

КСІГДУО ПРОЛОНГ

більше контролю, більше захисту

- **ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го типу**
- **ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ ЧЕРЕЗ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ ЦД 2-ГО ТИПУ НЕЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ встановленого ССЗ В АНАМНЕЗІ***

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

ОДИН РАЗ НА ДОБУ

СЬОГОДЕННЯ ЗАРАДИ МАЙБУТЬОГО!
FOR TODAY, FOR TOMORROW.

Ксигдуо Пролонг
10/1000 мг (mg)

Ксигдуо Пролонг
5/1000 мг (mg)

Приймати 1 раз на добу

ІНЗКТГ2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, ЦД – цукровий діабет, ССЗ – серцево-судинні захворювання.
*НЕЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ССЗ В АНАМНЕЗІ – мається на увазі у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або множинними серцево-судинними (СС) факторами ризику згідно з інструкцією.

1. Інструкція для медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг, затверджено Наказом МОЗ України № 1982 від 03.11.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/15983/01/01, UA/15984/01/01, UA/15985/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення з 23.02.2022 по 23.02.2027, препарат КСІГДУО Пролонг показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу. Дапагліфлозин показаний для зниження ризику госпіталізації через серцеву недостатність у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або множинними серцево-судинними (СС) факторами ризику.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг* (дапагліфлозину пропандіол; метформіну гідрохлорид) 10/500, 10/1000, 5/1000 мг. Склад, діюча речовина*: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії містить дапагліфлозину пропандіол; метформіну гідрохлорид. **Фармакотерапевтична група*.** Засоби для лікування цукрового діабету. Метформін в комбінації з дапагліфлозином. Код АТХ А10BD15. **Показання до застосування*.** КСІГДУО Пролонг показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу. Дапагліфлозин показаний для зниження ризику госпіталізації через серцеву недостатність у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або множинними серцево-судинними (СС) факторами ризику. **Протипоказання*.** КСІГДУО Пролонг протипоказаний пацієнтам: з гіперчутливістю до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-яким видом гострого метаболічного ацидозу (таким як молочнокислий ацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетичною прекомою; тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл/хв), термінальною стадією хвороби нирок або пацієнтам на діалізі (див. розділ «Особливості застосування»); гострими станами, які можуть впливати на функцію нирок, такими як: дегідратація, тяжка інфекція, шок; гострим або хронічним захворюванням, яке може спричинити гіпоксію тканин, таким як: серцева або дихальна недостатність, недавно перенесений інфаркт міокарда, шок; порушенням функції печінки; гострою алкогольною інтоксикацією, алкоголізмом. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат КСІГДУО Пролонг слід приймати один раз на добу, вранці, з прийомом їжі; таблетки слід ковтати цілими, не подрібнювати, не розламувати і не жувати. **Особливі популяції*.** Застосування дапагліфлозину не рекомендується, якщо рШКФ становить менше 45 мл/хв/1,73 м², і протипоказане пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією хвороби нирок (див. розділ «Протипоказання»). КСІГДУО Пролонг не рекомендований пацієнтам із порушеннями функції печінки. Пацієнтам з порушенням функції печінки в анамнезі, алкоголізмом або серцевою недостатністю та пацієнтам, яким будуть вводити йодовані контрастні речовини внутрішньоартеріально, необхідно припинити застосування препарату КСІГДУО Пролонг на час проведення процедури обстеження, що передбачає введення йодованих контрастних речовин, або до неї. Через 48 годин після процедури слід повторно оцінити рШКФ; якщо функція нирок виявиться стабільною, застосування препарату КСІГДУО Пролонг можна поновити.

Пацієнти літнього віку: немає необхідності у зміні режиму дозування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг для пацієнтів залежно від віку. **Діти:** безпека та ефективність застосування препарату КСІГДУО Пролонг педіатричним пацієнтам (віком до 18 років) не встановлені. **Застосування у період вагітності або годування груддю*.** Лікарський засіб КСІГДУО Пролонг не рекомендується застосовувати під час другого та третього триместрів вагітності. Жінкам рекомендується не годувати груддю під час застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг (див. розділ «Особливості застосування»). **Некротичний фасцит промежини (гангрена Фурнье)*.** Пацієнти, які отримують КСІГДУО Пролонг, слід обстежити на наявність некротичного фасциту у разі виникнення симптомів запалення (див. розділ «Особливості застосування»). **Побічні реакції*:** зустрілися частіше у групі лікування дапагліфлозином та метформіном, ніж у групі застосування плацебо (див. розділ «Побічні реакції»). **Категорія відпуску.** За рецептом. Упаковка. По 7 таблеток в блистері, по 4 блистери в картонній коробці, таблетки, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії (10/500, 10/1000, 5/1000 мг) № 28 (7x4) у блистерах. **Термін придатності.** 3 роки. **Реєстраційні посвідчення** МОЗ України UA/15983/01/01, UA/15984/01/01, UA/15985/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення з 23.02.2022 по 23.02.2027. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату КСІГДУО Пролонг, затверджено Наказом МОЗ України № 1982 від 03.11.2022. ***Інформація подана у скороченому вигляді,** для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату КСІГДУО Пролонг слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича або відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії «АстраЗенека», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів.

Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідальний за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com
Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»).

Залити, що стосується медичної інформації, направляйте, будь-ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «залити медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. С. Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81
«КСІГДУО Пролонг» – торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2017-2023

AstraZeneca

ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- Лікування ЦД 2 типу у дорослих
- Лікування ЦД 2 типу у дітей віком від 10 років
- Лікування СНзНФВ
- Лікування хронічної хвороби нирок



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2, що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН*

ЦД – цукровий діабет, СНзНФВ – серцева недостатність зі зменшеною фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.
1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджено Наказом МОЗ України № 879 від 11.05.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.
* Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державного реєстру лікарських засобів України, <http://www.drz.gov.ua>, дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин)*. Склад*: діюча речовина; дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень: як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зменшеною фракцією викиду. **Хвороба нирок.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози*.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. **Хронічна хвороба нирок.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Кожен лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції*.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину. Особливості застосування*. Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірному зменшенню артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування діабету 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При лідуванні на гангрени Фурье застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджено Наказом МОЗ України № 879 від 11.05.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

* Інформація подана у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Посиланнями ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича або відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії «АстраЗенека», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідальний за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com

Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залити, що стосується медичної інформації, направляйте, будь-ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «залити медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Світл. Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.
«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенека»
© AstraZeneca 2013-2023

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Світл. Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. AstraZeneca

ВИРОБЛЕНО
В УКРАЇНІ



Вузловий зоб

Дифузний
токсичний зоб

Дифузний
нетоксичний зоб

Аутоімунний
тиреоїдит

Гіпотиреоз

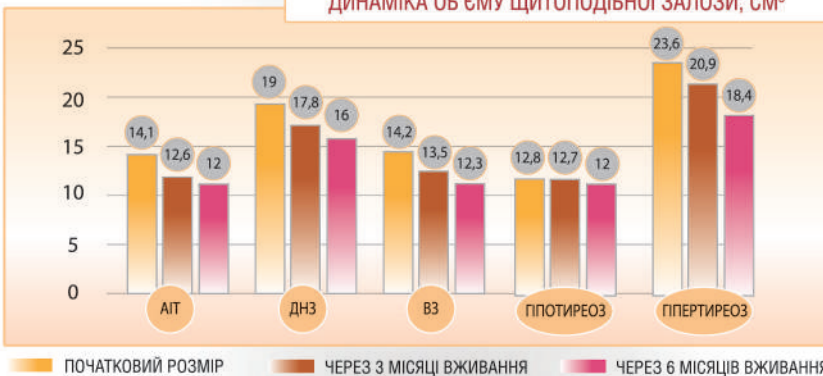
Гіпертиреоз



Альба®

**ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ
ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ПЕРСТАЧУ БІЛОГО, ЕФЕКТИВНІСТЬ
ЯКОГО ДОВЕДЕНА У ВІДКРИТОМУ МУЛЬТИЦЕНТРОВОМУ ДОСЛІДЖЕННІ¹**

ДИНАМІКА ОБ'ЄМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, СМ³



**ЕФЕКТИВНЕ ЗМЕНШЕННЯ ОБ'ЄМУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ
ЗАСТОСУВАННІ ФІТОПРЕПАРАТУ
АЛЬБА® (600 МГ НА ДОБУ) ДОВЕДЕНЕ
ВІДКРИТИМ МУЛЬТИЦЕНТРОВИМ
КЛІНІЧНИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ¹**

**ПРИЙОМ АЛЬБА® ПРОТЯГОМ
6 МІСЯЦІВ ВЕДЕ ДО ЗМЕНШЕННЯ
ОБ'ЄМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.
ЩО БІЛЬШИЙ ПОЧАТКОВИЙ РОЗМІР
ЩЗ, ТО ВИРАЖЕНІШИЙ ЕФЕКТ**

¹ Паньків В.І. Динаміка розмірів щитоподібної залози у хворих на дифузний та вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит на тлі монотерапії препаратом Альба® в різних регіонах України // Міжнародний ендокринологічний журнал № 8, 2017.

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

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

Том 19, № 5, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif-ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 5, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Курпіненко 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 29.08.2023 р., протокол № 1

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 16,04
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-іє-133.

