascular disease in both the US and India [2]. Similar percentages of burden of cardiovascular disease may be related to obesity, smoking, high blood pressure, high blood cholesterol, and dietary exposures.

By 2025, there will be 213.5 million people with hypertension than there were in 2000 (118 million) [18]. In contrast to most Western countries, India has seen an increase in average blood pressure over the previous 2 decades [19].

Prevalence of DM has quadrupled in rural regions from 2.0 % to 9.0 % during the previous 20 years while nearly doubling in urban areas from 9.0 % to 17.0 % [20]. By 2030, it is predicted that there will be a startling 101 million people worldwide who have DM [21]. According to a calculation based only on the ICMR-INDIAB research, 77 million Indians have prediabetes, also known as impaired glucose tolerance (IGT) or impaired fasting glucose (IFG) [22].

Sequential studies conducted in India suggested that the average levels of triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, and non-high-density lipoprotein cholesterol increasing rapidly [23]. Only 20.0 % of participants in the ICMR-INDIAB research had each of their lipid levels inside the normal limits, and a significant number of them had minimum one lipid anomaly [24]. Low HDL-cholesterol, which was seen more frequently in people with lower educational levels remained the most frequently seen lipid anomaly [24]. Low concentrations of HDL cholesterol in the blood and high triglyceride concentrations are the indicators of dyslipidaemia. The crude prevalence of high total cholesterol in 2016 was 23.0 % [8].

Obesity, especially abdominally obesity, increases the chances of developing or increases the risk of metabolic and cardiovascular disease risk factors such as increased blood pressure, deranged lipid profile, insulin resistance, and type 2 DM. Such risk factors also contribute to growing health care expenditure by raising the chance of CVD morbidity and death [25, 26]. In accordance with WHO criteria for the Asia-Pacific region, obesity is classified as either overweight (BMI > 23 kg/m²) or obese (BMI > 25 kg/m²) [27, 28]. Irrespective of age and Body Mass Index (BMI), abdominal obesity, as determined by waist size, is also substantially linked to the risk for cardiovascular disease as well as a predictor of higher mortality in both men and women [29, 30]. Waist measurement above 88 cm for females and over 102 cm for males is considered central obesity. It is more advantageous to lose 5.0 % to 10.0 % of body weight and maintaining it for prolonged periods of time since it lowers the risk of CVDs and other health issues [31]. Prevalence rates of central obesity and obesity overall range from 16.9 % to 36.3 % and 11.8 % to 31.3 %, respectively, according to ICMR-INDIAB research. Thus, abdominal obesity is significant risk factor for CVDs in India [32].

Cardiovascular disease prevention

Focusing on the primary cardiovascular disease prevention and managing the modifiable risk factors for the illness, such as cigarette smoking, elevated blood pressure, deranged lipid profile, elevated blood glucose levels, and most crucially, obesity, have been encouraged. The recommendations advise that prompt lifestyle changes are crucial for the control and prevention of CVDs in both the at-risk population and those who already have it [33]. Numerous risk factors are connected to lifestyle decisions including lack of exercise, smoking, drinking, and eating unhealthily [34]. Different approaches incorporating a healthier diet and managing stress have been found to be useful, even though scientific treatments are effective in preventing and managing CVDs [34]. Yoga is such a method that combines stress reduction with physical activity. Given that high levels of physical activity are a crucial factor in reducing obesity and cardiovascular illnesses, yoga may be a significant intervention for both primary and secondary prevention of CVDs since it is becoming more and more popular as a type of physical activity [34]. Yoga really does help with high blood pressure, deranged lipid profile, and atherosclerosis, based on various research. Systemic study showed that yoga reduced metabolic risk factors including high blood pressure and deranged lipid profile [34]. The evidence suggests that behavioural treatment or lifestyles modification may help with preventive care and sustainable management of CVDs, as well as reducing the chance of developing the condition, albeit effectiveness depends mainly on compliance [35]. Statistics shows that those who don't ever had any cardiovascular disease risk factors by midlife live much longer and are healthy [36]. The American Heart Association has recommended a programme called Life's Simple 7 TM that focuses on 4 healthier lifestyles elements and 3 ideal characteristics [37]. First, the committee developed a concept of optimum cardiovascular health, which would be defined as (1) the simultaneous practice of four healthy ac-

tivities (no smoking since 1 year, within normal limit BMI, daily minimum required physical exercise, healthy intake of diet so as to encourage cardiovascular health), (2) the presence of four good health indicators (no DM, no cigarettes use over the last year, total cholesterol level not higher than 200 mg/dl without any treatment, blood pressure not more than 120/80 mmHg without medications); and (3) not having any significant cardiovascular disease (like stroke, heart failure, coronary heart disease, etc). Smoking is a habit that appears on that both list of health indicators and health related behaviours owing to the importance of quitting smoking and smoking termination for health education. In order to achieve all the requirements listed above which define perfect cardiovascular fitness, the committee identified a total of seven health behaviours and aspects. Blood pressure, cholesterol, blood glucose, physical inactivity, food, weight, and smoking are the seven major risk factors which individuals may reduce via healthy lifestyle choices to assist them in achieving optimum cardiovascular health.

Yoga

Yoga is described as “an ancient Indian discipline comprising of posture movements, controlled breathing, meditation” as in Oxford Handbook of Complementary Medicine [34]. It is claimed to lead the understudy to a unification of both mind and body and soul and was established in India more than five thousand years ago. It is built on the integration of three fundamental elements: Asana (body position), Pranayama (breath), Dhyana (concentration and devotion). The six primary sub-disciplines of yoga are bhakti, hatha, jnana, karma, mantra, and raja [34].

Hath yoga is one of the varieties of yoga that is regarded as a practice that can help avoid cardiovascular disease. A modern-day stressor is a key contributory factor in a variety of ailments, including cardiovascular disease. Several research indicates that yoga may reduce risk factors for CVDs including type 2 DM, smoking, hypertension, deranged lipid profiles, overweight, and psychological stress [38–41]. There is data that a yoga-based regimen could slow or even stop the advancements of cardiovascular illnesses [42]. Exercising regularly appears to reduce the chance of succumbing through CVDs, according to the evidence, and it is advantageous when included within primary and secondary preventive methods [34]. This is due to the positive impact that regular activity had upon CVD symptoms, a person's functional ability, metabolism, and the life quality, in addition to CVD risk factors. Yoga is also a reasonably safe, mild option for improving overall health and mental well-being, particularly for individuals who live sedentary lifestyles [34].

Yoga and high blood pressure

By 2020, hypertension, which is a significant risk factor for many cardiovascular illnesses, would be the leading cause of mortality and disability in India [43]. Various researches have revealed that practising yoga significantly lowers systolic and diastolic blood pressure [44–46], pulse pressure [47–49], and mean arterial blood pressure and all of these measurements in people with high blood pressure [49, 50]. Certain asanas and pranayama are suggested for the goal of

lowering blood pressure (BP). Advantages might include a decrease in stress and a modification of baroreceptors sensitivity and parasympathetic tone. Yoga is a non-toxic supplement to diets and exercises that lowers blood pressure and is also reasonably priced. However, it is still unclear which component, asanas, pranayama, or meditation, has the most effect on decreasing blood pressure, or whether it is a blend of all three [36].

Yoga and dyslipidaemia

The practice of yogic techniques to decrease lipid levels is a secure alternative that's being evaluated. Owing to the calming effects of meditating, this impact is likely influenced by a decrease in adrenergic activity as well as a change in serum cholesterol [51].

Yoga and diabetes

A defining characteristic of effective diabetes care is the decrease in cardiovascular risk factors in DM [52–54]. It appears like yoga can help with it though. There are 2 potential avenues for the yoga's mode of action: vagal stimulation is the first step, followed by parasympathetic activation and hypothalamus-pituitary-adrenal axis alteration [55].

The first hypothesised mechanism explains how yoga's effect on stimulation of vagus enhances baroreflex sensitivity, decreases inflammatory cytokines, and thus lowers BP as well as resting heart rate [52, 55–58]. In those with type 2 DM, practicing yoga decreases the likelihood of cardiovascular illnesses and enhances endothelial function [52]. The usefulness of a yoga-based fitness programme in enhancing glucose control in patients suffering from type 2 DM was examined in a research by U. Gupta et al. Comparing the yoga-based fitness programme subjects with subjects given standard care, there was a positive decrease (0.21 % 95% confidence interval [–0.34, 0.75], $p = 0.454$) in HbA1c. In comparison to 37.5 % of individuals in the standard arm, a decrease in HbA1c of less than 0.5 % was seen in 44.7 % of individuals in the yoga-based exercise programme. The HbA1c reduction was 0.3 % for those who attended more than 75.0 % of the sessions as opposed to 0.1 % for those having attended less than 75.0 % of the sessions, which was a superior result [59]. According to a preliminary study by Saboo et al. yoga programmes would be a risk reduction strategy for type 2 DM and its sequelae. Yoga interventions have a significant impact on autonomic nervous system in prediabetes [60]. Short-term yoga interventions are beneficial in the management of glycaemic indices such as blood glucose, HbA1c, and lipid profile in prediabetic individuals, according to research by S. Kacker et al. According to this preliminary study, yoga classes for individuals who are at high risk for developing type 2 DM might be a likely alternative for risk mitigation. Furthermore, prediabetics who practice yoga may find it useful for lowering cardiometabolic risk factors and boosting exercise confidence [61].

Yoga vs dietary intervention

The effectiveness of a 12-week yoga-based lifestyle intervention versus a diet intervention on cardio-metabolic risk variables in Indian individuals with metabolic syndrome

was examined by R. Yadav et al. in 2019. Compared to the nutrition intervention group's (32.3 %) results, considerably higher percentage of participants (45.4 %) in the yoga-based lifestyle category improved from the MS. In decreasing cardio-metabolic risk variables and metabolic risk scores in Indian individuals with MS, 12-week yoga-based lifestyle interventions are more effective than typical food interventions [62].

Yoga and metabolic factors

In year 2015 research by P.M. Siu et al., participants with metabolic syndrome who were middle aged and older Chinese adults were examined to see how one year of yoga practise affected their cardiovascular risk factors, such as abdominal obesity, high blood pressure, deranged lipid profile, and high blood glucose levels. The yoga programme was shown to be linked with a decline in the number of cardiometabolic diagnostic components. A year of yoga practise resulted in a substantially reduced waist circumference. A shift toward lower systolic blood pressure was observed after the yoga intervention. These results suggest yoga's positive supplementary function in the treatment of metabolic syndrome [63]. Another study conducted by D.Y. Seo et al., examines the impact of an eight-week yoga-asana programme upon obese teenage male's body mass, lipid panel, and insulin sensitivity. The study's main conclusions have been that obese teenage males with elevated levels of body weight, fat mass, body fat percentage, body mass index, basal metabolic rate, fat-free mass, and total cholesterol responded better to an 8-week yoga-asana training regimen than they had at the beginning [64].

Stress and sedentary lifestyle

The effect of the Bikram yoga-intervention on risk factors for heart disease in stressed-out and inactive individuals was studied by Z.L. Hewett et al. in 2017. According to regression analysis, greater participation in the intervention class was linked to a substantial decline in body mass index, body fat percentage, and diastolic blood pressure [65].

Yoga and cardiovascular disease risk score

The effectiveness of short-term yoga-based short-term intervention programme was assessed by R. Yadav et al. in 2017, in lowering the Framingham Risk Score (FRS) and calculating the 10-year cardiovascular risk score. Following a brief yoga-based intervention, estimations of FRS and cardiovascular risk were significantly lower at 10 years. Low-density lipoprotein cholesterol and the decline in FRS have a substantial positive association; triglycerides, serum very low-density lipoprotein cholesterol, and systolic blood pressure have a positive but weaker correlation [42].

Yoga's second suggested mode of action involves the stimulation of the parasympathetic nervous system and related anti-stress processes. It lessens the perception of stress as well as the arousal of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, enhancing the metabolic and psychological profiles altogether, enhancing insulin sensitivity, and enhancing glycaemic control and lipid metabolism [55].

Based on this concept, a yoga-based lifestyle intervention might help deter the onset of cardiovascular and metabolic problems altogether [66]. Modifying one's lifestyle lowers the likelihood of developing cardiovascular diseases, making it effective for both the primary prevention and improved management of these conditions [67].

Conclusion

In accordance with this study, yoga may assist in minimizing several risk factors of CVDs (weight, heart rate, body mass index, blood pressure, stress, inflammation, oxidative stress, and blood glucose levels). Yoga practise length has a beneficial relationship with reducing the risk of CVDs. Numerous studies used limited sample numbers, varied the forms and lengths of their yoga treatments, and omitted information on the processes behind change. The prevention and management of cardiovascular illnesses and associated risk factors, however, might be greatly aided by yoga. To even further understand the numerous possible mechanisms behind yoga's effects, more research is necessary.

Limitations. Since this is a review article, we are unable to go into detail about our research methodology.

Acknowledgment. We want to acknowledge Principal RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan.

Conflict of Interest. No conflict of interest.

Funding. No funding.

References

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Compare Data Visualization*. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2017. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
2. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G., Ahmed M. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. 70(1). 1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Preventable deaths from heart disease & stroke*. 2013 [cited 2018 Mar 27]. <https://www.cdc.gov/vitalsigns/heart-disease-stroke>.
4. Weintraub W.S., Daniels S.R., Burke L.E., Franklin B.A., Goff D.C. Jr, Hayman L.L., Lloyd-Jones D. et al.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology, and Stroke Council. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011. 124(8). 967-90. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182285a81.
5. O'Keefe J.H., Carter M.D., Lavie C.J. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin. Proc.* 2009. 84(8). 741-57. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60525-9. PMID: 19648392; PMCID: PMC2719528.
6. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S., Lee I.M. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 *AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*. 2014. 129 (25 Suppl. 2). S76-99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
7. World Health Organization. *Global recommendations for physical activity for health*. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf.
8. India State-Level Disease Burden Initiative CVD Collaborators. The changing patterns of cardiovascular diseases and their risk factors in the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *Lancet Glob Health*. 2018. 6. e1339-e1351. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30407-8
9. WHO. *Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000e2015*. Geneva: World Health Organization; 2016.
10. Institute of Health Metrics and Evaluation. *GBD Profile: India*. http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_india.pdf.
11. Patel V., Chatterji S., Chisholm D., Ebrahim S., Gopalakrishna G., Mathers C., Mohan V., Prabhakaran D., Ravindran R.D., Reddy K.S. Chronic diseases and injuries in India. *Lancet*. 2011. 377. 413-428. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61188-9.
12. *Report on Causes of Death in India 2001–2003*. New Delhi, India: Office of the Registrar General of India; 2009.
13. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Islam S., Li W., Liu L., Bo J. et al.; PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371(9). 818-27. doi: 10.1056/NEJMoa1311890. PMID: 25162888.
14. Joshi P., Islam S., Pais P., Reddy S., Dorairaj P., Kazmi K., Pandey M.R. et al. Risk factors for early myocardial infarction in South Asians compared with individuals in other countries. *JAMA*. 2007. 297(3). 286-94. doi: 10.1001/jama.297.3.286. PMID: 17227980.
15. Xavier D., Pais P., Devereaux P.J., Xie C., Prabhakaran D., Reddy K.S., Gupta R. et al.; CREATE registry investigators. Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India (CREATE): a prospective analysis of registry data. *Lancet*. 2008. 371(9622). 1435-42. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60623-6. PMID: 18440425.
16. Indian Council of Medical Research, Public Health Foundation of India, Institute for Health Metrics and Evaluation. *GBD India compare data visualization*. <http://vizhub.healthdata.org/gbdcompare/india>.
17. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E. et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. 137(12). e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
18. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005. 365(9455). 217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1. PMID: 15652604.
19. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K., Singh G.M., Paciorek C.J., Cowan M.J., Farzadfar F. et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and

epidemiological studies with 786 country-years and 54 million participants. *Lancet*. 2011. 377(9765). 568-77. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3.

20. Gupta R., Guptha S., Sharma K.K., Gupta A., Deedwania P. Regional variations in cardiovascular risk factors in India: India heart watch. *World J. Cardiol*. 2012. 4(4). 112-20. doi: 10.4330/wjc.v4.i4.112. PMID: 22558490; PMCID: PMC3342579.

21. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

22. Anjana R.M., Pradeepa R., Deepa M., Datta M., Sudha V., Unnikrishnan R., Bhansali A. et al.; ICMR-INDIAB Collaborative Study Group. Prevalence of diabetes and prediabetes (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) in urban and rural India: phase I results of the Indian Council of Medical Research-INDIA DIABetes (ICMR-INDIAB) study. *Diabetologia*. 2011. 54(12). 3022-7. doi: 10.1007/s00125-011-2291-5.

23. Gupta R., Guptha S., Agrawal A., Kaul V., Gaur K., Gupta V.P. Secular trends in cholesterol lipoproteins and triglycerides and prevalence of dyslipidemias in an urban Indian population. *Lipids Health Dis*. 2008. 7. 40. doi: 10.1186/1476-511X-7-40. PMID: 18950504; PMCID: PMC2579290.

24. Joshi S.R., Anjana R.M., Deepa M., Pradeepa R., Bhansali A., Dhandania V.K., Joshi P.P. et al.; ICMR-INDIAB Collaborative Study Group. Prevalence of dyslipidemia in urban and rural India: the ICMR-INDIAB study. *PLoS One*. 2014. 9(5). e96808. doi: 10.1371/journal.pone.0096808. PMID: 24817067; PMCID: PMC4016101.

25. Olshansky S.J., Passaro D.J., Hershow R.C., Layden J., Carnes B.A., Brody J., Hayflick L. et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N. Engl. J. Med*. 2005. 352(11). 1138-45. doi: 10.1056/NEJMSr043743. PMID: 15784668.

26. Tangelos E.G., Cota D., Fujioka K. Complex cardiometabolic risk factors: Impact, assessment, and emerging therapies. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2006. 7 (Suppl.). 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2006.06.003>.

27. World Health Organization. Obesity — Preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series 894. Geneva: WHO; 1999.

28. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia, 2000. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206936>.

29. Aronne L.J. Therapeutic options for modifying cardiometabolic risk factors. *Am. J. Med*. 2007. 120 (3 Suppl. 1). S26-34. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.01.005. PMID: 17320519.

30. Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens C.H., Walters E.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Manson J.E. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998. 280(21). 1843-8. doi: 10.1001/jama.280.21.1843. PMID: 9846779.

31. Gadde K.M., Allison D.B. Cannabinoid-1 receptor antagonist, rimonabant, for management of obesity and related risks. *Circulation*. 2006. 114(9). 974-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596130.

32. Ahirwar R., Mondal P.R. Prevalence of obesity in India: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr*. 2019. 13(1). 318-321. doi: 10.1016/j.dsx.2018.08.032.

33. Maruthur N.M., Wang N.Y., Appel L.J. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. *Circulation*. 2009. 119(15). 2026-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.809491.

34. Hartley L., Dyakova M., Holmes J., Clarke A., Lee M.S., Ernst E., Rees K. Yoga for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. (5). CD010072. doi: 10.1002/14651858.CD010072.pub2. PMID: 24825181.

35. Rippe J.M., Angelopoulos T.J. Lifestyle strategies for cardiovascular risk reduction. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2014. 16(10). 444. doi: 10.1007/s11883-014-0444-y. PMID: 25092580.

36. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M.G., D'Agostino R.B., Beiser A., Wilson P.W., Wolf P.A., Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006. 113(6). 791-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548206.

37. Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D., Mozaffarian D., Appel L.J., Van Horn L., Greenlund K. et al.; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010. 121(4). 586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.

38. Park S.H., Han K.S. Blood Pressure Response to Meditation and Yoga: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Altern. Complement. Med*. 2017. 23(9). 685-695. doi: 10.1089/acm.2016.0234.

39. Cramer H., Lauche R., Haller H., Steckhan N., Michalsen A., Dobos G. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2014. 173(2). 170-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.017. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24636547.

40. Haider T., Sharma M., Branscum P. Yoga as an Alternative and Complimentary Therapy for Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med*. 2017. 22(2). 310-316. doi: 10.1177/2156587215627390.

41. Cramer H. The Efficacy and Safety of Yoga in Managing Hypertension. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2016. 124(2). 65-70. doi: 10.1055/s-0035-1565062.

42. Yadav R., Yadav R.K., Sarvottam K., Netam R. Framingham Risk Score and Estimated 10-Year Cardiovascular Disease Risk Reduction by a Short-Term Yoga-Based Life-Style Intervention. *J. Altern. Complement. Med*. 2017. 23(9). 730-737. doi: 10.1089/acm.2016.0309.

43. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J., Brown C., Cutler J.A., Higgins M., Horan M.J., Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension*. 1995. 25(3). 305-13. doi: 10.1161/01.hyp.25.3.305. PMID: 7875754.

44. Wolff M., Rogers K., Erdal B., Chalmers J.P., Sundquist K., Midlov P. Impact of a short home-based yoga programme on blood pressure in patients with hypertension: a randomized controlled trial in primary care. *J. Hum. Hypertens*. 2016. 30(10). 599-605. DOI:10.1038/jhh.2015.123.

45. Yadav R., Yadav R.K., Khadgawat R., Mehta N. OS 28-06 beneficial effects of a 12-week yoga-based lifestyle intervention on cardio-metabolic risk factors and adipokines in subjects with prehypertension or hypertension. *J. Hypertens*. 2016. 34. e252. DOI:10.1097/01.hjh.0000500572.10167.f4.

46. Saptharishi L., Soudarssanane M., Thiruselvakumar D., Navasakthi D., Mathanraj S., Karthigeyan M., Sahai A. Commu-

nity-based Randomized Controlled Trial of Non-pharmacological Interventions in Prevention and Control of Hypertension among Young Adults. *Indian J. Community Med.* 2009. 34(4). 329-34. doi: 10.4103/0970-0218.58393. PMID: 20165628; PMCID: PMC2822195.

47. Bhavanani A.B., Madanmohan, Sanjay Z., Basavaraddi I.V. Immediate cardiovascular effects of pranava pranayama in hypertensive patients. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2012. 56(3). 273-8. PMID: 23734443.

48. Vijayalakshmi P., Madanmohan, Bhavanani A.B., Patil A., Babu K. Modulation of stress induced by isometric handgrip test in hypertensive patients following yogic relaxation training. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2004. 48(1). 59-64. PMID: 15270370.

49. Bhavanani A.B., Madanmohan Sanjay Z. Immediate effect of sukha pranayama on cardiovascular variables in patients of hypertension. *Int. J. Yoga Ther.* 2011. (21). 73-76. PMID: 22398346

50. Hagins M., Rundle A., Consedine N.S., Khalsa S.B. A randomized controlled trial comparing the effects of yoga with an active control on ambulatory blood pressure in individuals with prehypertension and stage 1 hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2014. 16(1). 54-62. doi: 10.1111/jch.12244.

51. Hughes J.W., Fresco D.M., Myerscough R., van Dulmen M.H., Carlson L.E., Josephson R. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for prehypertension. *Psychosom. Med.* 2013. 75(8). 721-8. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182a3e4e5. PMID: 24127622; PMCID: PMC3834730.

52. Selvamurthy W., Sridharan K., Ray U.S., Tiwary R.S., Hegde K.S., Radhakrishnan U., Sinha K.C. A new physiological approach to control essential hypertension. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1998. 42(2). 205-13. PMID: 10225047.

53. Ross A., Thomas S. The health benefits of yoga and exercise: a review of comparison studies. *J. Altern. Complement. Med.* 2010. 16(1). 3-12. doi: 10.1089/acm.2009.0044. PMID: 20105062.

54. Kiecolt-Glaser J.K., Christian L., Preston H., Houts C.R., Malarkey W.B., Emery C.F., Glaser R. Stress, inflammation, and yoga practice. *Psychosom. Med.* 2010. 72(2). 113-21. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181cb9377.

55. Innes K.E., Vincent H.K. The influence of yoga-based programs on risk profiles in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2007. 4(4). 469-86. doi: 10.1093/ecam/nel103. PMID: 18227915; PMCID: PMC2176136.

56. Rajbhoj P.H., Shete S.U., Verma A., Bhogal R.S. Effect of yoga module on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in industrial workers of lonavla: a randomized controlled trial. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. 9(2). CC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/11426.5551.

57. Schmidt T., Wijga A., Von Zur Mühlen A., Brabant G., Wagner T.O. Changes in cardiovascular risk factors and hormones during a comprehensive residential three month kriya yoga training and vegetarian nutrition. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1997. 640. 158-62. PMID: 9401632.

58. Yadav R.K., Magan D., Mehta N., Sharma R., Mahapatra S.C. Efficacy of a short-term yoga-based lifestyle intervention in reducing stress and inflammation: preliminary results. *J. Altern. Complement. Med.* 2012. 18(7). 662-7. doi: 10.1089/acm.2011.0265. PMID: 22830969.

59. Gupta U., Gupta Y., Jose D., Mani K., Jyotsna V.P., Sharma G., Tandon N. Effectiveness of Yoga-based Exercise Program Compared to Usual Care, in Improving HbA1c in Individuals with Type 2 Diabetes: A Randomized Control Trial. *Int. J. Yoga.* 2020. 13(3). 233-238. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_33_20.

60. Saboo N., Kacker S., Rathore J. Correlation of Heart Rate Variability with Carotid Intima Media Thickness after 6 Month of Yoga Intervention in Prediabetics. *Int. J. Yoga.* 2021. 14(3). 198-205. doi: 10.4103/ijoy.ijoy_74_21.

61. Kacker S., Saboo N., Sharma S., Sorout J. Quasi Prospective Comparative Study on Effect of Yoga among Prediabetics on Progression of Cardiovascular Risk Factors. *Int. J. Yoga.* 2019. 12(2). 114-119. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_49_18. PMID: 31143018; PMCID: PMC6521758.

62. Yadav R., Yadav R.K., Khadgawat R., Pandey R.M., Upadhyay A.D., Mehta N. Randomized Controlled Trial of A 12-Week Yoga-Based (Including Diet) Lifestyle vs. Dietary Intervention on Cardio-Metabolic Risk Factors and Continuous Risk Score in Indian Adults with Metabolic Syndrome. *Behav. Med.* 2020. 46(1). 9-20. doi: 10.1080/08964289.2018.1538098.

63. Siu P.M., Yu A.P., Benzje I.F. et al. Effects of 1-year yoga on cardiovascular risk factors in middle-aged and older adults with metabolic syndrome: a randomized trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015. 7. 40. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0034-3>.

64. Seo D.Y., Lee S., Figueroa A., Kim H.K., Baek Y.H., Kwak Y.S., Kim N. et al. Yoga training improves metabolic parameters in obese boys. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2012. 16(3). 175-80. doi: 10.4196/kjpp.2012.16.3.175.

65. Hewett Z.L., Pumpa K.L., Smith C.A., Fahey P.P., Cheema B.S. Effect of a 16-week Bikram yoga program on heart rate variability and associated cardiovascular disease risk factors in stressed and sedentary adults: A randomized controlled trial. *BMC Complement. Altern. Med.* 2017. 17(1). 226. doi: 10.1186/s12906-017-1740-1. PMID: 28431533; PMCID: PMC5399826.

66. Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W., Billings J.H., Armstrong W.T., Ports T.A., McLanahan S.M. et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet.* 1990. 336(8708). 129-33. doi: 10.1016/0140-6736(90)91656-u. PMID: 1973470.

67. Innes K.E., Bourguignon C., Taylor A.G. Risk indices associated with the insulin resistance syndrome, cardiovascular disease, and possible protection with yoga: a systematic review. *J. Am. Board Fam. Pract.* 2005. 18(6). 491-519. doi: 10.3122/jabfm.18.6.491. PMID: 16322413.