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, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

- | | |
|--|--|
| Большова О.В. (Київ, Україна) | Сергієнко О.О. (Львів, Україна) |
| Бондаренко В.О. (Харків, Україна) | Сіренко Ю.М. (Київ, Україна) |
| Вернигородський В.С. (Вінниця, Україна) | Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна) |
| Власенко М.В. (Вінниця, Україна) | Соколова Л.К. (Київ, Україна) |
| Генделека Г.Ф. (Одеса, Україна) | Товкай О.А. (Київ, Україна) |
| Гончарова О.А. (Харків, Україна) | Тронько М.Д. (Київ, Україна) |
| Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна) | Урбанович А.М. (Львів, Україна) |
| Караченцев Ю.І. (Харків, Україна) | Хижняк О.О. (Харків, Україна) |
| Кирилюк М.Л. (Київ, Україна) | Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва) |
| Кобиляк Н.М. (Київ, Україна) | Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран) |
| Козаков О.В. (Харків, Україна) | Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща) |
| Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна) | Prof. Holick M. (Бостон, США) |
| Кравченко В.І. (Київ, Україна) | Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія) |
| Кравчун Н.О. (Харків, Україна) | Prof. Mota M. (Крайова, Румунія) |
| Луцицький Є.В. (Київ, Україна) | Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція) |
| Маньковський Б.М. (Київ, Україна) | As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва) |
| Місюра К.В. (Харків, Україна) | Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина) |
| Мітченко О.І. (Київ, Україна) | Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США) |
| Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна) | Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія) |
| Перцева Н.О. (Дніпро, Україна) | Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія) |
| Резніков О.Г. (Київ, Україна) | |

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 19, № 5, 2023

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» (29.08.2023, Protocol № 1)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113HP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 16,04
Circulation 3000. Order 2023-iej-133.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
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, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

- | | |
|--|---|
| Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine) | Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine) |
| Bondarenko V.O.
(Kharkiv, Ukraine) | Sirenko Yu.M. (Kyiv, Ukraine) |
| Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia, Ukraine) | Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine) |
| Vlasenko M.V.
(Vinnytsia, Ukraine) | Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine) |
| Gendeleka H.F. (Odesa, Ukraine) | Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine) |
| Goncharova O.A.
(Kharkiv, Ukraine) | Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine) |
| Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine) | Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine) |
| Karachentsev Yu.I.
(Kharkiv, Ukraine) | Khyzhniak O.O.
(Kharkiv, Ukraine) |
| Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania) |
| Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine) | Dr. Atashi H. (Tehran, Iran) |
| Kozakov O.V. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland) |
| Komisarenko Yu.I.
(Kyiv, Ukraine) | Prof. Holick M. (Boston, USA) |
| Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal) |
| Kravchun N.O.
(Kharkiv, Ukraine) | Prof. Mota M.
(Craiova, Romania) |
| Luchytskyi Ye.V. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece) |
| Mankovsky B.M.
(Kyiv, Ukraine) | As. Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania) |
| Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Standl E.
(Munich, Germany) |
| Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Tkáč I.
(Minneapolis, USA) |
| Pasiechko N.V.
(Ternopil, Ukraine) | Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland) |
| Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine) | Prof. P. Zimmet
(Melbourne, Australia) |
| Reznikov O.H. (Kyiv, Ukraine) | |

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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, 2023
© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Дунаєва І.П.

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL): функція, специфічність, роль у діагностиці ренальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутніми ЦД 2-го типу й ожирінням 7

Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А., Хухліна О.С.

Глікемічний профіль у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу залежно від стадії діабетичної хвороби нирок 13

Водяник В.В., Зябліцев С.В., Андрущенко В.І.

Вплив блокади тирозинових протеїнкіназ на стан мікроглії сітківки при діабетичній ретинопатії 19

Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С., Черв'якова С.А., Соколова А.М.

Застосування екстракту леспедези головчастої в комплексному лікуванні хронічної хвороби нирок 26

Паньків В.І.

Глюко- і кардіоцентричний підхід до досягнення компенсації цукрового діабету 2-го типу 33

Горобейко М.Б., Дінець А.В.

Неочікуване визначення зворотного гортанного нерва за допомогою флуоресцентно-керованої хірургії з використанням індоціаніну зеленого для ангиографії в ближній інфрачервоній ділянці 71

Ткаченко В.І., Багро Т.О.

Зв'язок між масою тіла, рівнем серотоніну, станом психічного здоров'я, порушенням сну та обміном речовин у пацієнтів з ожирінням 76

Герашченко А.С., Федоров С.В., Белінський М.В., Середюк Н.М., Генік Б.Л.

Вплив емпагліфлозину на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду 85

I.P. Dunaeva

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: function, specificity, role in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes and obesity 7

Z.Ya. Kotsiubiichuk, A.A. Antoniv, O.S. Khukhlina

The glycemic profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes depending on diabetic kidney disease 13

V.V. Vodianyuk, S.V. Ziablitzev, V.I. Andrushchenko

Effect of tyrosine protein kinase blockade on the state of retinal microglia in diabetic retinopathy 19

L.K. Sokolova, Yu.B. Belchyna, T.S. Tsybal, S.A. Chervyakova, A.M. Sokolova

Application of *Lespedeza capitata* extract in comprehensive treatment of chronic kidney disease 26

V.I. Pankiv

Glucocentric and cardiocentric approaches to achieving type 2 diabetes compensation 33

M. Gorobeiko, A. Dinets

Unexpected mapping of recurrent laryngeal nerve by fluorescence-guided surgery using near-infrared indocyanine green angiography 71

V.I. Tkachenko, T.O. Bagro

The correlation between body weight, serotonin levels, mental health status, sleep disorders and metabolism in patients with obesity 76

A.S. Herashchenko, S.V. Fedorov, M.V. Bielinskyi, N.M. Serydyuk, B.L. Henyk

Effect of empagliflozin on the left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant heart failure with preserved ejection fraction 85

Орел М.А., Мартинюк Л.П.

Плейотропні ефекти замісної терапії
левотироксином у хворих на субклінічний
гіпотиреоз та артеріальну гіпертензію 92

M.A. Orel, L.P. Martynyuk

The pleiotropic effects of levothyroxine
replacement therapy in patients with subclinical
hypothyroidism and hypertension 92

Практикуючому ендокринологу

Булдигіна Ю.В., Пушкарьов В.М.

Можливості використання фітотерапевтичних
препаратів у лікуванні тиреопатій 38

Yu.V. Buldygina, V.M. Pushkarev

Possibilities of using phytotherapeutic drugs
in the treatment of thyropathies 38

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

Перспективи використання
препаратів леспедези (*Lespedeza* sp.)
для лікування патології нирок
та інших діабетичних ускладнень 49

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

Prospects for the use
of *Lespedeza* preparations (*Lespedeza* sp.)
for the treatment of kidney pathology
and other diabetic complications 49

Камінський О.В.

Субклінічний гіпертиреоз:
лікувати чи спостерігати? 59

O.V. Kaminskyi

Subclinical hyperthyroidism:
treatment or surveillance? 59

Єфіменко О.О.

Підтримка вагінального здоров'я
при дисгормональних порушеннях у жінок 65

O.O. Yefimenko

Maintaining vaginal health
in women with hormonal disorders 65

Огляд літератури

*Кваченюк А.М., Рейзін Д.В.,
Воронова Л.В., Кваченюк К.Л.*

Тиреотоксичний криз:
тактика лікаря, профілактика 98

*A.M. Kvachenyuk, D.V. Reizin,
L.V. Voronova, K.L. Kvachenyuk*

Thyrotoxic crisis:
treatment, prevention 98

Бенца Т.М.

Дієтотерапія ожиріння 104

T.M. Bentsa

The dietary treatment of obesity 104

G.J. Kahaly, U. Gottwald-Hostalek

Використання левотироксину
в лікуванні гіпотиреозу:
історична перспектива 111

G.J. Kahaly, U. Gottwald-Hostalek

Use of levothyroxine in the management
of hypothyroidism:
A historical perspective 111

Милославський Д.К., Коваль С.М.

Розлади адаптації, артеріальна гіпертензія
і цукровий діабет 2-го типу:
погляд кардіолога (огляд літератури) 118

D.K. Miloslavsky, S.M. Koval

Adjustment disorders, hypertension
and type 2 diabetes:
a cardiologist's view (literature review) 118

Урбанович А.М., Юськів М.В.

Особливості перебігу анемічного синдрому
при дисфункції щитоподібної залози 126

A.M. Urbanovych, M.V. Yuskiv

Peculiarities of the anemic syndrome course
with thyroid dysfunction 126

*Ковальчук А.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М.,
Прийла О.В., Шишкань-Шишова К.О.*

Роль остеокальцину в розвитку й прогресуванні
серцево-судинних захворювань 133

*A.V. Kovalchuk, O.V. Zinich, N.M. Kushnareva,
O.V. Prybyla, K.O. Shishkan-Shishova*

Osteocalcin role in the development
and progression of cardiovascular diseases 133

To Practicing Endocrinologists

Literature Review

ДОПОМОЖЕ ЗБЕРІГАТИ СПОКІЙ, НЕ ПІДДАВАТИСЯ ПАНІЦІ ТА СТРАХУ

БАФАЗОЛІС®



- Не викликає сонливості та м'язової слабкості
- Не чинить негативного впливу на концентрацію уваги і пам'ять
- Не розвивається звикання, медикаментозна залежність та синдром відміни



За даними інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛ ІС®, РП № UA/18761/01/01

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛ ІС®. Склад: діюча речовина: фабомотизол. 1 таблетка містить фабомотизолу дигідрохлориду 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на нервову систему. Психолептичні засоби. Анксиолітики. Інші анксиолітики. Фабомотизол. Код АТХ N05B X04. Показання. Лікарський засіб показаний до застосування дорослим для лікування тривожних станів: генералізованих тривожних розладів, неврастенії, розладів адаптації, пацієнтам із різними соматичними захворюваннями (бронхіальна астма, синдром подразненого кишечника, системний червоний вовчак, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, аритмії), дерматологічними, онкологічними та іншими захворюваннями. Лікарський засіб застосовують для лікування порушень сну, пов'язаних з тривогою; нейроциркуляторної дистонії, передменструального синдрому, алкогольного абстинентного синдрому, для полегшення синдрому відміни при відмові від куріння. Протипоказання. Індивідуальна непереносимість будь-яких компонентів лікарського засобу. Непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози-галактози. Період вагітності та годування груддю. Дітячий вік до 18 років. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування у період вагітності протипоказане. На період застосування годування груддю слід припинити. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не чинить негативного впливу на здатність керувати автотранспортом та на здатність виконувати потенційно небезпечні види діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо після їди. Оптимальна разова доза становить 10 мг, добова доза – 30 мг, яку слід розподілити на 3 прийоми протягом доби. Тривалість курсу лікування – 2-4 тижні. У разі необхідності, за рекомендацією лікаря, добову дозу лікарського засобу можна збільшити до 60 мг, а тривалість лікування – до 3 місяців. Побічні реакції. Можливе виникнення алергічних реакцій. Рідко – головний біль, що зазвичай минає самостійно і не потребує відміни лікарського засобу. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км Старокіївської дороги, 40-А.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Бафазол ІС® інакше, ніж це затверджено в чинній інструкції. Перед застосуванням Бафазол ІС®, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом чинної інструкції. ©2022 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. [044] 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні продуктів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 09.2022. Матеріал придатний до: 31.08.2024.