Received 08.09.2022

Revised 19.09.2022

Accepted 30.09.2022 ■

Information about authors

Dr. Aayushee Rao (Corresponding Author), MBBS, MD Physiology Resident. Department of Physiology, MD Resident, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, 302018, India; e-mail: aayusheerao29@gmail.com; mob.: 9530299687; <https://orcid.org/0000-0002-0343-5777>

Dr. Sudhanshu Kacker, MBBS, MD Physiology. Department of Physiology, Senior Professor, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, 302018, India; <https://orcid.org/0000-0001-8947-2036>

Dr. Neha Saboo, MBBS, MD Physiology, PhD Physiology, Department of Physiology, Associate Professor, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, 302018, India; <https://orcid.org/0000-0002-2854-8831>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Aayushee Rao, Sudhanshu Kacker, Neha Saboo
Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, India

Вплив йоги на серцево-судинні фактори ризику

Резюме. Серцево-судинні захворювання — це група захворювань серця й кровоносних судин, включно з ішемічною хворобою серця, цереброваскулярною хворобою, хворобою периферичних артерій, тромбозом глибоких вен і емболією легеневої артерії. Найважливішими поведінковими факторами ризику серцево-судинних захворювань та інсульту є незбалансоване харчування, відсутність фізичної активності, куріння й зловживання алкоголем. Вплив поведінкових факторів ризику може проявлятися в кожній людині у вигляді підвищеного артеріального тиску, гіперглікемії, гіперліпідемії, надмірної маси тіла й ожиріння. Метою цього дослідження було провести науковий аналіз внеску йоги в лікування й профілактику серцево-судинних захворювань і пов'язаних з ними факторів ризику. Нами проведено широкий пошук в електронній базі даних PubMed/Medline. Встановлено, що ризик серцево-судинних захворювань можна зменшити, враховуючи декілька факторів ризику, наприклад посилення фізичної активності й використання релаксації для зменшення стресу, обидва з яких є елементами йоги. Оскільки йога стає все більш популярною формою фізичних вправ, вона може стати важливим заходом

первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. **Результати** свідчать, що регулярні фізичні вправи можуть знизити ризик смерті від серцево-судинних захворювань, і вони корисні, якщо їх включити до стратегій первинної і вторинної профілактики. У цьому огляді оцінювалася ефективність йоги в зниженні різних серцево-судинних факторів ризику (артеріальний тиск, маса тіла, індекс маси тіла, ліпідний профіль, рівень цукру в крові). Існують багатообіцяючі дані, що заняття йогою покращують стан серцево-судинної системи. Тривалість занять йогою сприятливо впливає на зниження ризику серцево-судинних захворювань. Численні дослідження використовували обмежену кількість вибірок, змінювали форми й тривалість занять йогою і пропускали інформацію про процеси, що стоять за змінами. Йога значною мірою може сприяти профілактиці й лікуванню серцево-судинних захворювань і пов'язаних з ними факторів ризику. Щоб ще краще зрозуміти численні можливі механізми впливу йоги, необхідні додаткові дослідження.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання; фактори ризику серцево-судинних захворювань; цукровий діабет; йога

Медикаментозне лікування первинного гіперпаратиреозу

Резюме. Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) — це не спровоковане зниженням рівня кальцію у крові гіперпродукування паратгормону (ПТГ), яке призводить до порушення гомеостазу кальцію. Поширеність ПГПТ упродовж останнього 10-річчя зростає у зв'язку з покращенням його діагностики. Сьогодні він посідає третє місце за цим показником після цукрового діабету та тиреоїдної патології. Провідними клінічними проявами ПГПТ є демінералізація та резорбція кісткової тканини, а також нефролітіаз і розвиток ниркової недостатності. Встановлено, що зниження швидкості гломерулярної фільтрації зворотно корелює з рівнем ПТГ та асоціюється з більшим зниженням мінеральної щільності кісткової тканини. Крім того, на тлі значного стійкого підвищення кальціємії підвищується частота гіпертрофії лівого шлуночка серця. Хворі із вказаною симптоматикою внаслідок невстановленого ПГПТ перебувають під наглядом ортопедів, кардіологів, сімейних лікарів. Моніторинг ПГПТ є сьогодні не до кінця відрегульованою проблемою. Це, зокрема, пов'язано з тим, що функціонуюча організаційна система діагностики цієї патології сприяла значному підвищенню як кількості виявлених хворих, так і частки серед них асимптомного ПГПТ. Частина хворих відмовляється від хірургічного втручання, яке зараз визнано оптимальним варіантом лікування ПГПТ. Ще у певній групі хворих мають місце протипоказання до операції у зв'язку з тяжкою коморбідною патологією. Ці фактори підвищують актуальність розробки принципів медикаментозної терапії патології, що потребує серйозного аналізу існуючих на сьогодні медикаментозних препаратів, їх терапевтичних можливостей, ризику ускладнень для відпрацювання клінічних рекомендацій. Саме ці питання й стали основою даної оглядової статті. Проаналізовано базу наукових публікацій за темою ПГПТ і фармакологічні аспекти дії лікарських засобів у хворих на цю патологію. Встановлено, що у повнотекстових статтях з аналізом результативності терапії найчастіше препаратами вибору були бісфосфонати, кальциміметик цинакальцет і вітамін D та його аналог. Ретельно розглянуто їх перспективи щодо впливу на провідну симптоматику ПГПТ. Результати аналізу дадуть змогу клініцистам вибрати індивідуальну тактику лікування конкретного хворого.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз; бісфосфонати; кальциміметик; вітамін D

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) — це не спровоковане зниженням рівня кальцію у крові гіперпродукування паратгормону (ПТГ), яке призводить до порушення гомеостазу кальцію [1, 2]. Поширеність ПГПТ упродовж останнього 10-річчя зростає у зв'язку з покращенням його діагностики. Сьогодні він посідає третє місце за цим показником після цукрового діабету та тиреоїдної патології [2, 3]. Провідними клінічними проявами ПГПТ є демінералізація та резорбція кісткової тканини, а також нефролітіаз і розвиток ниркової недостатності [4]. Встановлено, що зниження швидкості гломерулярної фільтрації зворотно корелює з рівнем ПТГ та асоціюється з більшим зниженням мінеральної

щільності кісткової тканини (МЩКТ). Крім того, на тлі значного стійкого підвищення кальціємії ($> 11,2$ мг/дл) підвищується частота гіпертрофії лівого шлуночка серця, порушується діастолічне наповнення та відбувається кальцифікація міокарда [5, 6]. Хворі із вказаною симптоматикою внаслідок невстановленого ПГПТ перебувають під наглядом ортопедів, кардіологів, сімейних лікарів.

При виявленні ПГПТ оптимальною лікувальною опцією вважається хірургічний метод. Але існує контингент хворих, які внаслідок певної коморбідності є неоперабельними або категорично відмовляються від операції. У цих випадках альтернативою може стати медикаментозна терапія.

З метою визначити найбільш перспективні препарати для лікування ПГПТ групою експертів було проаналізовано масив наукових публікацій за період 1946–2016 рр. [7]. Тематика пошуку та експертної оцінки включала ПГПТ, паратиреоїдну аденому та фармакологічні аспекти. Для експертизи відібрано тільки повні тексти статей англійською мовою стосовно медикаментозного лікування ПГПТ як головного об'єкта, у яких наведено результати терапії. Із 1999 публікацій вказаним умовам відповідали 54 статті, у яких наведені дані щодо бісфосфонатів (БФ) памідронату, алендронату, клодронату, міксу бісфосфонатів, етидронату, ризедронату, неридронату, кардіопротектора іпрофлавону, а також кальциміметика цинакальцету. Таким чином, більшість із відібраних експертами статей стосувались використання бісфосфонатів. Водночас значну увагу лікарів привернув кальциміметик — препарат з іншим механізмом дії.

Бісфосфонати — це фармакологічна група засобів, які впливають на структуру та мінералізацію кісткових клітин. Вони здатні тривалий час накопичуватись у кістковій тканині, концентруючись у лакунах кісткової резорбції, де через пригнічення мевалонового шляху біосинтезу холестерину в остеокластах порушують цитоархітектоніку та функціонування зрілих остеокластів [8, 9]. Крім того, БФ порушують диференціювання та дозрівання клітин — попередників остеокластів, зменшуючи їх популяцію [10]. Тобто головним фармакологічним ефектом БФ є зниження швидкості кісткового ремоделювання із уповільненням фази кісткової резорбції та відновлення балансу між резорбцією та оновленням клітин [11, 12]. Анаболічні ефекти БФ пов'язані з підвищенням життєздатності остеобластів шляхом блокування їх апоптозу, а також підвищення синтезу остеокластами колагену типу I. Це супроводжується позитивними змінами мікроархітектоніки кісток і збільшенням мінерального компонента. Як наслідок, потовщуються кісткові трабекули та відбувається запобігання втраті кісткової маси [13].

Терапія БФ сприяє значному зниженню кальцію у сироватці крові та його екскреції із сечею, але цей ефект тримається до шести місяців, а потім рівень кальцію підвищується до початкового показника. У більшості хворих підвищується рівень ПТГ, а втрата кісткової маси зменшується (за біохімічними маркерами) у всіх хворих. При довготривалих спостереженнях відзначається підвищення МЩКТ [14].

Виходячи з того, що позитивний вплив БФ на гіперкальціємію зберігається приблизно впродовж шести місяців, ці препарати логічно використовувати короткими курсами, наприклад, при підготовці хворих до операції.

Заслужовують на увагу результати тривалого використання БФ у хворих на остеопороз: алендронату — 10 років [15], ризедронату — 7 років [16], золендронату — 9 років [17–19], ібандронату — 5 років [20]. Було встановлено, що БФ накопичуються в кістках, де утворюють своєрідний «лікувальний резервуар», який забезпечує подовження їх вивільнення із кісток упродовж декількох місяців або років після завершення те-

рапії [21]. Саме ця властивість БФ стала обґрунтуванням можливості проведення так званих «лікувальних канікул» без зниження ефекту та без підвищення ризиків переломів, оскільки БФ продовжують діяти після закінчення курсу лікування. В останніх рекомендаціях з раціонального використання БФ вказано на можливість 5-річного вживання БФ без ризику розвитку атипових переломів стегна [14]. При цьому необхідно регулярно контролювати маркери резорбції кісткової тканини. Тобто тривалість терапії і «лікувальних канікул» базується на оцінці ризику переломів [13]. Пацієнти з помірним ризиком переломів можуть призупинити лікування БФ після п'яти років і не розпочинати його, доти мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) залишається стабільною [22].

Представником іншої фармацевтичної групи є кальциміметик цинакальцет. Препарат знижує рівень ПТГ, підвищуючи чутливість рецепторів кальцію на поверхні головних клітин ПТГ — основних регуляторів секреції ПТГ — до рівнів позаклітинного кальцію.

Зниження ПТГ спричиняє підвищення кальцію крові. При цьому ступінь зниження ПТГ корелює з рівнями цинакальцету. На тлі використання цинакальцету рівні кальцію в сироватці крові нормалізуються у 70–80 % пацієнтів з ПГПТ [7, 23]. Ефект підтримується до п'яти і більше років, але після припинення лікування рівні кальцію повертаються до початкових.

Відносно впливу препарату на МЩКТ дані літератури суперечливі. Є автори, які вважають, що він не впливає на МЩКТ, але опубліковані дані про можливий вплив цинакальцету на МЩКТ за умов його вживання не менше року [7, 24, 25]. Відсутні документовані дані щодо впливу цинакальцету на гіперкальціємічну симптоматику, у тому числі нефролітіаз, і якість життя.

Базуючись на публікаціях, які існують на сьогодні, найбільш перспективними препаратами для лікування ПГПТ можна вважати БФ. Вони інгібують опосередковану остеокластами резорбцію кісток і водночас активують вплив на остеобласти, чим відновлюють і підтримують баланс між резорбцією і оновленням клітин, а також підвищують МЩКТ. Проте БФ не впливають однозначно на рівні ПТГ.

Але цинакальцет здатний знижувати рівень ПТГ, і цей факт обґрунтовує можливу ефективність поєднаного використання БФ і цинакальцету у хворих на ПГПТ. Така комбінація може поєднати антирезорбтивні властивості БФ у частині зміцнення кісткової тканини із кальційрегулюючою дією цинакальцету. У дослідженні комбінація алендронату з цинакальцетом сприяла підвищенню МЩКТ під дією БФ та значному зниженню рівня кальцію в крові та сечі, зниженню ПТГ і маркерів втрати кісткової маси (лужна фосфатаза) [7, 26]. Крім того, продемонстровано зниження формування нефролітіазу та зменшення діаметру каменів на тлі комбінованої терапії [27].

Третьою складовою комбінованої медикаментозної терапії ПГПТ може стати використання препаратів вітаміну D та його аналогів [28], що обґрунтовано наступними факторами. У хворих на ПГПТ частіше, ніж за його відсутності, відзначається дефіцит вітаміну D

Таблиця 1. Вплив медикаментозної терапії на симптоматику ПГПТ

Група препаратів	Рівень кальцію	ПТГ	Кісткова система
Бісфосфонати	↓, але ефект підтримується близько 6 місяців	– або ↑	↓ втрати кісткової маси ↑ МЩКТ, уповільнює резорбцію кісток ↓ метаболізм зрілих остеокластів і порушує диференціювання та дозрівання їх попередників
Кальциміметик цинакальцет	↓ і нормалізується у 70–80 % хворих на тривалий час	↓	Дані щодо впливу на МЩКТ суперечливі
Вітамін D та його аналоги (α-кальци- дол, кальцитріол)	–	↓	↓ остеокластогенез ↓ пул клітин — попередників остеокластів, Активує синтез факторів росту кісток і білків кісткового матриксу

[29, 30]. Науковими дослідженнями встановлено механізми, які пояснюють асоціативні зв'язки між дефіцитом вітаміну D і ПГПТ:

- вітамін D та його аналоги підвищують кількість та активність остеобластів, що може збалансувати знижений кругообіг речовин у кістках, який спостерігається на тлі вживання БФ [31, 32];
- альфакальцидол (аналог вітаміну D) впливає на резорбцію та формування кісткової тканини [33];
- анаболічна дія аналогів вітаміну D сприяє збільшенню МЩКТ і зниженню ризику переломів [34, 35];
- аналоги вітаміну D через вплив на нервово-м'язову систему можуть зменшити кількість падінь і, відповідно, переломів [28].