Дунаєва І.П.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL): функція, специфічність, роль у діагностиці ренальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутніми ЦД 2-го типу й ожирінням

Резюме. Актуальність. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, належить до суперродина ліпокалінів, основною функцією яких є зв'язування, транспортування гідрофобних молекул — сидерофорів як найбільш важливих лігандів NGAL. На сьогодні підтверджена діагностична значущість NGAL як маркера ренальної дисфункції, а також його прогностична цінність щодо подальшого прогнозу перебігу ниркової патології. **Мета роботи:** визначити роль NGAL в розвитку ренальної дисфункції у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) й ожирінням (ОЖ). **Матеріали та методи.** Обстежено 111 хворих на АГ (чоловіків 50, жінок 61) віком $54,37 \pm 1,18$ року і 20 осіб контрольної групи. У процесі обстеження вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група ($n = 22$); хворі на АГ в поєднанні з ОЖ — друга група ($n = 30$); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група ($n = 31$); пацієнти з АГ, ЦД2 й ОЖ — четверта група ($n = 28$). У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного обміну; вимірювали рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Визначення вмісту NGAL у сироватці крові проводили імуноферментним методом. **Результати.** Рівень NGAL у всіх пацієнтів, включених в дослідження, був значуще вищим порівняно з групою контролю ($p < 0,01$). Однак найвищим він був у хворих з коморбідною патологією АГ + ЦД2 + ОЖ, що, у свою чергу, свідчить про високу ймовірність наявності інтерстиціального фіброзу (ІФ) у хворих цієї групи. Встановлено значущий зв'язок рівня NGAL із концентрацією кардіотрофіну ($p < 0,032$), катестатину ($p < 0,001$), β 2-мікроглобуліну ($p < 0,001$), цистатину ($p < 0,021$), КА ($p < 0,011$), NT-proBNP ($p < 0,014$), вітаміну D ($p < 0,004$). Отримані нами дані демонструють вагому роль NGAL у розвитку ранніх серцево-судинних і ренальних ускладнень в обстежених нами пацієнтів. **Висновки.** Встановлено значуще підвищення рівня NGAL у хворих на АГ, АГ з ЦД2, АГ з ОЖ і АГ з ЦД2 та ОЖ порівняно зі здоровими особами ($p < 0,01$). Доведено значущий кореляційний зв'язок в обстежених пацієнтів рівня NGAL з концентрацією в сироватці крові кардіотрофіну, катестатину, цистатину С, β 2-мікроглобуліну, коефіцієнта атерогенності, NT-proBNP, вітаміну D.

Ключові слова: NGAL; ренальна дисфункція; цукровий діабет 2-го типу; артеріальна гіпертензія, ожиріння

Вступ

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin), належить до суперродина ліпокалінів, основною функцією яких є зв'язування, транспортування гідрофобних молекул — сидерофорів як найбільш важливих лігандів NGAL. Сидерофори — це невеликі залізов'язуючі молекули, що, з одного боку, синтезуються бактеріями з метою поглинання заліза з навколишнього середовища, а з другого — еукаріотами задля здійснення NGAL-опосередкованого транспортування заліза, яке має вирішальне значення у проліферації та диференціюванні клітин [1, 2].

Мономер NGAL є низькомолекулярним протеїном (22 кДа, глікозильована форма — 25 кДа, 178 амінокислотних залишків), складається із сигнального пептиду, поєданого з N-кінцевою частиною ліпокалінового домена, який і забезпечує зв'язування з різними лігандами [3]. Уперше цей протеїн був знайдений у комплексі з желатиназою нейтрофілів, звідки й походить його назва.

NGAL у невеликій кількості утворюється в багатьох тканинах організму: печінці, легень, трахеї, протоках молочних залоз, кістковому мозку, кишечнику, простаті, адипоцитах, макрофагах. Однак повністю відсутній у головному мозку, серці, скелетних м'язах, селезінці. У нирках синтезується мономер NGAL у дистальному нефронотовстому висхідному відділі петлі Генле, збіральних трубочках [4, 5].

NGAL, що циркулює у сироватці крові, вільно фільтрується у клубочках, а потім реабсорбується епітелієм проксимальних каналців за допомогою рецептора мегаліну.

У нормі в сечі NGAL може бути в невеликій кількості.

Сьогодні відомо про існування мономера NGAL (25 кДа), який утворюється в епітеліоцитах ниркових каналців, гомодимера NGAL (45 кДа), гетеродимера, ковалентно пов'язаного із желатиназою (135 кДа), які утворюються активованими нейтрофілами [6, 7].

Цей протеїн у фізіологічних умовах має бактеріостатичну дію, захищаючи організм від грамнегативних мікроорганізмів. Цей процес здійснюється шляхом зв'язування NGAL із сидерофорами бактерій, результатом чого є блокування зростання та проліферації бактеріальних клітин за рахунок зниження надходження заліза, необхідного для їх нормальної життєдіяльності.

Окрім цього, NGAL може бути хемоатрактантом для нейтрофілів, інгібітором оксидативного стресу, активатором відновлення ураженого ендотелію [7].

Дослідниками доведено, що різні цитокіни, гормони, вітаміни, лікарські препарати можуть впливати на утворення NGAL. До факторів впливу на експресію NGAL належать: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-22, ФНП- α , IGF-1, інсулін, естроген, прогестерон, кальцій тощо.

Великою мірою продукція NGAL збільшується при ураженні епітелію ниркових каналців, легень, печінки [8].

Оскільки NGAL є протеїном гострої фази, його експресія значно зростає при злякисних новоутвореннях

шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи, молочних залоз, що є предиктором поганого прогнозу у таких хворих [9].

NGAL може відігравати в організмі подвійну роль: як позитивну — протективну роль, так і негативну.

Відомо, що транспортування NGAL всередину епітеліальної клітини здійснюється за допомогою мегаліну, з подальшим його захопленням ендосомами. А далі шлях протеїну залежить від того, з якою молекулою він здійснює з'єднання. AnoNGAL (вільний NGAL) швидко зв'яже внутрішньоклітинне залізо, внаслідок чого знижується проліферативна активність клітин та індукується апоптоз. NGAL, асоційований із сидерофорами і залізом, підсилює проліферацію і епітеліальну трансформацію завдяки вивільненню заліза й активізації відповідних молекулярних шляхів [10–13].

В епітеліоцитах каналців нирок експресія NGAL збільшується вже за декілька годин після дії уражуючого фактора, що дозволяє віднести цей протеїн не тільки до стрес-індукованих ниркових біомаркерів, але й до молекул, що безпосередньо задіяні у патофізіологічному процесі [14, 15].

На сьогодні підтверджена діагностична значущість NGAL як маркера ренальної дисфункції, а також його прогностична цінність щодо подальшого прогнозу перебігу ниркової патології.

З огляду на вищезазначене **метою** нашої роботи стало визначення ролі NGAL у розвитку ренальної дисфункції у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) й ожирінням (ОЖ).

Матеріали та методи

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину й ухвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Обстежено 111 хворих на АГ (50 чоловіків, 61 жінка) та 20 осіб контрольної групи. Всі хворі на АГ, ЦД2 і ОЖ у віці $54,37 \pm 1,18$ року перебували на лікуванні у клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМН України. У процесі ретельного обстеження й нагляду за пацієнтами вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група (n = 22); хворі на АГ в поєднанні з ОЖ — друга група (n = 30); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група (n = 31); пацієнти з АГ, ЦД2 й ОЖ — четверта група (n = 28).

У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували ІМТ = маса тіла/зріст² (м²).

Визначення рівня NGAL у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми BT LAB (ELISA, Китай) відповідно до інструкції, що входила до складу набору.

Таблиця 1. Рівень NGAL в обстежених хворих усіх груп

Група	АГ	АГ + ОЖ	АГ + ЦД	АГ + ЦД2 + ОЖ	Контрольна група
$\bar{X} \pm S_x$	19,49 ± 2,94	18,19 ± 2,33	19,51 ± 2,11	20,41 ± 3,87	9,49 ± 2,01
95% ДІ	[16,18; 22,78]	[16,38; 20,00]	[14,83; 23,15]	[17,61; 23,21]	[8,84; 10,14]
<i>p</i>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Визначення вмісту кардіотрофіну-1 (CTF-1), лептину, цистатину С, ліпокаліну, N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), 25-ОН загального вітаміну D (Vitamin D3), бета-2-мікроглобуліну (β 2-M) у сироватці крові, рівня інсуліну у сироватці крові проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми Fine Test (ELISA, Китай), BT LAB (ELISA, Китай), DBC (ELISA, Китай), Elabscience (ELISA, Канада), Monobind Inc. (ELISA, США), Orgentics (ELISA, Німеччина) згідно з інструкціями, що входили до складу наборів.

Біохімічні дослідження (рівень креатиніну, сечовини, ліпідний спектр у сироватці крові, глікований гемоглобін) здійснювали на аналізаторі Labline-90 (Австрія). Рівень сечовини в сироватці крові вимірювали кінетичним, ферментативним методом з уреазою і глутаматдегідрогеназою з використанням наборів Liquick Cog-UREA 30 (Cogma, Польща) згідно з інструкцією виробника. Рівень креатиніну в сироватці крові вимірювали модифікованим методом Яффе без депротейнізації з використанням наборів реактивів Liquick Cog-CREATININ 30 (Польща) згідно з інструкцією виробника. Загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ) визначали ензиматичним методом з використанням наборів реактивів Cholesterol liquicolor, HDL-Cholesterol та Triglycerides liquicolor (Human, Німеччина) відповідно до інструкції виробника. Вміст ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою ТГ : 2,22; вміст ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald (2004 р.):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} : 2,22), \text{ ммоль/л.}$$

Критеріями виключення з дослідження були: ЦД 1-го типу, уроджені вади серця та сечовивідних шля-

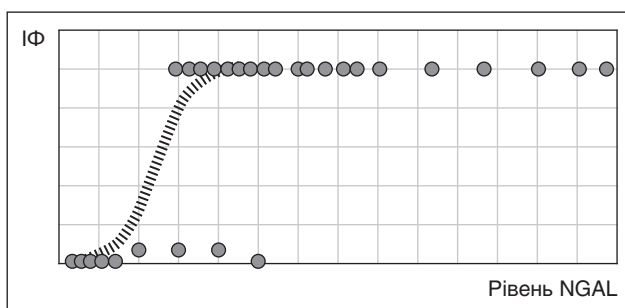


Рисунок 1. Фактичні (III) та модельні (●) значення наявності ІФ залежно від рівня NGAL

хів, наявність штучного водія ритму, наявність штучних клапанів серця, серцева недостатність ІБ та ІІІ стадій, гострий інфаркт міокарда, інфекційні та тяжкі запальні процеси, гематологічні захворювання.

Статистичний аналіз даних виконано за допомогою пакета статистичних програм Statistica, 12 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Дані подані у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (δ). Відмінності між групами середніх величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Для визначення факторів, які можуть впливати на рівень NGAL, використовували уніваріантний і мультиваріантний лінійний регресійний аналіз. Достовірною вважалася похибка менше ніж 5 % ($p < 0,05$).

Результати

На I етапі дослідження нами проведено визначення рівня NGAL у всіх групах хворих (табл. 1).

Як ми бачимо, рівень NGAL в усіх пацієнтів, включених у дослідження, був значуще вищим порівняно з групою контролю ($p < 0,01$). Однак найвищим він був у хворих з коморбідною патологією АГ + ЦД2 + ОЖ, що, у свою чергу, свідчить про високу ймовірність наявності інтерстиціального фіброзу (ІФ) у хворих цієї групи. Це підтверджує аналіз побудованої математичної моделі (рис. 1).

На наступному етапі дослідження проведено оцінку змін лабораторних показників залежності від рівня NGAL. Цей фрагмент роботи здійснено за допомогою універсального лінійного регресійного і мультиваріантного регресійного аналізу (табл. 2).

Встановлено значущий зв'язок рівня NGAL із концентрацією кардіотрофіну ($p < 0,032$), катестатину ($p < 0,001$), β 2-мікроглобуліну ($p < 0,001$), цистатину ($p < 0,021$), КА ($p < 0,011$), NT-proBNP ($p < 0,014$), вітаміну D ($p < 0,004$). Отримані нами дані демонструють вагомую роль NGAL у розвитку ранніх серцево-судинних і ренальних ускладнень в обстежених нами пацієнтів.

Також проведено оцінку ефективності визначення рівня NGAL окремо в обстежених груп хворих. За допомогою ROC-кривої встановлено, що у хворих з коморбідною патологією АГ + ОЖ та АГ + ЦД2 продемонстровано добру ефективність визначення рівня NGAL з метою прогнозування розвитку та прогресування ниркової недостатності (рис. 2, 3).

У пацієнтів з АГ, ЦД2 і ОЖ встановлено відмінну ефективність визначення NGAL з цією ж метою (рис. 4).

У групі пацієнтів з монопатологією АГ рівень NGAL не продемонстрував ефективності у прогнозуванні й ранньому виявленні ниркових ускладнень.

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників залежно від рівня NGAL

Параметри	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 38,66$; $p = 0,0296$)					Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 29,72$; $p = 0,0018$)				
	β	ВШ	95% ДІ	СП	p	β	ВШ	95% ДІ	СП	p
Кардіотрофін-1	-0,002	0,998	[0,990; 1,001]	0,111	0,032	-0,002	0,998	[0,995; 1,001]	0,112	0,026
Катестатин	-0,239	0,787	[0,552; 1,001]	0,126	< 0,001	-0,246	0,782	[0,563; 1,001]	0,101	0,032
Цистатин С	0,007	1,007	[0,993; 1,025]	0,084	0,021	0,009	1,009	[0,998; 1,027]	0,093	0,023
КА	0,162	1,176	[0,326; 4,445]	0,012	0,011	0,171	2,424	[0,371; 4,455]	0,009	0,017
Лептин	0,017	1,017	[0,976; 1,062]	0,123	0,044	0,021	0,999	[0,887; 1,075]	0,107	0,032
NT-proBNP	0,004	1,004	[0,976; 1,062]	0,244	0,014	0,004	1,004	[0,999; 1,009]	0,027	0,007
Vit D (25-ОН)	-0,067	0,935	[0,892; 0,984]	0,145	0,004	-0,060	0,942	[0,901; 0,984]	0,128	0,005
β 2-мікроглобулін	0,309	1,363	[0,792; 2,361]	0,155	< 0,001	0,358	1,431	[0,871; 2,357]	0,268	0,001
Вік	-0,054	0,948	[0,894; 1,005]	0,071	0,016	-0,051	0,951	[0,906; 0,997]	0,047	0,021
Глікований гемоглобін	0,989	2,689	[1,011; 7,165]	0,078	0,025	0,620	1,860	[0,994; 3,496]	0,062	0,031
ДАТ	-0,025	0,976	[0,923; 1,033]	0,136	0,018	-0,027	0,982	[0,921; 1,043]	0,136	0,018
ЗХ	-2,945	0,553	[0,419; 0,887]	0,053	0,010	-0,363	0,696	[0,441; 0,993]	0,042	0,009
ІМТ	0,001	1,000	[0,772; 1,291]	0,236	0,015	0,002	0,996	[0,782; 1,188]	0,169	0,003
Інсулін	-0,032	0,968	[0,902; 1,091]	0,122	0,022	-0,037	0,971	[0,916; 1,089]	0,107	0,014
Креатинін	0,035	1,035	[0,992; 1,086]	0,246	0,014	0,019	1,020	[0,990; 1,051]	0,197	0,022
ЗЛ	0,719	2,053	[1,881; 2,226]	0,301	0,039	0,849	2,337	[2,019; 2,455]	0,129	0,016
САТ	-0,028	0,973	[0,932; 1,025]	0,251	0,012	-0,031	0,970	[0,932; 1,018]	0,140	0,010
ДАТ	-0,881	0,414	[0,042; 4,125]	0,152	0,031	-0,895	0,421	[0,086; 3,978]	0,152	0,031
Сечовина	-0,098	0,907	[0,691; 1,183]	0,173	0,026	-0,098	0,911	[0,682; 1,191]	0,155	0,014
Стать	0,228	1,256	[0,382; 4,125]	0,029	0,015	0,231	1,263	[0,352; 4,118]	0,035	0,013
ТГ	-0,402	0,669	[0,256; 4,031]	0,133	0,012	-0,417	0,675	[0,263; 4,006]	0,125	0,023
ХС ЛПВЩ	3,254	1,017	[0,627; 2,261]	0,121	0,010	3,244	1,010	[0,621; 2,263]	0,118	0,007
ХС ЛПДНЩ	3,306	2,171	[0,682; 2,556]	0,337	0,031	3,311	2,175	[0,689; 2,561]	0,337	0,036
ХС ЛПНЩ	2,369	0,897	[0,356; 0,995]	0,104	0,016	2,369	0,901	[0,458; 1,002]	0,112	0,024

Примітки: β — коефіцієнт регресії; ВШ — відношення шансів; СП — стандартна похибка; 95% ДІ — довірчий інтервал; p-значення — показник імовірності, який можна знайти за вірної нульової гіпотези.

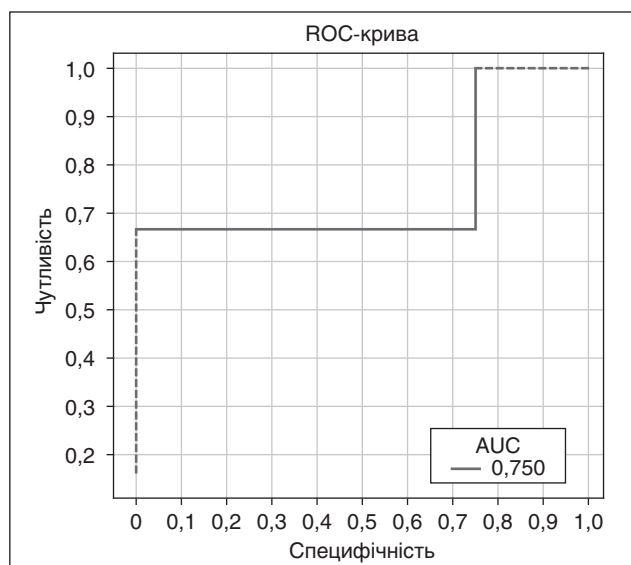


Рисунок 2. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривою становить 0,750 (95% ДІ 0,651–0,901) для групи хворих з АГ + ЦД2

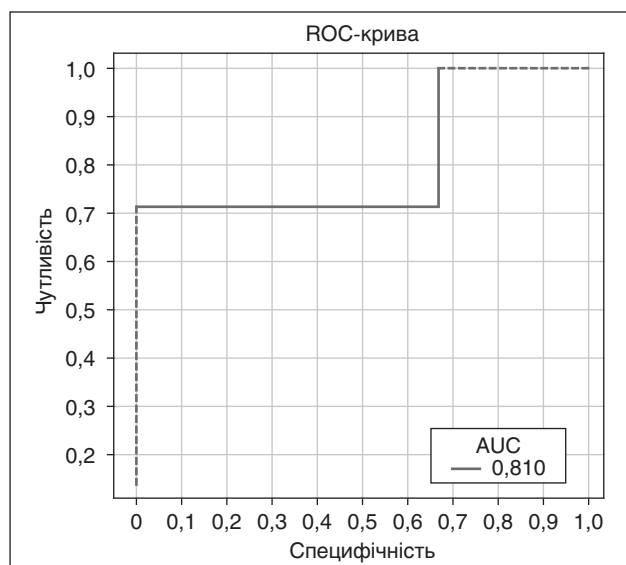


Рисунок 3. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривою становить 0,810 (95% ДІ 0,779–0,950) для групи хворих з АГ + ОЖ

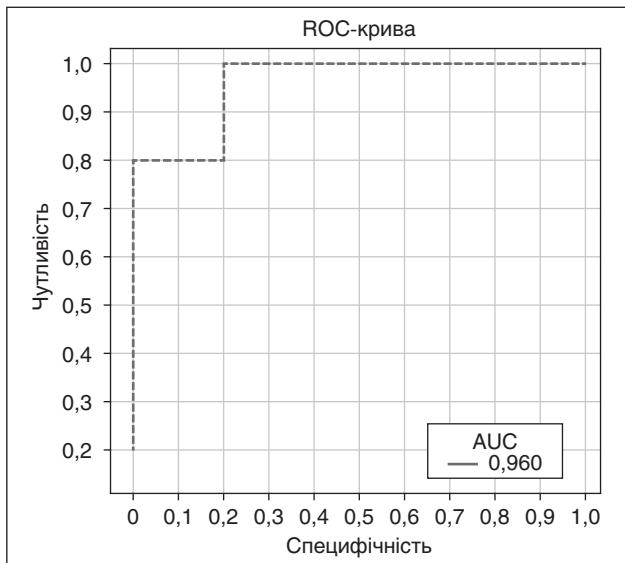


Рисунок 4. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривою становить 0,960 (95% ДІ 0,901–1,025) для групи хворих з АГ + ЦД2 + ОЖ

Обговорення

Результати досліджень щодо значення маркера NGAL у прогнозуванні розвитку ренальних ускладнень неоднозначні.

У деяких роботах повідомляється про те, що визначення рівня NGAL може бути корисним для пацієнтів з АГ: було виявлено його підвищення порівняно із хворими з нормальним АТ [16, 17]. Інші вчені доводять, що підвищення рівня NGAL асоціюється з рівнем креатиніну крові, що має місце у пацієнтів з АГ та ЦД2 [18]. Проведене нами дослідження узгоджується з результатами інших вчених. Значущість цього біомаркера потребує подальших проспективних досліджень.