Крім того, встановлено, що на тлі дефіциту вітаміну D перебіг ПГПТ є більш тяжким [36], із більшими розмірами аденоми паращитоподібної залози, рівнями ПТГ та кальцію, більшим зниженням МЩКТ, розвитком фіброзно-кістозного остеїту [37, 38].

Результати експериментальних та клінічних досліджень демонструють, що ймовірність розвитку гіперкальціурії на тлі прийому аналогів вітаміну D знижується при використанні комбінованої терапії з БФ [39, 40]. Комбінована терапія аналогами вітаміну D і БФ підвищує ефективність щодо профілактики втрати кісткової тканини та випадків переломів унаслідок різних і взаємодоповнюючих моделей дії на скелетно-м'язову, імунну та нервову системи [41].

Таким чином, на сьогодні найбільш популярними та дослідженими групами препаратів, які найчастіше використовуються клініцистами при медикаментозному моніторингу ПГПТ, є БФ, кальциміметик цинакальцет і препарати вітаміну D та його аналогів. У табл. 1 подані основні напрямки впливу цих препаратів на прояви ПГПТ.

Наведені в табл. 1 дані щодо можливостей препаратів різних фармакологічних груп впливати на ті чи інші патологічні зміни за ПГПТ можуть бути використані клініцистами для персонального підбору комбінації препаратів для конкретного хворого, тому мають перспективу оптимізувати результати терапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Bilezikian J.P. Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018. 103(11). 3993-4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>.
2. Alore E.A., Suliburk J.W., Ramsey D.J., et al. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism Across the Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Intern. Med.* 2019. 179 (9). 1220-1227. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.1747.
3. Seib C.D., Meng T., Suh I., Cisco R.M., Lin D.T., Morris A.M., Trickey A.W., Kebebew E. Undertreatment of primary hyperparathyroidism in a privately insured US population: Decreasing utilization of parathyroidectomy despite expanding surgical guidelines. *Surgery*. 2021. 169 (1). 87-93. doi: 0.1016/j.surg.2020.04.066.
4. El-Kishawi A.M., El-Nahas A.M. Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2006. 17(3). 373-82. PMID: 16970258.
5. Dombrowsky A., Borg B., Xie R., Kirklin J.K., Chen H., Balentine C.J. Why Is Hyperparathyroidism Underdiagnosed and Undertreated in Older Adults? *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*. 2018. 1211. 1179551418815916. doi: 10.1177/1179551418815916.
6. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T., et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016. 151. 959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
7. Leere J.S., Karmisholt J., Robaczyn M., Vestergaard P. Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *Front. Endocrinol.* 2017. 79 (8). doi: 10.3389/fendo.2017.00079.
8. Idris A.I., Rojas J., Greig I.R. et al. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif. Tissue Int.* 2008. 82 (3). 191-201. DOI: 10.1007/s00223-008-9104-y.
9. Gong L., Altman R.B., Klein T.E. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011. 21 (1). 50-3. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328335729c.
10. Rogers M.J., Crockett J.C., Coxon F.P. et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011. 49 (1). 34-41. DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.008.
11. Jung S.-M., Han S., Kwon H.-Y. Dose-Intensity of Bisphosphonates and the Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporosis Patients. *Front. Pharmacol.* 2018. 9. 796. DOI: 10.3389/fphar.2018.00796.
12. Meyyur Aravamudan V., Er C. Osteonecrosis of the Jaw and Concomitant Atypical Femoral Fractures with Bisphosphonates: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2019. 11 (7). e5113. DOI: 10.7759/cureus.5113.

13. Brown J.P., Morin S., Leslie W., Papaioannou A., Cheung A.M., Davison K.S., Goltzman D., et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can. Fam. Physician*. 2014. 60 (4). 324-33. PMID: 24733321; PMCID: PMC404654.
14. Langdahl B.L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol.* 2021. 178(9). 1891-1906. doi: 10.1111/bph.15024.
15. Wang Y.-K., Zhang Y.-M., Qin S.-Q. et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018. 97(42). e12691. DOI: 10.1097/MD.00000000000012691.
16. Eastell R., Hannon R.A., Wenderoth D., Rodríguez-Moreno J., Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96 (11). 3367-3373. doi:10.1210/jc.2011-0412.
17. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B. et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379 (25). 2407-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1808082.
18. Jeon H.-L., Oh I.-S., Baek Y.-H. et al. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J. Bone Miner. Metab.* 2020. 38 (2). 254-63. DOI: 10.1007/s00774-019-01052-6.
19. Diab D.L., Watts N.B. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2013. 5 (3). 107-111. doi: 10.1177/1759720X13477714.
20. Maraka S., Kennel K.A. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ*. 2015. 351. h3783. doi: 10.1136/bmj.h3783. PMID: 26333528.
21. McClung M., Harris S.T., Miller P.D., Bauer D.C., Davison K.S., Dian L., Hanley D.A., et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am. J. Med.* January 2013. 126 (1). 13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023.
22. Bauer D.C., Abrahamsen B. Bisphosphonate Drug Holidays in Primary Care: When and What to Do Next? *Curr. Osteoporos Rep.* 2021. 19(2). 182-188. doi: 10.1007/s11914-021-00660-4.
23. Rolighed L., Rejnmark L., Sikjaer T., Heickendorff L., Vestergaard P., Mosekilde L., et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. 1072-80. DOI: 10.1210/jc.2013-3978.
24. Tsuruta Y., Okano K., Kikuchi K., Tsuruta Y., Akiba T., Nitta K. Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013. 17 (1). 120-6. doi: 10.1007/s10157-012-0665-8.
25. Díaz-Tocados J.M., Rodríguez-Ortiz M.E., Almadén Y., Pineda C., Martínez-Moreno J.M., Herencia C., Vergara N., et al. Calcimimetics maintain bone turnover in uremic rats despite the concomitant decrease in parathyroid hormone concentration. *Kidney Int.* 2019. 95 (5). 1064-1078. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.015.
26. Faggiano A., Di Somma C., Ramundo V., Severino R., Vuolo L., Coppola A., Panico F., et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2011. 39 (3). 283-7. doi: 10.1007/s12020-011-9459-0.
27. Brardi S., Cevenini G., Verdacchi T., Romano G., Ponchietti R. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2015. 87 (1). 66-71. DOI 10.4081/aiua.2015.1.66.
28. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451. PMID: 30582861.
29. Souberbielle J.-C., Bienaimé F., Cavalier E., Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Annales d'Endocrinologie*. 2012. 73 (3). 165-169. doi.org/10.1016/j.ando.2012.04.008.
30. Walker M.D., Bilezikian J.P. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017. 55. 3-5. doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1.
31. Akkawi I., Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018. 6 (2). 122-127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
32. Föger-Samwald U., Dovjak P., Azizi-Semrad U., Kersch-Schindl K., Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J.* 2020. 19. 1017-1037. doi: 10.17179/excli2020-2591.
33. Rajković J., Stojanović S., Dorđević L., Cvetković T., Stevo Najman. Locally applied cholecalciferol and alfacalcidol act differently on healing of femur defects filled with bone mineral matrix and platelet-rich plasma in ovariectomized rats. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2015. 29 (5). 963-969. DOI: 10.1080/13102818.2015.1055702.
34. Nakamura Y., Suzuki T., Kamimura M., Murakami K., Ikegami S., Uchiyama S., Kato H. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment. *Bone Res.* 2017. 5. 17021. doi: 10.1038/boneres.2017.21.
35. Kobayakawa T., Miyazaki A., Takahashi J., Nakamura Y. Effects of romosozumab with and without active vitamin D analog supplementation for postmenopausal osteoporosis. *Clinical Nutrition Espen*. 2022. 48. 267-274. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.002.
36. Walker M.D., Cong E., Lee J.A., et al. Low vitamin D levels have become less common in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2015. 26 (12). 2837-2843. doi:10.1007/s00198-015-3199-6.
37. Lindeman B.M., Pesce C.E., Tsai H.L., et al. Lower vitamin D levels in surgical hyperparathyroidism versus thyroid patients. *Am. Surg.* 2014. 80 (5). 505-510. PMID: 24887732; PMCID: PMC4362715.
38. Liu Y., Guo S., Wu J., et al. Changes in clinical patterns of Chinese patients with primary hyperparathyroidism in the past 12 years: a single-center experience. *Endocr. Connect.* 2021. 10(11). 1428-1434. doi:10.1530/EC-21-0382.
39. Aydoğan N.H., Özel İ., İltar S., Kara T., Özmeriç A., Alem-daroğlu K.B. The effect of vitamin D and bisphosphonate on fracture healing: An experimental study. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2016. 7 (2). 90-94. doi: 10.1016/j.jcot.2016.01.003.
40. Innao V., Allegra A., Ginaldi L., Pioggia G., De Martinis M., Musolino C., Gangemi S. Reviewing the Significance of Vitamin D Substitution in Monoclonal Gammopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 4922. https://doi.org/10.3390/ijms22094922.
41. Yao P., Bennett D., Mafham M., et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2019. 2 (12). e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.

Отримано/Received 01.08.2022

Рецензовано/Revised 02.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 11.10.2022 ■

Information about author

O. Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; contact phone: +380503233913; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.A. Goncharova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Medicinal treatment of primary hyperparathyroidism

Abstract. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a hyperproduction of parathyroid hormone that is not provoked by a decrease in the blood calcium level, which leads to a violation of calcium homeostasis. The prevalence of PHPT has been increasing over the past 10 years due to improvements in its diagnosis. Currently, it ranks third by this indicator after diabetes and thyroid pathology. The leading clinical manifestations of PHPT are demineralization and resorption of bone tissue, as well as nephrolithiasis and the development of renal failure. It was found that a decrease in the glomerular filtration rate is inversely correlated with the level of parathyroid hormone and is associated with a greater decrease in bone mineral density. In addition, the frequency of left ventricular hypertrophy increases against the background of a significant persistent increase in calcium. Patients with the indicated symptoms due to an unestablished PHPT are under the supervision of orthopedists, cardiologists, and family doctors. Monitoring of PHPT is not a fully addressed issue today. This, in particular, is due to the fact that the functioning organizational system for the diagnosis of this pathology has significantly increased both the number of iden-

tified patients and the proportion of asymptomatic PHPT among them. Some people refuse surgery, which is currently recognized as the best option for the treatment of PHPT. Other patients have contraindications to surgery due to severe comorbid pathology. These factors increase the relevance for the development of the principles of medicinal treatment of pathology, which requires a serious analysis of existing drugs, their therapeutic potential, and the risk of complications in order to develop clinical recommendations. These questions became the basis of this review article. The base of scientific publications on PHPT and pharmacological aspects of the action of drugs in patients with this pathology were analyzed. It was found that among the full-text articles with the analysis of therapy effectiveness, the most common drugs of choice were bisphosphonates, calcimimetic cinacalcet, vitamin D and its analogues. Their prospects for the impact on the main symptoms of PHPT are carefully considered. The results of the analysis will allow clinicians to choose individual treatment approach to a particular patient.

Keywords: primary hyperparathyroidism; bisphosphonates; calcimimetic; vitamin D

Use of thyroid stimulating hormone receptor antibodies test in an outpatient endocrinology clinic for differential diagnosis of hyperthyroidism

Abstract. Objective. Antibodies (Abs) to the thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) play an important role in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). We define the complex terminology that has arisen to describe TSHR-Abs, and discuss significant advances that have been made in the development of clinically useful TSHR-Abs assays. **Methods.** Literature review and discussion. **Results.** TSHR-Abs may mimic or block the action of TSH or be functionally neutral. Stimulating TSHR-Abs are specific biomarkers for Graves' disease and responsible for many of its clinical manifestations. TSHR-Abs may also be found in patients with Hashimoto thyroiditis in whom they may contribute to the hypothyroidism. Measurement of TSHR-Abs in general, and functional Abs in particular is recommended for the rapid diagnosis of Graves' disease, differential diagnosis and management of patients with AITD, especially during pregnancy, and in AITD patients with extrathyroidal manifestations such as orbitopathy. Measurement of TSHR-Abs can be done with either immunoassays that detect specific binding of Abs to the TSHR or cell-based bioassays, which also provide information on their functional activity and potency. Application of molecular cloning techniques has led to significant advances in methodology that have enabled the development of clinically useful bioassays. When ordering TSHR-Abs, clinicians should be aware of the different tests available and how to interpret results based on which assay is performed. The availability of an international standard and continued improvement in bioassays will help promote their routine performance by clinical laboratories and provide the most clinically useful TSHR-Abs results. **Conclusion.** Measurement of TSHR-Abs in general, and functional (especially stimulating) Abs in particular is recommended for the rapid diagnosis, differential diagnosis, and management of patients with Graves hyperthyroidism, related thyroid eye disease, during pregnancy, as well as in Hashimoto thyroiditis patients with extrathyroidal manifestations and/or thyroid-binding inhibiting immunoglobulin positivity.

Keywords: Graves' disease; hyperthyroidism; thyroid stimulating hormone receptor antibody

Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism [1]. It is important to distinguish GD from other causes of hyperthyroidism for optimal management. Thyroid stimulating hormone receptor antibody (TSHR-Ab) test is a commonly used test for this purpose. However, the sensitivity for this test in routine clinical practice may be affected by various factors leading to fallacies in diagnosis.

Autoimmune thyroid disease is commonly associated with the presence of autoantibodies (Abs) to a number of thyroid antigens, such as thyroid peroxidase (TPO), thyro-

globulin (Tg), and the TSH receptor (TSHR) [1]. TSHR-Ab are unique in that they are functionally significant, such that they can act as either agonists that stimulate thyroid growth or antagonists that block the activity of TSH [2].

GD is caused by TSHR-Ab, which stimulate the TSHR on the surface of thyroid follicular cells. Unlike other autoimmune diseases where autoantibodies may be epiphenomena (e.g., Hashimoto's thyroiditis, type 1 diabetes mellitus), TSHR-Ab plays an important role in the pathogenesis of the disease [2].