Таким чином, наше дослідження продемонструвало важливість виявлення NGAL саме у пацієнтів із поєднаною патологією, що дасть змогу прогнозувати у таких пацієнтів розвиток ниркових уражень. За допомогою ROC-аналізу встановлено, що визначення NGAL демонструє добру та дуже добру ефективність у пацієнтів з поєднаною патологією щодо прогнозування розвитку ниркових ускладнень.

Висновки

Встановлено значуще підвищення рівня NGAL у хворих на АГ, АГ з ЦД 2, АГ з ОЖ і АГ з ЦД 2 і ОЖ порівняно зі здоровими особами ($p < 0,01$).

Доведено значущий кореляційний зв'язок в обстежених пацієнтів рівня NGAL з концентрацією в сироватці крові кардіотрофіну, катестатину, цистатину С, β_2 -мікроглобуліну, коефіцієнта атерогенності, NT-proBNP, вітаміну D.

За допомогою ROC-аналізу встановлено, що визначення NGAL демонструє добру та дуже добру ефективність у пацієнтів з поєднаною патологією щодо прогнозування розвитку ниркових ускладнень.

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

Список літератури

1. Lacquaniti A., Donato V., Pintaudi B., Di Vieste G., Chirico V., Buemi A., Di Benedetto A., Arena A., Buemi M. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol.* 2013 Dec. 50(6). 935-42. doi: 10.1007/s00592-013-0485-7. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23754672.
2. Taskapan H., Taskapan M.C., Orman I., Ulutas O., Yigit A., Ozyalin F., Yologlu S. NGAL and NT-proBNP levels in diabetic patients with macroproteinuria. *Ren. Fail.* 2013 Oct. 35(9). 1273-7. doi: 10.3109/0886022X.2013.824336. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23964619.
3. Helanova K., Spinar J., Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases — review. *Kidney Blood Press Res.* 2014. 39(6). 623-9. doi: 10.1159/000368474. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25531230.
4. Mahfouz M.H., Assiri A.M., Mukhtar M.H. Assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Biomark Insights.* 2016 Feb 16. 11. 31-40. doi: 10.4137/BMI.S33191. PMID: 26917947; PMCID: PMC4756860.
5. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Biomark Res.* 2015 Jul 4. 3. 16. doi: 10.1186/s40364-015-0042-3. PMID: 26146561; PMCID: PMC4491239.
6. Wu J., Shao X., Lu K., Zhou J., Ren M., Xie X., Liu J., Xu Y., Ding Y., Shen X., Zhu C. Urinary RBP and NGAL Levels are Associated with Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Cell Physiol. Biochem.* 2017. 42(2). 594-602. doi: 10.1159/000477860. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28954270.
7. Buonafine M., Martinez-Martinez E., Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin. Sci. (Lond).* 2018 May 8. 132(9). 909-923. doi: 10.1042/CS20171592. PMID: 29739822.
8. Moschen A.R., Adolph T.E., Gerner R.R., Wieser V., Tilg H. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017 May. 28(5). 388-397. doi: 10.1016/j.tem.2017.01.003. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28214071.
9. Kaul A., Behera M.R., Rai M.K., Mishra P., Bhaduarina D.S., Yadav S., Agarwal V., Karoli R., Prasad N., Gupta A., Sharma R.K. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin: As a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J. Nephrol.* 2018 Jan-Feb. 28(1). 53-60. doi: 10.4103/ijn.IJN_96_17. PMID: 29515302; PMCID: PMC5830810.
10. Tang X.Y., Zhou J.B., Luo F.Q., Han Y.P., Zhao W., Diao Z.L., Li M., Qi L., Yang J.K. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies. *Ren. Fail.* 2019 Nov. 41(1). 446-454. doi: 10.1080/0886022X.2019.1617736. PMID: 31162999; PMCID: PMC6566833.
11. Seibert F.S., Sitz M., Passfall J., Haesner M., Laschinski P., Buhl M., Bauer F., Rohn B., Babel N., Westhoff T.H. Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory vs. non-inflammatory stable chronic kidney diseases. *Ren. Fail.* 2021 Dec. 43(1). 417-424. doi: 10.1080/0886022X.2021.1885442. PMID: 33663323; PMCID: PMC7939572.
12. Holzscheiter L., Beck C., Rutz S., Manuilova E., Domke I., Guder W.G., Hofmann W. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison

to established markers of renal dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014 Apr. 52(4). 537-46. doi: 10.1515/cclm-2013-0693. PMID: 24243749.

13. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2018 Feb 8. 2852398. doi: 10.1155/2018/2852398. PMID: 29577044; PMCID: PMC5822931.

14. Han M., Li Y., Wen D., Liu M., Ma Y., Cong B. NGAL protects against endotoxin-induced renal tubular cell damage by suppressing apoptosis. *BMC Nephrol.* 2018 Jul 6. 19(1). 168. doi: 10.1186/s12882-018-0977-3. PMID: 29980183; PMCID: PMC6035415.

15. Chen B., Li Y., Liu Y., Zang C., Wu M., Xu Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Ren. Fail.* 2019 Nov. 41(1). 489-496. doi: 10.1080/0886022X.2019.1619581. PMID: 31215304; PMCID: PMC6586135.

16. Soylu K., Nar G., Aksan G., Gedikli Ö., İnci S., Yuksel S., Nar R., İdil Soylu A., Gulel O., Şahin M. Serum neutrophil gelati-

nase-associated lipocalin levels and aortic stiffness in noncritical coronary artery disease. *Cardiorenal Med.* 2014 Dec. 4(3-4). 147-54. doi: 10.1159/000365200. PMID: 25737678; PMCID: PMC4299284.

17. Matys U., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Dobrzycki S. Assessment of kidney function in diabetic patients. Is there a role for new biomarkers NGAL, cystatin C and KIM-1? *Adv. Med. Sci.* 2013. 58(2). 353-61. doi: 10.2478/v10039-012-0077-8. PMID: 24384771.

18. Ezenwaka C.E., Idris S., Davis G., Roberts L. Measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with non-communicable diseases: any additional benefit? *Arch. Physiol. Biochem.* 2016. 122(2). 70-4. doi: 10.3109/13813455.2016.1140212. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26745339.

Отримано/Received 31.05.2023

Рецензовано/Revised 25.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.08.2023 ■

Information about authors

Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com; phone: +380 (97) 254-02-13; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

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.

I.P. Dunaeva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: function, specificity, role in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes and obesity

Abstract. Background. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) belongs to the superfamily of lipocalins whose main function is the binding and transportation of hydrophobic molecules, siderophores, as the most important ligands of NGAL. The diagnostic significance of NGAL as a marker of renal dysfunction, as well as its prognostic value in terms of the further prognosis of the course of renal pathology has now been confirmed. The purpose of the study: to determine the role of NGAL in the development of renal dysfunction in hypertensive patients with comorbid type 2 diabetes (T2D) and obesity. **Materials and methods.** One hundred and eleven patients with hypertension (50 men, 61 women) aged 54.37 ± 1.18 years and 20 controls were examined. During the examination, they were divided into 4 groups depending on the presence of comorbid pathology: hypertension — the first group ($n = 22$); hypertension combined with obesity — the second group ($n = 30$); hypertension combined with T2D — the third group ($n = 31$); hypertension, T2D and obesity — the fourth group ($n = 28$). In all patients, body weight and height were measured, body mass index was calculated, levels of glycated hemoglobin, lipid metabolism, systolic and diastolic blood pressure were measured. The content of NGAL in blood serum was evaluated

by the enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** The level of NGAL in all patients included in the study was significantly higher compared to the control group ($p < 0.01$). However, it was highest in comorbidity of hypertension, T2D and obesity, which, in turn, indicates a high risk of interstitial fibrosis in these patients. A significant correlation was found between the level of NGAL and the concentration of cardiotrophin ($p < 0.032$), catestatin ($p < 0.001$), β 2-microglobulin ($p < 0.001$), cystatin ($p < 0.021$), atherogenic coefficient ($p < 0.011$), NT-proBNP ($p < 0.014$), vitamin D ($p < 0.004$). The obtained data demonstrate the significant role of NGAL in the development of early cardiovascular and renal complications in our patients. **Conclusions.** A significant increase in the level of NGAL was found in patients with hypertension, hypertension with T2D, hypertension with obesity, hypertension with T2DM and obesity compared to healthy individuals ($p < 0.01$). A significant correlation of the NGAL level with the serum concentration of cardiotrophin, catestatin, cystatin C, β 2-microglobulin, atherogenic coefficient, NT-proBNP, and vitamin D in the examined patients was proved.

Keywords: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; renal dysfunction; type 2 diabetes; hypertension; obesity

UDC 616.36-003.826-06:616.61-02:616.379-008.64]-036.1-08-039.76 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1295>

Z. Ya. Kotsiubiichuk, A. A. Antoniv, O. S. Khukhlina
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The glycemic profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes depending on diabetic kidney disease

Abstract. Background. State of carbohydrate metabolism and severity of insulin resistance in the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and diabetic kidney disease (DKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is due to the cascade of possible transformation of NASH into liver cirrhosis. The purpose is to study the interaction of changes in glucose and insulin homeostasis, the degree of insulin resistance and insulin sensitivity, the degree of hemoglobin glycosylation on the clinical course of NASH associated with DM depending on the presence of DKD and its stage. **Materials and methods.** One hundred and eight patients with NASH and comorbid DM2 were examined. The average age of patients was 58.2 ± 6.1 years. There were 63 women (58.3 %) and 45 men (41.7 %). Depending on the presence of DKD, 4 groups of patients were formed, who were randomized by age, sex, activity of cytolytic syndrome. The comparison group consisted of 30 healthy individuals of the appropriate age and sex. The degree of hepatic steatosis and its nature were determined using SteatoTest, ASH and NASH-Test kits (BioPredictive, France). The stage of liver fibrosis was determined using FibroTest (BioPredictive, France), a set of markers for quantitative biochemical evaluation of fibrosis. **Results.** In patients with NASH, DM2 and DKD stage I–II, we found a significant decrease in serum albumin by 9.0 % ($p < 0.05$); glomerular filtration rate (GFR) and urine albumin, on the contrary, increased significantly, by 1.5 times ($p < 0.05$) compared to those in the control group, which indicates the phenomenon of hyperfiltration and is specific to the initial stage of DKD. When NASH is combined with DM2 and DKD stage III, a significant decrease in serum albumin by 1.2 times ($p < 0.05$) is reported; GFR and albuminuria were significantly increased, by 1.4 and 11.7 times ($p < 0.05$), respectively, compared to the control group. In patients with NASH, DM2 and DKD stage IV, we found a significant decrease in serum albumin by 1.4 times ($p < 0.05$), it was significantly increased by 30.2 times ($p < 0.05$) compared to the indicator in the control group, and the GFR, on the contrary, was significantly reduced by 1.7 times ($p < 0.05$), which indicates the progression of DKD. **Conclusions.** Disorders of glucose homeostasis due to insulin resistance are one of the probable risk factors for the progression of non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus in the presence of stage I–IV diabetic kidney disease.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; insulin resistance

Introduction

The worldwide prevalence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is estimated to have reached 25 % or more in adults [1]. NASH is prevalent in obese individuals, but may also affect non-obese insulin-resistant individuals. NASH is associated with a 2- to 3-fold increased risk of developing type 2 diabetes (DM2), which may be higher in patients with

more severe liver disease — fibrosis increases this risk [2, 3]. In NASH, not only the close association with obesity, but also the impairment of many metabolic pathways, including decreased hepatic insulin sensitivity and insulin secretion, increase the risk of developing DM2 and related comorbidities [4, 5]. Conversely, patients with diabetes have a higher prevalence of steatohepatitis, liver fibrosis and end-stage liver

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Коцюбіючук З.Я., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: antonivalona@ukr.net

For correspondence: Z. Kotsiubiichuk, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net

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

disease. Genetics and mechanisms involving dysfunctional adipose tissue, lipotoxicity and glucotoxicity appear to play a role [6, 7].