It is expected that the presence of TSHR-Ab is diagnostic of GD. Other causes of hyperthyroidism in clinical practice include various forms of thyroiditis, autonomously functioning thyroid nodule (AFTN), toxic multi-nodular goiter, gestational thyrotoxicosis, and exogenous intake of levothyroxine. In iodine-sufficient areas, the most common cause of hyperthyroidism is GD, followed by nodular thyroid disease and thyroiditis. However, according to the age and iodine sufficiency, a higher proportion of subjects may have toxic nodular goiter or silent thyroiditis [4].

The distinction between various causes of hyperthyroidism is important because the treatment differs with the etiology. The differential diagnosis of hyperthyroidism is performed with a combination of history, clinical examination, biochemical investigations, thyroid scintigraphy, TSHR-Ab test, ultrasound thyroid with Doppler, and follow-up of the patient through the natural history of the disease [5].

Unlike ultrasound and thyroid scintigraphy, which require specialized equipment, the TSHR-Ab test can be performed with automated hormone analyzer platforms with short turnaround times. This has made the TSHR-Ab test a preferred method to diagnose GD. A meta-analysis showed that the overall pooled sensitivity and specificity of the second- and third-generation TSHR-Ab assays are above 97 % [6].

The incorporation and early utilization of TSHR-Ab into current diagnostic algorithms conferred a 46 % shortened time to diagnosis of GD and a cost saving of 47 % [7]. The American Thyroid Association and the European Thyroid Association recommend the use of TSHR-Ab for the diagnosis of GD [8, 9].

However, there are various limitations in the interpretation of TSHR-Ab. This includes the types of assays used, bioactivity of TSHR-Ab, and the presence of TSHR-Ab in people with other autoimmune diseases, thyroid diseases, and even non-autoimmune diseases. Further, the cut-offs of TSHR-Ab for optimum diagnosis vary according to the type of the assay and manufacturer, leading to variable sensitivity and specificity of the assays.

In subjects with suppressed TSH, diagnosing GD will make a difference in management.

M. John et al. [10] assessed the utility of TSHR-Ab to differentiate GD from non GD in subjects with suppressed TSH. The TSHR-Ab test performed with an electrochemiluminescence immunoassay using the cut-off recommended by the manufacturer (1.75 IU/l) had a high sensitivity for diagnosis of GD. However, at this cut-off, the specificity of the assay was 62.9 %. Using an ROC curve analysis, authors derived an optimal cut-off of 3.37 IU/L, which gave an optimum sensitivity and specificity of 91.2 % and 90.12 %, respectively.

Although GD is the most common cause of hyperthyroidism, there are several other conditions causing the hyperthyroid state, such as toxic multi-nodular goiter, AFTN, and various forms of thyroiditis (silent, postpartum, autoimmune, etc.). In the absence of extra-thyroidal manifestations of GD or extra-thyroidal autoimmunity, this differential diagnosis is performed using radioactive iodine uptake, technetium pertechnetate scan, TSHR-Ab test, or Doppler ultrasound. Because other modalities

require specialized equipment or radiation safety procedures, the TSHR-Ab test remains an attractive method for differential diagnosis.

Commercial TSHR-Ab assays are cost-effective and have a rapid turnover time [11]. TSHR-Ab can be measured using competition-based assays, such as thyroid binding inhibiting immunoglobulin (TBII) assays, or assays that detect cyclic adenosine monophosphate production [thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) assays]. TBII assays have been refined gradually, and currently available third-generation assays are automated with a lower cost and a faster turnaround time. However, the heterogeneity of human TSHR-Ab has significant effects on the clinical performance of different assay methods [11].

The sensitivity of TSHR-Ab for the overall group of subjects (146 subjects with GD) was 95.89, whereas it was 98.4 for those with newly diagnosed GD ($n = 125$). However, the specificity was 62.96 for both groups. Although the overall numbers were small, TSHR-Ab was less likely to be positive beyond the initial period of diagnosis. It is well known that the serum levels of TRAb reduce in subjects with prolonged illness because of GD on autoimmune thyroid diseases. This has been suggested to be because of waning autoimmunity [11]. The cut-offs recommended by the manufacturer are usually used for various tests. In six subjects with GD (4.1 %), the TSHR-Ab levels were less than 1.75 U/l.

Although the sensitivity of TSHR-Ab for diagnosis of GD has improved with the use of third-generation assays, GD subjects with negative TSHR-Ab are documented in various studies. In a study involving 440 subjects with various forms of thyrotoxicosis, 18 % of the subjects with GD were found to be negative for TSHR-Ab. Subjects negative for TSHR-Ab had lower levels of free T_3 and free T_4 , a lower probability of smoking, higher antithyroid peroxidase, and a higher risk of orbitopathy [12].

In another study using multi-modality imaging for the diagnosis of GD, the sensitivity and specificity of TSHR-Ab were 93 % and 91 %, respectively [13]. Studies have also shown that there is a reduced risk of relapse of GD after stopping therapy in people who were TSHR-Ab-negative at diagnosis and throughout treatment in comparison with TSHR-Ab-positive GD [14]. Histological studies have shown that there is a distinct histological pattern in TSHR-Ab-negative GD characterized by less severe papillary hyperplastic epithelia and enlarged colloids and more lymphocytic infiltration [15].

In general, TSHR-Ab-negative GD seems to be a less severe form of GD in comparison to TSHR-Ab-positive GD [15]. Diffuse technetium uptake in scintigraphy with thyrotoxicosis with absent TSHR-Ab may be seen in germline mutation of the TSH receptor or in a sub-set of subjects with toxic multi-nodular goiter. In a series of 89 subjects with TSHR-Ab-negative thyrotoxicosis and diffuse goiter, 4.5 % had germline mutations in the TSH receptor. In this study, 10 % of TSHR-Ab-negative patients without mutations subsequently became TSHR-Ab-positive [16].

TSHR-Ab may mimic or block the action of TSH or be functionally neutral. Stimulating TSHR-Ab are specific biomarkers for GD and responsible for many of its clinical manifestations.

Conclusion

The TSHR-Ab test is a sensitive test to differentiate between subjects with GD and non GD presenting with hyperthyroidism. In subjects with discordance between clinical features and TSHR-Ab, thyroid scintigraphy should be considered.

References

1. Ehlers M., Schott M., Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci. (Landmark Ed)*. 2019 Jan 1. 24(1). 35-47. doi: 10.2741/4708. PMID: 30468646.
2. Diana T., Kahaly G.J. Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Thyroid Eye Disease-Methodology and Clinical Applications. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* 2018 Jul/Aug. 34(4S Suppl 1). S13-S19. doi: 10.1097/IOP.0000000000001053. PMID: 29771755.
3. Alvin Mathew A., Papaly R., Maliakal A., Chandra L., Antony M.A. Elevated Graves' Disease-Specific Thyroid-Stimulating Immunoglobulin and Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody in a Patient with Subacute Thyroiditis. *Cureus*. 2021 Nov 10. 13(11). e19448. doi: 10.7759/cureus.19448. PMID: 34912598; PMCID: PMC8664564.
4. Sharma A., Stan M.N. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin. Proc.* 2019 Jun. 94(6). 1048-1064. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.011. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922695.
5. Vaidya B., Pearce S.H. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ*. 2014 Aug 21. 349. g5128. doi: 10.1136/bmj.g5128. PMID: 25146390.
6. Tozzoli R. The increasing clinical relevance of thyroid-stimulating hormone receptor autoantibodies and the concurrent evolution of assay methods in autoimmune hyperthyroidism. *J. Lab. Precis Med.* 2018. 3. 27. doi: 10.21037/jlpm.2018.03.05.
7. McKee A., Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am. J. Manag. Care*. 2012 Jan 1. 18(1). e1-14. PMID: 22435785.
8. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., Rivkees S.A., et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct. 26(10). 1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
9. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2018 Aug. 7(4). 167-186. doi: 10.1159/000490384.
10. John M., Jagesh R., Unnikrishnan H., Jalaja M.M.N., Oommen T., Gopinath D. Utility of TSH Receptor Antibodies in the Differential Diagnosis of Hyperthyroidism in Clinical Practice. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2022 Jan-Feb. 26(1). 32-37. doi: 10.4103/ijem.ijem_388_21. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35662753; PMCID: PMC9162259.
11. Barbesino G., Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Jun. 98(6). 2247-55. doi: 10.1210/jc.2012-4309. PMID: 23539719; PMCID: PMC3667257.
12. Zuhur S.S., Bilen O., Aggul H., Topcu B., Celikkol A., Elbiken G. The association of TSH-receptor antibody with the clinical and laboratory parameters in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism: experience from a tertiary referral center including a large number of patients with TSH-receptor antibody-negative patients with Graves' hyperthyroidism. *Endokrynol. Pol.* 2021. 72(1). 14-21. doi: 10.5603/EP.a2020.0062. PMID: 32944926.
13. Zuhur S.S., Ozel A., Kuzu I., Erol R.S., Ozcan N.D., Basat O., Yenici F.U., Altuntas Y. The Diagnostic Utility of Color Doppler Ultrasonography, Tc-99m Perchnetate Uptake, and TSH-Receptor Antibody for Differential Diagnosis of Graves' Disease and Silent Thyroiditis: A Comparative Study. *Endocr. Pract.* 2014 Apr. 20(4). 310-9. doi: 10.4158/EP13300.OR. PMID: 24246346.
14. Kawai K., Tamai H., Matsubayashi S., Mukuta T., Morita T., Kubo C., Kuma K. A study of untreated Graves' patients with undetectable TSH binding inhibitor immunoglobulins and the effect of anti-thyroid drugs. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1995 Nov. 43(5). 551-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb02919.x. PMID: 8548939.
15. Kawai K., Tamai H., Mori T., Morita T., Matsubayashi S., Katayama S., Kuma K., Kumagai L.F. Thyroid histology of hyperthyroid Graves' disease with undetectable thyrotropin receptor antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 Sep. 77(3). 716-9. doi: 10.1210/jcem.77.3.7690362. PMID: 7690362.
16. Nishihara E., Fukata S., Hishinuma A., Amino N., Miyachi A. Prevalence of thyrotropin receptor germline mutations and clinical courses in 89 hyperthyroid patients with diffuse goiter and negative anti-thyrotropin receptor antibodies. *Thyroid*. 2014 May. 24(5). 789-95. doi: 10.1089/thy.2013.0431. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24279482.

Received 25.08.2022

Revised 04.10.2022

Accepted 14.10.2022 ■

Information about authors

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: ip@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-5576-636X

Conflicts of interests. Author declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Паньків І.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Використання тесту на антитіла до рецептора тиреотропного гормону в амбулаторній практиці для диференційної діагностики гіпертиреозу

Резюме. Мета. Антитіла (АТ) до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) (рТТГ) відіграють важливу роль у патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози. В огляді на-

водиться термінологія для опису антитіл до рТТГ (АТ-рТТГ), обговорюються методика і показання до використання тесту на АТ-рТТГ в амбулаторній практиці. **Метод.** Огляд літера-

тури та обговорення. **Результати.** АТ-рТТГ можуть імітувати або блокувати дію ТТГ чи бути функціонально нейтральними. Стимулюючі АТ-рТТГ є специфічними біомаркерами хвороби Грейвса (ХГ) і відповідають за її клінічні прояви. АТ-рТТГ також можуть бути виявлені у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото, у яких вони можуть сприяти виникненню в подальшому гіпотиреозу. Визначення АТ-рТТГ можна проводити за допомогою імунологічних аналізів, які виявляють специфічне зв'язування АТ з рТТГ, або аналізів, які також надають інформацію про їх функціональну активність і ефективність. Застосування методів молекулярного клонування призвело до значного прогресу в методології, що дозволило розробити клінічно корисні біологічні аналізи. Рецептори до ТТГ внаслідок взаємодії з тиреостимулювальними антитілами при ХГ або з надлишком ТТГ при первинному гіпотиреозі відіграють роль автоантигена, ініціюючи автоімунний процес. Існують

свідчення, які вказують на пряму кореляцію рівнів АТ-рТТГ із клінічною активністю автоімунного процесу, що визначає тяжкість та прогноз захворювання. Рецептор ТТГ містить домен і для стимулюючих, і для блокуючих антитіл. При ХГ стимулюючі імуноглобуліни, зв'язуючись із рТТГ, імітують стимуляцію щитоподібної залози за допомогою ТТГ, що призводить до гіпертиреозидизму. Частка стимулюючих антитіл становить близько 60–80 %, проте при сумарному визначенні антитіл поєднання ефекту стимулюючих та блокуючих антитіл може призводити до розбіжностей клініко-лабораторних даних у пацієнта. **Висновок.** Вимірювання АТ-рТТГ (особливо стимулюючих) рекомендується для швидкої діагностики, диференційної діагностики та лікування пацієнтів із ХГ, ендокринною орбітопатією.

Ключові слова: хвороба Грейвса; гіпертиреоз; антитіла до рецептора тиреотропного гормону

Медулярний рак щитоподібної залози: трохи історії

Резюме. В огляді літератури представлена історія розвитку сучасних уявлень про медулярний рак щитоподібної залози, яка налічує трохи більше п'ятдесяти років. Вона демонструє вражаючі досягнення сучасної науки, які дозволили протягом короткого проміжку часу перейти від клініко-морфологічних описів окремих випадків та варіантів захворювань до вивчення та з'ясування механізмів їх розвитку на молекулярно-генетичному рівні. Значною мірою це стало можливим завдяки відкриттю низки поєднаних форм ендокринної патології, зокрема синдромів множинної ендокринної неоплазії, серед яких провідна роль належить медулярному раку щитоподібної залози. На основі досягнень у цій галузі було запропоновано спосіб хірургічної корекції медулярного раку ще до його виникнення, що знаменувало появу нового напрямку у хірургії — профілактичної хірургії. Історія вивчення медулярного раку щитоподібної залози розпочинається з відкриття окремої популяції клітин, присутніх у невеликій кількості тканини щитоподібної залози. У своєму повідомленні, зробленому на засіданні Королівського товариства лікарів у Лондоні 27 січня 1876 року, «Про мікроскопічну будову щитоподібної залози собак» Е. Cresswell Barber вперше описав наявність у залозі скупчень незвичайних клітин, які морфологічно відрізнялися від відомих фолікулярних клітин. Нині формується новий напрямок клінічної хірургії — профілактична хірургія. Основним принципом профілактичної хірургії є видалення того чи іншого органа, якщо доведено абсолютний ризик розвитку у ньому конкретного патологічного процесу. У ситуації, що розглядається, таким є медулярний рак щитоподібної залози, який виникає у 100 % осіб, які є спадковими носіями мутантного RET-протоонкогена. Подібна можливість існує для осіб з деякими формами колоректального раку, злоякісними пухлинами молочної залози, яєчників, при яких доведено їхнє спадкове походження на ґрунті виявлених мутацій певних генів. Резекція кишечника, мастектомія, овариєктомія призводять до ліквідації потенційної загрози розвитку пухлини або видалення її *in situ*, коли вона ще не набула характеру сформованого злоякісного новоутворення.

Ключові слова: щитоподібна залоза, медулярний рак, історія

Історія розвитку сучасних уявлень про медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) налічує трохи більше п'ятдесяти років. Вона демонструє вражаючі досягнення сучасної науки, які дозволили протягом короткого проміжку часу перейти від клініко-морфологічних описів окремих випадків та варіантів захворювань до вивчення та з'ясування механізмів їх розвитку на молекулярно-генетичному рівні. Значною мірою це стало можливим завдяки відкриттю низки поєднаних форм ендокринної патології, зокрема синдромів множинної ендокринної неоплазії (МЕН), серед яких провідна роль належить МРЩЗ. На основі досягнень у цій галузі було запропоновано спосіб хірургічної корекції медулярного раку ще до його виникнення, що знаменувало появу нового напрямку у хірургії — профілактичної хірургії.

Історія МРЩЗ починається з відкриття окремої популяції клітин, присутніх у невеликій кількості тканини щитоподібної залози (ЩЗ). Як було встановлено, вони ембріологічно, гістологічно та за функціональними характеристиками відрізнялися від фолікулярних клітин, які становлять основу тиреоїдної паренхіми. У своєму повідомленні, зробленому на засіданні Королівського товариства лікарів у Лондоні 27 січня 1876 року, «Про мікроскопічну будову щитоподібної залози собак» Е. Cresswell Barber [1] вперше описав наявність у залозі скупчень незвичайних клітин, які морфологічно відрізнялися від відомих фолікулярних клітин. Взагалі Е. Barber займався вивченням будови лімфатичного апарату ЩЗ і в передмові до своєї доповіді вказав, що «...щитоподібна залоза є одним із тих органів, відомих

під ім'ям безпротокових або кров'яних залоз, знання про які на даному етапі недостатні». Виявлені ним клітини він назвав паренхіматозними клітинами. У подальшому за пропозицією J. Nonindez (1932) [2] вони отримали назву «парафолікулярні клітини». Цей термін також виявляється не зовсім правильним, оскільки ці клітини розташовуються як парафолікулярно, так і інтрафолікулярно.

Ранні дослідження цього виду клітин проводилися на тваринах, у яких таких клітин у ЩЗ набагато більше, ніж у людини. J. Nonindez, анатом з Cornell Medical College (New York), вивчав іннервацію ЩЗ у собак, і частина його робіт була присвячена гістохімічним дослідженням. Використовуючи метод спеціального забарвлення, що включає сполуки срібла, він виявив відмінності парафолікулярних клітин за наявністю в них специфічних аргірофільних гранул. Ці клітини характеризувалися великими розмірами та великими прозорими ядрами. Дослідник ніби заново «відкрив» клітини, описані E. Barber, і припустив, що виявлені аргірофільні гранули є джерелами ендокринної секреції і продукція їх надходить у кровоток [2–4]. За даними W. Roediger [5] і J. Hazard [6], ці клітини в подальшому неодноразово виявлялися в ЩЗ ссавців. Їм давали різні назви: багаті протоплазмові клітини, овоїдні клітини, інтерфолікулярні клітини, нейрогормональні клітини, гігантські світлі клітини, багаті на мітохондрії клітини, макротиреоцити, аргірофільні клітини, сірі клітини, стовбурові клітини. Походження цих найменувань пояснювали їх гістологічними характеристиками та особливостями локалізації. Остаточний варіант запропонував A. Pears [6], назвавши їх С-клітинами за відмінною функціональною ознакою — здатністю секретувати гормон кальцитонін.

Причинами відтермінованого виявлення С-клітин ЩЗ було те, що у людини вони виявлялися у невеликій кількості та мали неспецифічний вигляд при рутинному гістологічному дослідженні. У тиреоїдній паренхімі вони зустрічаються у вигляді невеликих скупчень або розташовані одинично і мало відрізняються від оточуючих фолікулярних клітин, якщо використовуються звичайні методики забарвлення гістологічних препаратів. При забарвленні гематоксилін-еозином ці клітини виглядають дещо блідшими, ніж фолікулярні, але цього буває недостатньо, щоб чітко диференціювати їх. Найбільш ефективним методом виявлення С-клітин є забарвлення Гримеліус з використанням нітрату срібла, за допомогою якого в їх цитоплазмі виявляються численні темні секреторні гранули. Методики імунопероксидазного забарвлення, що дозволяють ідентифікувати гормон кальцитонін, надали можливість визначати поширення С-клітин у тканині залози. Ультраструктурні С-клітини характеризуються наявністю в цитоплазмі численних секреторних гранул, вираженого апарату Гольджі та невеликої кількості мітохондрій. При електронній мікроскопії вони виявляються в тісному контакті з фолікулярними клітинами, переважно ближче до базальної мембрани фолікулів. Розташовуються вони як парафолікулярно, так і інтрафолікулярно. С-клітини розподіляються у тканині



J. Nonindez

ЩЗ нерівномірно. Вони становлять менше ніж 0,1 % усієї клітинної маси залози і локалізуються переважно у внутрішніх відділах середньої та верхньої третини часток залози; у перешийку вони відсутні. Ці факти мають клінічне підтвердження. Медулярний рак частіше локалізується в ділянці середньої та верхньої третини часток ЩЗ [3–5, 7–10].

Подальшим кроком у вивченні морфологічних та гормональних функцій ЩЗ було встановлення факту, що С-клітини є секреторними. Вони продукують, накопичують та секретують гормон кальцитонін. D. Copp et al. у 1962 р. [11] виявили кальцитонін у препаратах щитоподібної та прищитоподібних залоз (ПЩЗ) собак і вважали, що джерелом його продукції є прищитоподібні залози. G. Foster et al. [12] встановили, що ця сполука викликає гіперкальціємію у піддослідних собак, і запропонували назвати її «кальцитонін». Через декілька років G. Bussolati і A. Pears [13] гістохімічним методом виявили кальцитонін у ЩЗ свиней, і останній запропонував найменування «С-клітини», що найточніше відображає їх функцію.

С-клітини належать до описаної A. Pears [6, 14, 15] значно поширеної в організмі мережі клітин у різних органах та тканинах, які продукують численні гормони та пептиди і отримали назву «amine precursor uptake and decarboxylation cells» (APUD); іноді їх називають дифузною ендокринною системою. Клітини цієї системи мають низку подібних ультраструктурних та цитохімічних характеристик і, як він припустив, походять з нервового гребінця. У подальші роки концепція APUD-системи набула визнання та значного поширення.

Ідея про наявність системи специфічних клітин, розсіяних в організмі, була висунута ще 1938 р. австрійським дослідником F. Freyter [16, 17]. Морфофункціональна сутність цієї концепції полягала в тому, що в епітеліальних тканинах слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, повітроносних шляхів легенів

та інших порожнистих органів, що контактують із зовнішнім середовищем, містяться дифузно розташовані «світлі» ендокринні клітини. Вони продукують гормони, які мають як місцевий, так і дистанційний (ендокринний) вплив на різні органи та системи. Автор запропонував називати її «дифузний ендокринний епітеліальний орган».

Припущення F. Freyter, незважаючи на їхню певну обґрунтованість, у той період ще не мали суворой доказової бази. Вона була створена та вдосконалена видатним англійським вченим A. Pearse [18] на основі розроблених ним методів гістоморфологічних та гістохімічних досліджень. Його класичне енциклопедичне дослідження «Гістохімія теоретична та прикладна» [19] стало настільною книгою декількох поколінь фахівців, які працюють у цій галузі. У зв'язку з темою цього повідомлення слід згадати, що у 1965–1969 рр. A. Pearse, працюючи у своїй лабораторії в Лондоні, встановив, що кальцитонін продукується парафолікулярними С-клітинами ЩЗ та клітинами медулярного раку. Ця знахідка стала однією з підстав для використання даного тесту для діагностики такого виду пухлин [20].

У 1959 р. J. Hazard, W.A. Hawk, G. Crile вперше виділили медулярний рак як самостійний тип раку ЩЗ та запропонували його найменування [21]. Їх класичний опис має такий вигляд: «Медулярна карцинома характеризується солідною, нефолікулярною гістологічною структурою, наявністю амілоїду в стромі та високою частотою метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Клінічно пухлина швидше помірно, ніж високозлоякісна, попри її недиференційований характер. Важливо відрізнити її від високозлоякісної солідної форми анапластичної тиреоїдної карциноми і від папілярного раку ЩЗ, який має низький рівень злоякісності». З 600 випадків раку ЩЗ, оперованих у Cleveland Clinic Hospital у 1926–1957 рр., автори виявили 21 пухлину, клінічні та морфологічні характеристики яких не вкладалися у загальні рамки, притаманні відомим карциномам ЩЗ. Ця група містила відомості про 21 хворого віком від 33 до 66 років. У 48 % випадків спостерігалися метастази у шийних лімфатичних вузлах та у 38 % — віддалені, у легенях, печінці, кістках. Амілоїд у різних кількостях виявлявся у стромі всіх пухлин. Захворювання перебігало досить довго: 12 % пацієнтів жили від 6 до 27 років

після оперативного лікування, 29 % — померли. Пізніше, у 1977 р. J. Hazard [22] у великому огляді остаточно сформулював концепцію МРЩЗ. Він зазначив, що у недавньому минулому солідна клітинна структура цих пухлин була основою включення їх у групу недиференційованих тиреоїдних карцином, які характеризувалися високим рівнем агресивності. Насправді автор навів опис окремого підвиду раку ЩЗ. Він писав: «...однотипна клітинна структура, помірна кількість мітозів порівняно з недиференційованою або анапластичною карциномою, однотипне розташування клітинних скупчень, що відокремлюються стромальними елементами, особливо наявність амілоїду дозволяє ідентифікувати ці пухлини як певний гістологічний тип».

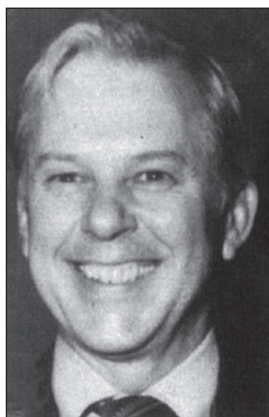
Слід зазначити, що згадки про подібні пухлини виникали ще на початку ХХ ст., але вони не привернули уваги. У 1906 р. A. Jaquet [23] описав пухлину з високим вмістом амілоїду в стромі і назвав її «злоякісним амілоїдним зобом». Пізніше, в 1951 р. R. Horrn [24] описав серію із семи хворих, у яких пухлини мали відносно сприятливий прогноз, на вигляд і за клітинними характеристиками відповідали медулярному раку, але амілоїду він не приділив уваги. У 1954 р. W. Brandenburg [25] описав пухлину ЩЗ, яку назвав «метастазуюча амілоїдна струма». Пізніше J. Laskowsky [26] запропонував найменування «гіалінізована тиреоїдна карцинома».

Припущення, що медулярний рак походить із С-клітин ЩЗ, вперше було висловлено в 1966 р. E. Williams [27], який вважав, що ці пухлини виділяють субстанцію, що має гіпокальціємічний ефект. Це досягнення стало плодом спільних зусиль морфологів, біохіміків та хірургів. Встановили цей факт таким чином: у хворого з карциномою ЩЗ було виявлено високий рівень кальцитоніну в крові, особливо у венах, дренуючих залозу, підвищення його вмісту після інфузії кальцію, зникнення після тиреоїдектомії та високий вміст у тканині пухлини, яка виявилася медулярним раком.

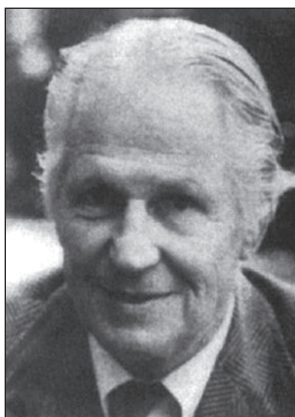
J. Meyer et al. [28, 29] за допомогою ультраструктурних досліджень підтвердили ідентичність цитоплазматичних секреторних гранул у С-клітинах та клітинах медулярного раку. Паралельно було з'ясовано, що кальцитонін, який продукується С-клітинами залози, ідентичний екстракту з кальцитонін-подібною активністю в культурі тканини медулярного раку ЩЗ [30,



J. Hazard



W. Hawk



J. Crile



J. Sipple

31]. Ще одним характерним продуктом, що секретується клітинами пухлини, став амілоїд, аморфна субстанція, у продукції якої також беруть участь секреторні гранули С-клітин [28, 29, 32].