State of carbohydrate metabolism and the intensity of insulin resistance (IR) in the comorbid course of NASH and diabetic kidney disease (DKD) in patients with DM2 is due to possible transformation of NASH into liver cirrhosis [8]. Non-alcoholic steatosis of the liver and NASH are considered the most common liver pathology, which in developed countries is observed in 20–30 % of the adult population [9]. It is proved that the most common cause of NASH is obesity and DM2 [10]. The combination of NASH and DM2 increases the risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma by 2–2.5 times [11].

Diabetic nephropathy is one of the leading causes of end-stage renal disease in industrialized countries [12]. Since 2007, the National Foundation for Kidney Disease Initiative to Improve the Quality of Kidney Disease Treatment has proposed the use of the term “diabetic kidney disease” instead of “diabetic nephropathy” [13]. In addition, patients with diabetes often develop non-specific renal lesions such as asymptomatic bacteriuria, pyelonephritis, renal carbuncle, apostematous nephritis, renal abscess, renal tuberculosis, necrotic papillitis or papillary necrosis, which significantly aggravate the disease.

The purpose of the study was to examine the interaction of changes in glucose and insulin homeostasis, the degree of IR and insulin sensitivity, the degree of glycosylation of hemoglobin on the clinical course of NASH on the background of diabetes mellitus depending on the presence of DKD and its stage.

Materials and methods

One hundred and eight patients with NASH with comorbid DM2 were examined. The average age of patients was 58.2 ± 6.1 years. There were 63 women (58.3 %) and 45 men (41.7 %). Depending on the presence of DKD, 4 groups of patients were formed, which were randomized by age, sex, activity of cytolytic syndrome. The division into groups of examined patients is given in Table 1. The comparison group consisted of 30 practically healthy people (PHP) of the appropriate age and sex.

The diagnosis of NASH was established in accordance with the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 of 06.11.2014, in the presence of criteria for exclusion of chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune or drug origin as the cause of cytolytic, cholestatic and mesenchymal also the results of ultrasonographic examination of the liver. The degree of hepatic steatosis and its nature were determined using a

ratified kit SteatoTest, ASH and NASH-Test (BioPredictive, France). The stage of liver fibrosis was determined by using a set of markers for quantitative biochemical evaluation of fibrosis FibroTest (BioPredictive, France).

Diagnosis of DM2 was performed in accordance with the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 of 21.12.2012. Diagnosis and treatment of CKD was carried out according to the recommendations of clinical guidelines SI “Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine” (2012). Calculation of the glomerular filtration rate (GFR) was performed using a GFR calculator of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine on the average of three calculated indicators: creatinine clearance according to the Cockcroft-Gault formula, MDRD and CKD-EPI [14].

The state of carbohydrate metabolism was determined by the level of fasting blood glucose and blood glucose 2 hours after a meal (postprandial glucose) by glucose oxidase method; fasting insulin content (DRG System) by enzyme-linked immunosorbent assay; content of glycated hemoglobin (HbA1c) in the blood using standard reagent kits Simko Ltd (Lviv). The degree of IR was determined by the value of the body mass index (BMI), HOMA-IR index and tissue sensitivity index to insulin was calculated using the HOMA2 Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (United Kingdom).

Statistical analysis was performed according to the type of study and the types of numerical data that were obtained. The normality of the distribution was checked using Lilliefors, Shapiro-Wilk tests and the method of direct visual evaluation of histograms of the distribution of eigenvalues. Quantitative values that had a normal distribution are presented as mean (M) \pm standard deviation (S). Discrete values are presented in the form of absolute and relative frequencies (percentage of observations to the total number of subjects). For comparisons of data that had a normal distribution, we used parametric tests with the assessment of Student’s t-test, Fisher’s F-test. In the case of an abnormal distribution, the calculation of the Mann-Whitney rank U-test was used, and for multiple comparison, the Wilcoxon T-test was used (in the case of the study of dependent groups). Pearson correlation analysis in the parametric distribution and Spearman’s rank correlation coefficient in case of the distribution of indicators that were significantly different from the normal one were used to assess the degree of dependence between the variables. For statistical and graphical analysis of the obtained results we used software packages Statistica for Windows version 8.0 (StatSoft inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA).

Table 1. Distribution of examined patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus depending on the presence of DKD and its stage

Number of examined patients		Comorbidity, DKD stages							
		NASH with DM2 without DKD		NASH with DM2 and DKD stage I-II		NASH with DM2 and DKD stage III		NASH with DM2 and DKD stage IV	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
108	100	28	25.9	27	25.0	28	25.9	25	23.1

Results

Analysis of renal function in patients with NASH with diabetes without DKD (group 1) indicates a normal level of albumin in the blood, normal GFR and albuminuria (Table 2). At the same time, in patients with NASH, DM and DKD I–II (group 2) found a significant decrease in the serum albumin by 9.0 % ($p < 0.05$), GFR and the content of albumin in the urine, on the contrary, significantly increased by 1.5 times ($p < 0.05$) compared with PHP (Table 2), which indicates the phenomenon of hyperfiltration and inherent in the initial stage of DKD.

In patients with NASH, DM and DKD III (group 3) found a significant decrease in blood albumin by 1.2 times ($p < 0.05$), GFR and albuminuria were significantly increased by 1.4 and 11.7 times ($p < 0.05$), respectively, compared with the indicator in PHP (Table 2).

In patients with NASH, DM and DKD IV (group 4), we found a significant decrease in the serum albumin by 1.4 times ($p < 0.05$), the serum albumin was significantly increased by 30.2 times ($p < 0.05$) compared with the PHP (Table 2), and the GFR, on the contrary, was significantly reduced — by 1.7 times ($p < 0.05$), which indicates the progression of CKD and DKD.

Glycemia, insulinemia and IR indices in patients with NASH with DM2 are shown in Table 3. Patients of all groups found a significant probable increase in fasting glycemia: in group 1 — by 1.6 times, in 2 — by 1.8 times, in group 3 — by 2.5 and in group 4 — by 2.7 times ($p < 0.05$) compared

to the indicator in PHP. Examination of the serum insulin revealed a significant hyperinsulinemia, which in patients of the group 1 exceeded the indicator in the group of PHP by 1.9 times, in patients of the second group — by 2.4 times, in the third group — by 2.9 and in the fourth group — by 3.3 times ($p < 0.05$) (Table 3).

The above processes resulted in significant changes in IR and peripheral tissue sensitivity to insulin.

In particular, the violation of peripheral tissue sensitivity to insulin in patients with NASH and DM indicates a significant increase in the HOMA-IR index (in groups 1, 2, 3 and 4 — by 2.2, 2.7, 3.5 and 4.0 times, respectively; $p < 0.05$), as well as an adequate decrease in S ($p < 0.05$) with a significant difference between groups 1, 2 and 3, 4 ($p < 0.05$) (Table 3). At the same time, there was no difference between the indicator of another marker of IR — BMI in patients of different groups ($p > 0.05$), but the indicator in all groups of patients exceeded the data in PHP by 1.3 times ($p < 0.05$) (Table 3).

The consequence of chronic fasting and postprandial hyperglycemia was an increase in HbA1c in these observation groups (in groups 1, 2, 3 and 4 — by 1.6, 1.9, 2.4 and 2.5 times, respectively; $p < 0.05$) with a significant difference between groups 1, 2 and 3, 4 ($p < 0.05$).

Analysis of glucose and insulin homeostasis in relation to markers of liver damage, indicators of functional status of the liver and kidneys in patients with NASH with DM2 and DKD IV indicates that postprandial hyperglycemia and

Table 2. Indicators of the functional state of the kidneys in patients with NASH, type 2 diabetes depending on the presence of DKD and its stage ($M \pm m$)

Indicators	PHP (n = 30)	Groups of examined patients			
		NASH with DM2 without DKD (n = 28)	NASH with DM2 and DKD I–II stages (n = 27)	NASH with DM2 and DKD III stage (n = 28)	NASH with DM2 and DKD IV stage (n = 25)
Blood albumins, g/l	40.9 ± 1.3	39.1 ± 0.8	37.2 ± 0.9 ^a	32.3 ± 0.8 ^{a, b, c}	28.2 ± 0.9 ^{a, b, c, d}
GFR, ml/min/1.73 m ²	95.3 ± 1.6	91.5 ± 2.1	145.0 ± 2.0 ^{a, b}	134.6 ± 2.3 ^{a, b, c}	57.0 ± 1.2 ^{a, b, c, d}
Urine albumin, mg/day	18.4 ± 0.7	20.3 ± 0.5	28.4 ± 1.6 ^{a, b}	210.5 ± 8.7 ^{a, b, c}	543.1 ± 24.9 ^{a, b, c, d}

Notes (here and in Table 3): the difference is significant: ^a — in comparison with the indicator in the control group ($p < 0.05$); ^b — compared to the indicator in patients with NASH with DM2 ($p < 0.05$); ^c — in comparison with the rate in patients with NASH with DM, DKD I–II ($p < 0.05$); ^d — compared to the indicator in patients with NASH with DM2, DKD III ($p < 0.05$).

Table 3. Indicators of blood glucose and blood insulin, glycated hemoglobin, IR indices in patients with NASH, type 2 diabetes mellitus depending on the presence of DKD and its stage ($M \pm m$)

Indicators	PHP (n = 30)	Groups of examined patients			
		NASH with DM2 without DKD (n = 28)	NASH with DM2 and DKD I–II stages (n = 27)	NASH with DM2 and DKD III stage (n = 28)	NASH with DM2 and DKD IV stage (n = 25)
Fasting glucose, mmol/l	4.23 ± 0.27	6.82 ± 0.31 ^a	7.78 ± 0.24 ^{a, b}	10.52 ± 0.27 ^{a, b, c}	11.58 ± 0.44 ^{a, b, c, d}
Fasting insulin, mIU/l	9.92 ± 2.17	19.35 ± 2.15 ^a	23.50 ± 1.21 ^a	28.97 ± 1.53 ^{a, b, c}	32.39 ± 1.15 ^{a, b, c}
HbA1c, %	4.07 ± 0.23	6.70 ± 0.31 ^a	7.63 ± 0.43 ^a	9.95 ± 0.52 ^{a, b, c}	10.37 ± 0.47 ^{a, b, c}
HOMA-IR2	1.23 ± 0.26	2.65 ± 0.35 ^a	3.28 ± 0.24 ^a	4.26 ± 0.21 ^{a, b, c}	4.98 ± 0.20 ^{a, b, c}
S, %	81.61 ± 7.24	37.82 ± 3.27 ^a	30.55 ± 3.12 ^a	23.50 ± 2.87 ^{a, b}	20.11 ± 2.18 ^{a, b, c}
BMI, kg/m ²	23.08 ± 1.65	29.21 ± 1.19 ^a	30.42 ± 1.33 ^a	30.79 ± 1.49 ^a	29.88 ± 1.45 ^a

Table 4. Correlations of markers of damage and functional parameters of the liver, kidneys with indicators of glucose homeostasis and insulin content in the blood, indices of insulin resistance in patients with NASH

Indicator	Fasting glucose	Postprandial glucose	Insulin	HOMA-IR	BMI	HbA1C
Alanine aminotransferase	0.50*	0.55*	0.29	0.57*	0.22	0.53*
Alkaline phosphatase	0.39*	0.41*	0.15	0.42*	0.17	0.36*
Thymol test	0.42*	0.47*	0.26	0.53*	0.28	0.55*
Steatotest	0.64*	0.71*	0.34*	0.74*	0.59*	0.69*
Albumins	-0.37*	-0.42*	-0.33*	-0.49*	-0.32*	-0.46*
Blood creatinine	0.56*	0.63*	0.44*	0.63*	0.43*	0.57*
GFR	-0.51*	-0.57*	-0.41*	-0.61*	-0.47*	-0.51
Albuminuria	0.48*	0.52*	0.35*	0.58*	0.38*	0.48*

Note: * — the level of correlations is statistically significant ($p < 0.05$).

insulinemia, as well as the degree of IR in a weak relationship increase with increasing intensity of cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation, and are factors of mutual burden of NASH and DM2 with DKD (Table 4).

Thus, the most significant metabolic prerequisites for the development of NASH on the background of DM are probable fasting and postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increased HbA1c, tissue IR. One of the risk factors for the progression of NASH and the background of DM is the presence of DKD, as impaired carbohydrate metabolism and the degree of IR in these conditions are more significant compared to the course of NASH in the absence of DKD ($p < 0.05$). The progression of DKD from stage I to IV on the background of DM2 in comorbidity with NASH depends on the degree of supracardiac, postprandial hyperglycemia and the degree of IR (HOMA-IR) ($p < 0.05$).

Discussion

The article presents a theoretical generalization of the results of the study of IR in patients with NASH in comorbidity with DM2 in the presence of DKD and depending on its stage. It was found that disorders of glucose homeostasis due to IR is one of the significant risk factors for the progression of NASH and DM in the presence of DKD I–IV serum insulin level — 2.9 vs. 1.9 times, HbA1c — 2.3 vs. 1.6 times and the degree of IR (increase in HOMA by 3.4 vs. 2.2 times) under these conditions are more significant in comparable with the course of NASH with DM in the absence of DKD ($p < 0.05$).

Indicators of postprandial glycemia and insulinemia, as well as the degree of IR in patients with NASH and the background of DM2 with DKD IV affect an increase in the intensity of cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation, contribute to the development of hepatic steatosis, as well as renal dysfunction. The progression of DKD from stage I–II to stage IV on the background of DM2 and NASH depends on the level of hyperglycemia and the degree of IR ($p < 0.05$).

The main pathogenetic basis of NASH on the background of DM is a violation of the sensitivity of insulin receptors to membranes of insulin-sensitive organs (liver

and skeletal muscle) to the hormone, disorders of transport and utilization of glucose from the circulatory system [15, 16].

It has been proved that in DM2 the organism is rebuilt into an alternative energy supply — by catabolism of fat in visceral fat depots, as a result of which a significant amount of free fatty acids enters the systemic circulation and is sent to the liver [17, 18]. Due to significant inhibition of β -oxidation of free fatty acids in hepatocytes in DM2, neutral fat in the form of triacylglycerols accumulates in hepatocytes and forms the pathomorphological basis of micro- or macrovesicular steatosis of the liver and, at the same time, deepens [19].

At the same time, the effect of DKD depending on its stage on the glycemic and insulin profile, the state of IR in NASH on the background of DM is still poorly understood, although disorders of glucose homeostasis may accelerate apoptosis of hepatocytes and podocytes, hyper- and dyslipidemia, early development and endothelial dysfunction, activation of inflammatory processes, fibrosing reactions in the liver and kidneys [20].

Conclusions

Metabolic prerequisites for the development of NASH on the background of diabetes mellitus are probable fasting and postprandial hyperglycemia (1.6 times, $p < 0.05$), hyperinsulinemia (1.9 times, $p < 0.05$), an increase in the degree of HbA1c (1.6 times, $p < 0.05$), IR (increase in HOMA by 2.2 times, $p < 0.05$) compared with healthy individuals.

Disorders of glucose homeostasis due to IR is one of risk factors for the progression of NASH and diabetes mellitus in the presence of DKD.

Indicators of postprandial glycemia and insulinemia, as well as the degree of IR in patients with NASH and DM2 with DKD IV affect an increase in the intensity of cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation, and are factors of mutual burden of NASH and DM2 with DKD.

The progression of DKD from stage I–II to IV on the background of DM in combination with NASH depends on the degree of postprandial hyperglycemia and the degree of IR (HOMA-IR) ($p < 0.05$).

Ethical approval. The research was carried out taking into account the main provisions of the GCP (1996), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of scientific medical research with human participation (1964–2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997) Ministry of Health of Ukraine No. 616 of August 3, 2012, and a positive conclusion of the Commission on Biomedical Ethics of Bukovinian State Medical University (No. 1, September 22, 2019).

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

References

1. Khneizer G., Rizvi S., Gawrieh S. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus. Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. 1307. 417-440. doi: 10.1007/5584_2020_532.
2. Targher G., Corey K.E., Byrne C.D., Roden M. *The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus — mechanisms and treatments. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021 Sep. 18(9). 599-612. doi: 10.1038/s41575-021-00448-y.
3. Nabi O., Boursier J., Lacombe K., Mathurin P., de Ledinghen V. et al. *Comorbidities Are Associated with Fibrosis in NAFLD Subjects: A Nationwide Study (NASH-CO Study). Dig. Dis. Sci.* 2022 Jun. 67(6). 2584-2593. doi: 10.1007/s10620-021-07032-z.
4. Simón J., Delgado T.C., Martínez-Cruz L.A., Martínez-Chantar M.L. *Magnesium, Little Known But Possibly Relevant: A Link between NASH and Related Comorbidities. Biomedicines.* 2021 Jan 27. 9(2). 125. doi: 10.3390/biomedicines9020125.
5. Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.Y., Hryniuk O.Y., Kovalenko S.V. et al. *Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. Wiad. Lek.* 2018. 71(2, pt 1). 376-379.
6. Younossi Z., Aggarwal P., Shrestha I., Fernandes J., Johansen P. et al. *The burden of non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. JHEP Rep.* 2022 Jun 15. 4(9). 100525. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100525.
7. Geier A., Rinella M.E., Balp M.M., McKenna S.J., Brass C.A. et al. *Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021 May. 19(5). 1020-1029.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.064.
8. Maslianko V.A. *Early diagnostics and incidence of diabetic nephropathy depending on type 1 diabetes mellitus duration. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2017. 13(2). 167-170. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100607 (in Ukrainian).
9. Selby N.M., Taal M.W. *An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. Diabetes Obes. Metab.* 2020 Apr. 22 Suppl. 1. 3-15. doi: 10.1111/dom.14007.
10. Samsu N. *Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Biomed. Res. Int.* 2021 Jul 8. 2021. 1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
11. Isakova T., Nickolas T.L., Denburg M., Yarlagadda S., Weiner D.E. et al. *KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am. J. Kidney Dis.* 2017 Dec. 70(6). 737-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
12. Thomas M.C., Brownlee M., Susztak K., Sharma K., Jandeleit-Dahm K.A. et al. *Diabetic kidney disease. Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015 Jul 30. 1. 15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18.
13. Gupta S., Dominguez M., Golestaneh L. *Diabetic Kidney Disease: An Update. Med. Clin. North Am.* 2023 Jul. 107(4). 689-705. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
14. Inker L.A., Titan S. *Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. Am. J. Kidney Dis.* 2021 Nov. 78(5). 736-749. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016.
15. Sindhu D., Sharma G.S., Kumbala D. *Management of diabetic kidney disease: where do we stand? A narrative review. Medicine (Baltimore).* 2023 Mar 31. 102(13). e33366. doi: 10.1097/MD.00000000000033366.
16. Zanchi A., Jehle A.W., Lamine F., Vogt B., Czerlau C., Bilz S., Seeger H., de Seigneux S. *Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a consensus statement from the Swiss Societies of Diabetes and Nephrology. Swiss Med. Wkly.* 2023 Jan 6. 153. 40004. doi: 10.57187/smw.2023.40004.
17. Bril F., Lomonaco R., Orsak B. et al. *Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology.* 2014. 59. 2178-2187. doi: 10.1002/hep.26988.
18. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. Diabetes Care.* 2018. 41. 372-382. doi: 10.2337/dc17-1902.
19. Pankiv V. *Diabetes Mellitus Type 2 and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. The Effects of Metformin. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2013. 5(53). 55-63. doi: 10.22141/2224-0721.5.53.2013.84493 (in Ukrainian).
20. Kotsiubiichuk Z., Khukhlina O., Antoniv A., Mandryk O. *Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2023. 19(2). 100-105. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253.