У 1964 р. Р. Hirsh et al. [33] ізолювали з екстракту ЩЗ свиней речовину, яка мала здатність знижувати рівень кальцію та неорганічного фосфору в крові щурів. Сполука, названа тиреокальцитоніном, була поліпептидом, відмінним від тироксину та трийодтироніну. Згодом було встановлено, що тиреокальцитонін є високо вірогідним маркером медулярного раку ЩЗ. Кальцитоніну належить істотна роль у регуляції метаболізму кальцію у тварин і, меншою мірою, у людини. Як і багато нейроендокринних клітин дифузної ендокринної системи, описаних А. Pearse, С-клітини мають здатність синтезувати ще низку пептидів, біогенних амінів, простагландинів [34], а також мають здатність до ектопічної секреції багатьох гормонів, наприклад АКТГ та ін. [36]. S. Baylin et al. [37] виявили підвищення рівня гістаміну у сироватці крові хворих на медулярний рак ЩЗ. Вони ж встановили, що відповідальними є С-клітини злоякісних пухлин, і пропонували використовувати цей тест для ранньої діагностики медулярного раку. Також у цих хворих було виявлено підвищення вмісту в крові карциномембріонального антигену [38], що дозволило вважати його ще одним маркером медулярного раку. S. Wells et al. [39] при обстеженні 37 хворих виявили підвищений рівень у крові карциномембріонального антигену у 62 % випадків та кальцитоніну — у 72 %. Було також з'ясовано, що пентагастрин має здатність стимулювати секрецію кальцитоніну. Це сприяло розробці ще одного діагностичного тесту для медулярного раку ЩЗ, особливо на початкових стадіях, коли пухлина не визначається ні клінічними, ні інструментальними методами [40–43]. Встановлено, що кальцитонін секретується нормальними С-клітинами і в надлишкових кількостях — клітинами медулярного раку ЩЗ, а його секреція регулюється низкою сполук. Це стало істотним фактором у вдосконаленні діагностики пухлин такого типу.

Розпочинаючи із середини 30-х років минулого століття, клініцисти відзначали доволі рідкісне, але закономірне поєднання вузлового зоба або раку ЩЗ із феохромоцитомою [44–46]. У 1961 р. J. Sipple [47] при автопсії чоловіка 33 років виявив рідкісний варіант поєднаної ендокринної патології у вигляді двобічної феохромоцитоми надниркових залоз, фолікулярного раку ЩЗ та збільшення парашитоподібних залоз (можливо, аденоматозних). Пізніше рак був ідентифікований як медулярний. Нами виявлено інформацію ще про 5 (1 %) випадків тиреоїдного раку серед описаних 537 хворих з феохромоцитомою, що було в 14 разів вище від показника частоти цих пухлин у загальній популяції. Ще через рік Р. Cushman et al. [48] описали поєднаний синдром, що складався з феохромоцитоми, аденоми парашитоподібної залози та медулярного раку ЩЗ, мав спадковий характер і спостерігався у трьох поколіннях однієї родини. Він звернув увагу на те, що у всіх випадках був один тип раку — медулярний, а спадкування відбувалося за домінантно-рецесивним типом.

Тоді ж G. Friedell et al. [49] повідомили про ізольоване спостереження медулярного раку ЩЗ у двох близнюків, мати яких померла під час операції з приводу раку ЩЗ. Паралельно R. Shimke і W. Hartman [50] описали дві родини зі спадковим медулярним раком ЩЗ. В одній він спостерігався як єдина патологія, в іншій — у поєднанні з феохромоцитомою. Більш детальний аналіз подібних спостережень було зроблено у роботі Е. Williams [51], де наведено аналіз 17 хворих (2 власні спостереження). Відзначено, що феохромоцитома у частини хворих була двобічною, у деяких хворих виявлялися аденоми ПЩЗ, а рак ЩЗ був однотипним — медулярним у всіх пацієнтів. У деяких випадках спостерігалися множинні неврони. Подібне поєднання відрізнялося від синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН-1), описаного в 1954 році Р. Wermer [52]. До його складу в різних комбінаціях найчастіше входять аденома ПЩЗ, нейроендокринна ентеропанкреатична пухлина (гастронома, інсулінома, глюкагонома, віпома), аденома гіпофіза, рідко — карциноїд тимуса, бронхів, кишечника, пухлина надниркових залоз; всього понад 20 нейроендокринних та неендокринних пухлин.

У 1968 р. А. Steiner et al. [53] підбили проміжні підсумки вивчення нововиявленого спадкового клінічного синдрому із поєднаних спадкових форм ендокринної патології, наведених вище, і запропонували його найменування — «синдром множинної ендокринної неоплазії другого типу» (МЕН-2), яке утвердилося у клінічній практиці. Паралельно були описані [54–56] різні варіанти цього синдрому, що включають наявність у хворих, крім медулярного раку та феохромоцитом, множинних шкірно-слизових невром, характерного зовнішнього вигляду (марфаноїдний габітус), мезодермальних порушень, хвороби Гіршпрунга. Цей синдром надалі отримав назву «МЕН-2В».

Значна варіабельність компонентів, що становлять синдром МЕН-2, спонукала G. Chong et al. [56] систематизувати та розділити синдром МЕН-2 на два варіанти: синдром МЕН-2А та МЕН-2В, здебільшого за відмінностями фенотипового характеру та наявністю паратиреоїдної патології. Феохромоцитома та медулярний рак ЩЗ обов'язково входили в обидва підтипи, але для першого була характерна наявність нормально-го фенотипу та гіперпаратиреозу, а для другого — медулярний рак ЩЗ, феохромоцитома, множинні неврони, марфаноїдний габітус, мезенхімальні, кісткові аномалії і, що істотно, відсутність патології ПЩЗ. Крім синдрому МЕН-2, медулярний рак трапляється у вигляді ізольованих спадкових сімейних форм, які не супроводжуються іншими видами ендокринопатій [50, 57–59]; інші належать до спорадичних. Для синдрому МЕН-2А залишено найменування «синдром Сіппла» (Sipple syndrome) на знак визнання авторства дослідника, який вперше описав цю патологію.

Поглиблені дослідження спадкових форм медулярного раку дозволили у 80–90-х роках минулого століття впритул наблизитися до розшифрування механізмів його виникнення. Декількома групами дослідників були наведені докази, що локус генетичного дефекту,

зумовлюючого розвиток спадкового медулярного раку ЩЗ, відповідає перичентромірній ділянці хромосоми 10q11.2, і реалізується він у вигляді точкової мутації RET-протоонкогена (Rearranged during Transfection) [60–65]. Уперше RET-протоонкоген був ідентифікований у 1985 р. М. Takahashi et al. [66]. У 1993 р. незалежно двома групами дослідників, L. Mulligan et al. [64] та Н. Donniss-Keller et al. [63], було встановлено, що розвиток сімейного медулярного раку ЩЗ та раку в складі синдрому МЕН-2А пов'язаний з мутаціями RET-протоонкогена, а в 1994 р. S. Eng et al. [67] підтвердили цю залежність і для синдрому МЕН-2В.

Хірургічне лікування медулярного раку ЩЗ розвивалося за принципами, що формувалися для папілярних та фолікулярних форм, але з урахуванням його більшої агресивності та, відповідно, більшої радикальності. Загальноприйнятою тактикою є виконання тотальної тиреоїдектомії з центральною лімфодисекцією (VI рівень). Втручання на латеральних зонах локалізації лімфовузлів є предметом дискусії, воно абсолютно показано за наявності латеральних метастазів та обговорюється за їх відсутності. Променева та цитостатична хіміотерапія призначається після операції за показаннями. Мініінвазивні втручання (радіочастотна, мікрохвильова, лазерна, ультразвукова, кріохірургічна абляція, емболізація судин пухлини, ін'єкційна склеротерапія) виконуються поки що в обмеженому обсязі, частіше за наявності метастазів. У даний час поширення набувають методики таргетної терапії препаратами спрямованої дії, що впливають на метаболічні процеси в клітинах пухлин з метою гальмування росту та руйнування. Подібні підходи обговорюються у численних публікаціях з цих питань.

Науковці звертають особливу увагу на питання лікування спадкових форм медулярного раку ЩЗ. Можливість передбачити ймовірність розвитку тієї чи іншої патології, у разі медулярного раку ЩЗ — виходячи з певних, генетично виявлених дефектів, відкрила перспективу запобігти виникненню цього захворювання шляхом профілактичного видалення органа, у якому воно розвивається, тобто ЩЗ.

Нині формується новий напрямок клінічної хірургії — профілактична хірургія. Основним принципом профілактичної хірургії є видалення того чи іншого органа, якщо доведено абсолютний ризик розвитку у ньому конкретного патологічного процесу. У ситуації, що розглядається, таким є медулярний рак ЩЗ, який виникає у 100 % осіб, які є спадковими носіями мутантного RET-протоонкогена. Подібна можливість існує для осіб з деякими формами колоректального раку, злоякісними пухлинами молочної залози, яєчників, при яких доведено їхнє спадкове походження на ґрунті виявлених мутацій певних генів. Резекція кишечника, мастектомія, овариєктомія призводять до ліквідації потенційної загрози розвитку пухлини або видалення її *in situ*, коли вона ще не набула характеру сформованого злоякісного новоутворення [68–75].

У цьому плані цікаві дані М. Skinner et al. [76] з результатів лікування 50 дітей, яким було виконано профілактичну тиреоїдектомію, показаннями для якої

стали спадкові мутації RET-протоонкогена. Об'єм операції включав стандартну екстрафасціальну тиреоїдектомію з паратиреоїдектомією, центральну дисекцію лімфатичних вузлів, автотрансплантацію тканини видалених ПЩЗ у м'язи передпліччя. Після операції хворі перебували під ретельним клінічним, біохімічним та інструментальним наглядом з контролем рівнів базального та стимульованого кальцитоніну. За даними 5-річного спостереження, у 44 (88 %) дітей ознак персистенції або рецидиву захворювання не було виявлено. Післяопераційний гіпопаратиреоз, що компенсується медикаментозно, спостерігався у 6 % пацієнтів.

Резюмуючи викладене, слід визнати, що медулярний рак ЩЗ в силу особливостей його походження, більш агресивного клінічного перебігу і наявності низки невіршених питань лікування є патологією, що потребує підвищеної уваги. На особливу увагу заслуговують спадкові варіанти цих пухлин у плані вдосконалення генетичної діагностики, розробки комплексних схем лікування супутніх захворювань (феохромоміома, гіперпаратиреоз), розширення застосування профілактичних тиреоїдектомій, але це вже питання наступної публікації.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Barber E. Contribution to the minute anatomy of the thyroid of the dog. *Proc. Roy. Soc. London*. 1876. 24. 240-243. <https://www.jstor.org/stable/109205>.
2. Nonidez J. The origin of the "parafollicular cells", a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. *Am. J. Anat.* 1932. 49(3). 479-505. DOI: 10.1002/aja.1000490307.
3. Nonidez J. Farther observations of the parafollicular cells of the mammalian thyroid. *Anat. Res.* 1932. 53. 339-347. <https://doi.org/10.1002/ar.1090530306>.
4. Nonidez J. The "parenchymatous cells" of Barber the "protoplasma reiche Zellin" of Hurtle and the "paraphollicular cells" of the mammalian thyroid. *Anat. Res.* 1935. 56. 131-141.
5. Roediger W.E. The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. *Acytochemical and histopathologic review. Cancer*. 1975. 36(5). 1758-70. doi: 10.1002/1097-0142(197511)36:5<1758::aid-cn-cr2820360531>3.0.co;2-j. PMID: 53094.
6. Pearse A.G. The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1966. 164(996). 478-87. doi: 10.1098/rspb.1966.0044. PMID: 4379579.
7. Cote G.J., Grubbs E.G., Hofmann M.C. Thyroid C-Cell Biology and Oncogenic Transformation. *Recent Results Cancer Res.* 2015. 204. 1-39. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_1. PMID: 26494382; PMCID: PMC5640981.
8. Tashjian A.H. Jr, Wolfe H.J., Voelkel E.F. Human calcitonin. *Immunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma. Am. J. Med.* 1974. 56(6). 840-9. doi: 10.1016/0002-9343(74)90813-4. PMID: 4598527.
9. Wolfe H.J., DeLellis R.A., Voelkel E.F., Tashjian A.H. Jr. Distribution of calcitonin-containing cells in the normal neonatal human thyroid gland: a correlation of morphology with peptide content.

- J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975. 41(06). 1076-81. doi: 10.1210/jcem-41-6-1076. PMID: 1206094.
10. McMillan P.J., Hooker W.M., Depts L.J. Distribution of calcitonin-containing cells in the human thyroid. *Am. J. Anat.* 1974. 140(1). 73-9. doi: 10.1002/aja.1001400106. PMID: 4824765.
11. Copp O. Evidence for calcitonin: a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology.* 1962. 70. 638-649. <https://doi.org/10.1210/endo-70-5-638>.
12. Foster G.V., Macintyre I., Pearse A.G. Calcitonin production and the mitochondrion-rich cells of the dog thyroid. *Nature.* 1964. 203. 1029-30. doi: 10.1038/2031029a0. PMID: 14223068.
13. Bussolati G., Pearse A.G. Immunofluorescent localization of calcitonin in the 'C' cells of pig and dog thyroid. *J. Endocrinol.* 1967. 37(2). 205-9. doi: 10.1677/joe.0.0370205. PMID: 5334670.
14. Pearse A.G. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1968. 170(1018). 71-80. doi: 10.1098/rspb.1968.0025. PMID: 4384885.
15. Pearse A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 1969. 17(5). 303-13. doi: 10.1177/17.5.303. PMID: 4143745.
16. Champaneria M.C., Modlin I.M., Kidd M., Eick G.N. Friedrich Feyrter: a precise intellect in a diffuse system. *Neuroendocrinology.* 2006. 83(5-6). 394-404. doi: 10.1159/000096050.
17. Feyrter F., Hartmann G. On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae, especially the carcinoma solidum (gelatinosum) mammae. *Frankf. Z. Pathol.* 1963. 73. 24-39 (in German). PMID: 14097474.
18. Utekhin V.I., Churilin L.P. Professor Anthony Guy Everson Pierce: on the centenary of his birth. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2016. 6(4). 83-90. (in Russian)
19. Pierce A. *Histochemistry theoretical and applied.* M.: Foreign Literature, 1962. 964. (in Russian)
20. Bussolati G. C and APUD cells and endocrine tumours. Pearse's laboratory in the years 1965-1969: a personal recollection. *Endocr. Pathol.* 2014. 25(2). 133-40. doi: 10.1007/s12022-014-9311-1. PMID: 24756777.
21. Hazard J.B., Hawk W.A., Crile G. Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1959. 19(1). 152-61. doi: 10.1210/jcem-19-1-152. PMID: 13620740.
22. Hazard J.B. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *Am. J. Pathol.* 1977. 88(1). 213-50. PMID: 18012; PMCID: PMC2032150.
23. Jajuet A. Ein fall von metastasierenden amyloidtumoren (lymphosarcoma). *Virchows Arch.* 1906. 185. 251-267. DOI: 10.1007/BF01948712.
24. Horn R. Carcinoma of the thyroid. Description of the distinctive morphological variant and report of 7 cases. *Cancer.* 1951. 4. 697-707.
25. Brandenburg W. Metastasizing amyloid goiter. *Zentralbl. Allg. Pathol.* 1954. 91(9-11). 422-8. PMID: 13170542. (in German)
26. Nosé V., Volante M., Papotti M. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: an update. *Endocr. Pathol.* 2008. 19(1). 1-8. doi: 10.1007/s12022-007-9002-2. PMID: 17960500.
27. Williams E.D. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Pathol.* 1966. 19(2). 114-8. doi: 10.1136/jcp.19.2.114. PMID: 5948665; PMCID: PMC473198.
28. Meyer J. Fine structure of two amyloid-forming medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 1968. 21(3). 406-425. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196803\)21:3<406::AID-CN-CR2820210310>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196803)21:3<406::AID-CN-CR2820210310>3.0.CO;2-6).
29. Meyer J.S., Abdel-Bari W. Granules and thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *N. Engl. J. Med.* 1968. 278(10). 523-9. doi: 10.1056/NEJM196803072781002. PMID: 5637238.
30. Melvin K.E., Tashjian A.H. Jr. The syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1968. 59(4). 1216-22. doi: 10.1073/pnas.59.4.1216. PMID: 5240025; PMCID: PMC224854.
31. Cunliffe W.J., Hudgson P., Fulthorpe J.J., Black M.M., Hall R., Johnston I.D., Shuster S. A calcitonin-secreting medullary thyroid carcinoma associated with mucosal neuromas, marfanoid features, myopathy and pigmentation. *Am. J. Med.* 1970. 48(1). 120-6. doi: 10.1016/0002-9343(70)90106-3. PMID: 5415403.
32. Albores-Saavedra J., Rose G.G., Ibanez M.L., Russell W.O., Grey C.E., Dmochowski L. The amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland. Staining characteristics, tissue culture, and electron microscopic observations. *Lab. Invest.* 1964. 13. 77-93. PMID: 14104480.
33. Hirsch P.F., Voelkel E.F., Munson P.L. Thyrocalcitonin: hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science.* 1964. 146(3642). 412-3. doi: 10.1126/science.146.3642.412. PMID: 14186470.
34. Williams E.D., Karim S.M., Sandler M. Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhoea. *Lancet.* 1968. 1(7532). 22-3. doi: 10.1016/s0140-6736(68)90010-x. PMID: 4169067.
35. Melvin K. Cushing's syndrome caused by ACTH- and calcitonin secreting medullary carcinoma of the thyroid. *Metabolism.* 1970. 19(10). 831-838. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(70\)90080-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(70)90080-6).
36. Laimore T.C., Wells S.A. Jr. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Semin. Surg. Oncol.* 1991. 7(2). 92-9. doi: 10.1002/ssu.2980070209. PMID: 2034946.
37. Baylin S.B., Beaven M.A., Buja L.M., Keiser H.R. Histaminase activity: a biochemical marker for medullary carcinoma of the thyroid. *Am. J. Med.* 1972. 53(6). 723-33. doi: 10.1016/0002-9343(72)90189-1. PMID: 4628882.
38. Ishikawa N., Hamada S. Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen. *Br. J. Cancer.* 1976. 34(2). 111-5. doi: 10.1038/bjc.1976.133. PMID: 962990; PMCID: PMC2025162.
39. Wells S.A. Jr, Haagensen D.E. Jr, Linehan W.M., Farrell R.E., Dilley W.G. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1978. 42(3 Suppl). 1498-503. doi: 10.1002/1097-0142(197809)42:3<1498::aid-cnrcr2820420821>3.0.co;2-t. PMID: 709521.
40. Cooper C.W., Schwesinger W.H., Mahgoub A.M., Ontjes D.A. Thyrocalcitonin: stimulation of secretion by pentagastrin. *Science.* 1971. 172(3989). 1238-40. doi: 10.1126/science.172.3989.1238. PMID: 5576157.
41. Hennessy J.F., Gray T.K., Cooper C.W., Ontjes D.A. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by pentagastrin and calcium in 2 patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973. 36(1). 200-3. doi: 10.1210/jcem-36-1-200. PMID: 4681885.
42. Hennessy J.F., Wells S.A. Jr, Ontjes D.A., Cooper C.W. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as

provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. 39(3). 487-95. doi: 10.1210/jcem-39-3-487. PMID: 4471967.

43. Wells S.A. Jr, Ontjes D.A., Cooper C.W., Hennessy J.F., Ellis G.J., McPherson H.T., Sabiston D.C. Jr. The early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland in patients with multiple endocrine neoplasia type II. *Ann. Surg.* 1975. 182(4). 362-70. doi: 10.1097/00000658-197510000-00002. PMID: 1180576; PMCID: PMC1343993.

44. Eisenberg R., Wallerstein H. Pheochromocytoma of suprarenal medulla. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1992. 14. 818-836.

45. DeCourcy J., DeCourcy C. Pheochromocytoma and general practitioner. Cincinnati: Barley Newman Publishing Co., 1952. 163.

46. Manning P., Molnar G., Black B. Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally. *N. Engl. J. Med.* 1963. 268. 68-72. DOI: 10.1056/NEJM196301102680202.

47. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am. J. Med.* 1961. 31. 163-166. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(61\)90234-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(61)90234-0).

48. Cushman P. Jr. Familial endocrine tumors; report of two unrelated kindred affected with pheochromocytomas, one also with multiple thyroid carcinomas. *Am. J. Med.* 1962. 32. 352-60. doi: 10.1016/0002-9343(62)90126-2. PMID: 13882784.

49. Alsanea O., Clark O.H. Familial thyroid cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2001. 13(1). 44-51. doi: 10.1097/00001622-200101000-00009. PMID: 11148685.

50. Schimke R.N., Hartmann W.H. Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity. *Ann. Intern. Med.* 1965. 63(6). 1027-39. doi: 10.7326/0003-4819-63-6-1027. PMID: 5844561.

51. Williams E.D. A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *J. Clin. Pathol.* 1965. 18(3). 288-92. doi: 10.1136/jcp.18.3.288. PMID: 14304238; PMCID: PMC472926.

52. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am. J. Med.* 1954 Mar. 16(3). 363-71. doi: 10.1016/0002-9343(54)90353-8. PMID: 13138607.

53. Steiner A.L., Goodman A.D., Powers S.R. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)*. 1968. 47(5). 371-409. doi: 10.1097/00005792-196809000-00001. PMID: 4386574.

54. Gorlin R.J., Sedano H.O., Vickers R.A., Cervenka J. Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid — a syndrome. *Cancer*. 1968. 22(2). 293-9 passim. doi: 10.1002/1097-0142(196808)22:2<293::aid-cnrcr2820220206>3.0.co;2-r. PMID: 5660196.

55. Schimke R.N., Hartmann W.H., Prout T.E., Rimoin D.L. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue. *N. Engl. J. Med.* 1968. 279(1). 1-7. doi: 10.1056/NEJM196807042790101. PMID: 4968712.

56. Chong G. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*. 1975. 35. 695-704.

57. Farndon J.R., Leight G.S., Dilley W.G., Baylin S.B., Smallridge R.C., Harrison T.S., Wells S.A. Jr. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br. J. Surg.* 1986. 73(4). 278-81. doi: 10.1002/bjs.1800730411. PMID: 3697657.

58. Alsanea O., Clark O.H. Familial thyroid cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2001. 13(1). 44-51. doi: 10.1097/00001622-200101000-00009. PMID: 11148685.

59. McHenry C.R., Oppenheim D.S., Murphy T., Broughan T., Vogt D., Goldfarb W.B. Familial nonmultiple endocrine neoplasia medullary thyroid carcinoma: an evolving clinical entity. *Surgery*. 1992. 112(4). 728-32; discussion 732-3. Erratum in: *Surgery*. 1992 Dec. 112(6). 1165. PMID: 1411944.

60. Mathew C.G., Chin K.S., Easton D.F., Thorpe K., Carter C., Liou G.I., Fong S.L., et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature*. 1987. 328(6130). 527-8. doi: 10.1038/328527a0. PMID: 2886917.

61. Simpson N.E., Kidd K.K., Goodfellow P.J., McDermid H., Myers S., Kidd J.R., Jackson C.E., et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. *Nature*. 1987. 328(6130). 528-30. doi: 10.1038/328528a0. PMID: 2886918.

62. Wells S.A. Jr, Pacini F., Robinson B.G., Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(8). 3149-64. doi: 10.1210/jc.2013-1204.

63. Donis-Keller H., Dou S., Chi D., Carlson K.M., Toshima K., Lairmore T.C., Howe J.R., et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum. Mol. Genet.* 1993. 2(7). 851-6. doi: 10.1093/hmg/2.7.851. PMID: 8103403.

64. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S., Elsdon M.J., Eng C., Gardner E., Love D.R., et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993. 363(6428). 458-60. doi: 10.1038/363458a0. PMID: 8099202.

65. Hofstra R.M., Landsvater R.M., Ceccherini I., Stulp R.P., Stelwagen T., Luo Y., Pasini B., et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*. 1994. 367(6461). 375-6. doi: 10.1038/367375a0. PMID: 7906866.

66. Takahashi M., Ritz J., Cooper G.M. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985. 42(2). 581-8. doi: 10.1016/0092-8674(85)90115-1. PMID: 2992805.

67. Eng C., Smith D.P., Mulligan L.M., Nagai M.A., Healey C.S., Ponder M.A., Gardner E., et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum. Mol. Genet.* 1994. 3(2). 237-41. doi: 10.1093/hmg/3.2.237.

68. Ogilvie J.B., Kebebew E. Indication and timing of thyroid surgery for patients with hereditary medullary thyroid cancer syndromes. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2006. 4(2). 139-47. doi: 10.6004/jnccn.2006.0014. PMID: 16451770.

69. Sakorafas G.H., Friess H., Peros G. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy. *Endocr. Relat. Cancer*. 2008. 15(4). 871-84. doi: 10.1677/ERC-08-0098. PMID: 19015274.

70. Shuman A.G., Shaha A.R., Tuttle R.M., Fins J.J., Morris L.G. Medullary thyroid carcinoma: ethical issues for the surgeon. *Ann. Surg. Oncol.* 2012. 19(7). 2102-7. doi: 10.1245/s10434-012-2235-4.

71. Elisei R., Romei C., Renzini G., Bottici V., Cosci B., Molinaro E., Agate L., et al. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(2). 426-35. doi: 10.1210/jc.2011-2046.

72. Shepet K., Alhefdhi A., Lai N., Mazeh H., Sippel R., Chen H. Hereditary medullary thyroid cancer: age-appropriate thyroidectomy improves disease-free survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2013. 20(5). 1451-5. doi: 10.1245/s10434-012-2757-9.

73. Wang T.S., Opoku-Boateng A., Roman S.A., Sosa J.A. Prophylactic thyroidectomy: who needs it, when, and why. *J. Surg. Oncol.* 2015. 111(1). 61-5. doi: 10.1002/jso.23697.

74. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H., Elisei R., Evans D.B., Gagel R.F., Lee N., et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015. 25(6). 567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335. PMID: 25810047; PMCID: PMC4490627.

75. Matsushita R., Nagasaki K., Todaiki T. Present status of prophylactic thyroidectomy in pediatric multiple endocrine neoplasia type 2: A Nation wide survey 1997-2017. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019. 32(6). 585-595. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0444>.

76. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G., Owzar K., Debenedetti M.K., Wells S.A. Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.* 2005. 353(11). 1105-13. doi: 10.1056/NEJMoa043999. PMID: 16162881.

Отримано/Received 01.09.2022

Рецензовано/Revised 05.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.10.2022 ■

Information about authors

S.Y. Rybakov, MD, PhD, Professor, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net; <https://orcid.org/0000-0001-8670-5260>

Conflicts of interests. Author declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

S.Y. Rybakov
Washington, DC, USA

Medullary thyroid cancer: a little history

Abstract. The literature review presents the history on the development of modern ideas about medullary thyroid cancer, which is a little more than fifty years. It demonstrates the impressive achievements of modern science, which made it possible to move from clinical and morphological descriptions of individual cases and variants of diseases to studying and elucidating the mechanisms of their development at the molecular genetic level within a short period of time. To a large extent, this became possible thanks to the discovery of a number of combined forms of endocrine pathology, in particular multiple endocrine neoplasia syndromes among which medullary thyroid cancer plays a leading role. Based on achievements in this field, a method of surgical correction of medullary cancer even before its occurrence was proposed, which marked the emergence of a new direction in surgery — a preventive surgery. The history of studying medullary thyroid cancer begins with the discovery of a separate population of cells present in a small amount of thyroid tissue. In his report made at the meeting of the Royal College of Physicians in London on January 27, 1876,

called Contribution to the minute anatomy of the thyroid of the dog, E. Cresswell Barber first described the presence of clusters of unusual cells in the gland, which morphologically differed from the known follicular cells. Currently, a new direction of clinical surgery is being formed — a preventive surgery. The basic principle of prophylactic surgery is the removal of one or another organ, if the absolute risk of developing a specific pathological process in it is proven. In the situation under consideration, this is medullary thyroid cancer, which occurs in 100 % of individuals who are hereditary carriers of the mutant RET proto-oncogene. A similar risk exists for persons with some forms of colorectal cancer, malignant tumors of the mammary gland, ovaries in which their hereditary origin has been proven on the basis of detected mutations of certain genes. Intestinal resection, mastectomy, oophorectomy lead to the elimination of the potential threat of tumor development or its removal *in situ*, when it has not yet acquired the nature of a formed malignant neoplasm.

Keywords: thyroid gland; medullary cancer; history

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55