Received 02.05.2023

Revised 11.07.2023

Accepted 31.07.2023 ■

Information about authors

Z. Kotsiubiichuk, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1616-9834>

A. Antoniv, MD, PhD, DSci, Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>

O. Khukhlina, MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6259-2863>

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.

Authors' contribution. Kotsiubiichuk Z.Ya. — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; Antoniv A.A. — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis; Khukhlina O.S. — critical review, final approval of the article.

Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А., Хухліна О.С.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Глікемічний профіль у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом і цукровим діабетом 2-го типу залежно від стадії діабетичної хвороби нирок

Резюме. *Актуальність.* Стан вуглеводного обміну й ступінь інсулінорезистентності при коморбідному перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та діабетичної хвороби нирок (ДХН) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) зумовлені можливою трансформацією НАСГ в цирроз печінки. *Мета:* вивчити взаємовплив змін гомеостазу глюкози й інсуліну, ступеня інсулінорезистентності та чутливості до інсуліну, ступеня глікозилювання гемоглобіну на клінічний перебіг НАСГ на тлі ЦД2 залежно від наявності ДХН та її стадії. *Матеріали та методи.* Обстежено 108 хворих на НАСГ із коморбідним ЦД2. Середній вік пацієнтів становив $58,2 \pm 6,1$ року. Жінок було 63 (58,3 %), чоловіків — 45 (41,7 %). Залежно від наявності ДХН сформовано 4 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, активністю цитолітичного синдрому. Групу порівняння становили 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Ступінь стеатозу печінки та його природу визначали за допомогою наборів SteatoTest, ASH та NASH-Test (BioPredictive, Франція). Стадію фіброзу печінки визначали з використанням набору маркерів для кількісної біохімічної оцінки фіброзу FibroTest (BioPredictive, Франція). *Результати.* У пацієнтів із НАСГ, ЦД2 та ДХН I–II ст. встановлено достовірне знижен-

ня вмісту альбумінів у крові на 9,0 % ($p < 0,05$), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та вміст альбумінів у сечі, навпаки, достовірно зросли — в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з показником у контрольній групі, що свідчить про гіперфільтрацію, притаманну початковим стадіям ДХН. За коморбідності НАСГ, ЦД2 та ДХН III ст. встановлено достовірне зниження вмісту альбумінів у крові в 1,2 раза ($p < 0,05$), ШКФ та рівень альбумінурії були достовірно підвищені — відповідно в 1,4 та 11,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з показником у контрольній групі. У пацієнтів із НАСГ, ЦД2 та ДХН IV ст. встановлено істотне зниження вмісту альбумінів у крові в 1,4 раза ($p < 0,05$), він був достовірно підвищений у 30,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з показником у контрольній групі, а ШКФ, навпаки, істотно знизилася в 1,7 раза ($p < 0,05$), що вказує на прогресування ДХН. *Висновки.* Розлади гомеостазу глюкози внаслідок інсулінорезистентності є одним із достовірних факторів ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету 2-го типу за наявності діабетичної хвороби нирок I–IV стадій.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; цукровий діабет 2-го типу; діабетична хвороба нирок; інсулінорезистентність

УДК 616.37-008.64-092:001.892.57

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1296>

Водяник В.В., Зяблицев С.В., Андрущенко В.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вплив блокади тирозинових протеїнказ на стан мікроглії сітківки при діабетичній ретинопатії

Резюме. Актуальність. Порушення тканинного гомеостазу сітківки при цукровому діабеті (ЦД) у першу чергу залучає мікроглію, яка запускає каскад запальних реакцій, що є одним з основних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії (ДР). **Метою** дослідження було встановлення стану мікроглії при експериментальній діабетичній ретинопатії та впливу блокатора тирозинових протеїнказ іматинібу. **Матеріали та методи.** У 45 тримісячних щурів-самців лінії Wistar моделювали ЦД шляхом одноразового введення стрептозоточину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich). Щурів було розподілено на 3 групи: контрольна, з уведенням інсуліну короткої дії та введенням інсуліну й іматинібу (Grindeks, Latvia). Імуногістохімічно в сітківці виявляли CD68-позитивні клітини, методом імуноблотингу — вміст іонізованої кальцій-зв'язуючої адапторної молекули-1 (Iba-1) і матричної металопротеїнази-9 (MMP-9). **Результати.** Вміст Iba-1 у тканині сітківки прогресивно збільшувався і перевищував початковий рівень через 7 днів у 2,0 раза, а через 28 днів — у 3,55 раза ($p < 0,05$). Введення інсуліну гальмувало збільшення вмісту Iba-1, який хоч і перевищував початковий рівень у 1,8 раза, але був значно нижчим від рівня протеїну через 28 днів у контрольній групі. Уведення поряд з інсуліном іматинібу запобігало накопиченню Iba-1 у тканині сітківки: вміст протеїну не відрізнявся від початкового ($p > 0,05$). CD68-позитивні клітини в сітківці відзначалися в судинах хоріоїдального сплетення протягом усього спостереження, з 14-го дня — у дилатованих венулах зовнішнього плексиформного шару (моноцитарний пул), а з 2-го дня — дифузно в паренхімі внутрішніх шарів (мікрогліальний пул). Останні мали або округлу, або відросткову форму, що відповідало морфології амебоїдної (фагоцитуючої) або активованої мікроглії. Блокада тирозинових протеїнказ запобігала активації мікроглії в сітківці. Прояви запалення у вигляді збільшення на 28-му добу вмісту в сітківці MMP-9 і фіброзні проліферати сітківки при використанні інсуліну та іматинібу були відсутні. **Висновки.** Встановлена блокада іматинібом ознак запалення сітківки і активації мікроглії вказує на перспективність гальмування тирозинових протеїнказ при ДР та обґрунтовує перспективу подальших досліджень із з'ясуванням такого впливу на інші механізми розвитку ДР.

Ключові слова: гіперглікемія; стрептозоточин; запалення; Iba-1; MMP-9; іматиніб

Вступ

Поширеність цукрового діабету (ЦД) в Україні зростає приблизно на 25 % з 2007 по 2019 рік, досягнувши 8,4 % у 2019 році [1]. Оскільки в Україні майже така ж кількість людей має недиагностований ЦД, рівень реальної поширеності може бути вдвічі вищим [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Україні з майже 40 000 дорослих, які отримували антидіабетичне лікування, лише близько 25 % досягли сталого контролю рівня глюкози, що для багатьох країн з доходом нижче від середнього створює значне навантаження на й без того слабкі системи охорони здоров'я [3].

За даними останнього поширеного метааналізу, спостерігалось підвищення захворюваності на ЦД 1-го типу в дітей після початку пандемії COVID-19 порівняно з допандемічним періодом на 27 % [4]. При цьому такі пацієнти зазвичай мали тяжчі форми захворювання, наприклад, частота діабетичного кетоацидозу зросла на 26 % з 2019 по 2020 рік.

Погано контрольований або нелікований ЦД призводить до багатьох серйозних діабет-асоційованих ускладнень, таких як діабетична ретинопатія (ДР), нейропатія, нефропатія, серцево-судинні захворювання, деменція, псоріаз, неалкогольний стеатогепатоз, рак [5]. Одним

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Зяблицев Сергій Володимирович, доктор медичних наук, професор кафедри патологічної фізіології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: zsv1965@gmail.com; тел.: +380(50)3282387

For correspondence: Sergiy Ziablitsev, MD, PhD, Professor at the Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Beresteyska ave., 34, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; phone: +380(50)3282387

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

з найчастіших мікросудинних ускладнень хронічної гіперглікемії є ДР, яка вражає майже третину пацієнтів із ЦД і є основною причиною сліпоти серед дорослого працездатного населення, що становить серйозну соціально-економічну проблему в усьому світі [1, 5].

ДР розвивається різними патофізіологічними шляхами: оксидативний стрес, запалення та стимуляція факторів росту в судинній мережі ока [6]. Окиснювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулуму, автофагія та апоптоз можуть викликати мляве й хронічне запалення (паразапалення) тканин сітківки, що призводить до гіперпроницності судин, неоваскуляризації та пошкодження нейронів сітківки [7]. Крім того, у формуванні ДР беруть участь різні метаболічні процеси, порушення яких також спричиняє нейрозапалення і нейродегенерацію [8].

Першими клітинами, які реагують на порушення тканинного гомеостазу при стійкій гіперглікемії, є гліальні, які в сітківці складаються з мікро- і макроглії. При гіперглікемії макроглія активується, набуває амeboїдної форми та здатності до фагоцитозу. Мікроглія проникає в більш глибокі шари, де виконує множинні запально-репаративні функції, як нейропротекторні, так і ті, що сприяють ушкодженню нейронів за рахунок секреції нейротоксичних і прозапальних факторів [9].

Найбільш використовуваними маркерами макроглії є іонізована кальцій-зв'язуюча адапторна молекула 1 (Iba-1) і CD68 [10]. Iba-1, або алотрансплантарний запальний фактор-1 (AIF-1) — це цитозольний консервативний протеїн з молекулярною масою 17 кДа, який специфічно експресується в макрофагах і макроглії [11]. Через відмінності в регуляції генів ці маркери можуть ідентифікувати різні стадії активації макроглії: активована макроглія більше експресує CD68, тоді як Iba-1 є конститутивним маркером, притаманним всім формам макрогліальних клітин [10].

Збільшення експресії Iba-1 описано при різних станах: після тимчасової оклюзії середньої мозкової артерії в тканині ураженої півкулі [12], у періінфарктній тканині й ішемічному ядрі, де Iba-1-позитивні клітини експресували прозапальні цитокіни [13]. Як лізосомальний маркер CD68 в основному експресується в сомі активованої розгалуженої макроглії [14], але як маркер макрофагів — і в інших макрофагах, у тому числі в нейтрофілах і моноцитах [15]. Крім того, CD68 має здатність діяти як рецептор-смітник, зв'язуючи окиснені ліпопротеїни низької щільності [16].

При експериментальній стрептозототинової ДР експресія Iba-1 і факторів запалення була підвищена в сітківці вже через 2 тижні після початку діабету [17].

Реакція макроглії тісно пов'язана з активацією важливого регулятора запалення — матричної металопротеїнази 9 (ММР-9), яка може руйнувати цілісність гемато-ретинального бар'єра при ДР [18]. Інгібування активації ММР-9 при ДР супроводжувалося зниженням експресії Iba-1 та інтерлейкіну-1 β при зниженні високого рівня глюкози в крові через гальмування шляху TLR4/NF- κ B [18].

Реалізація внутрішньоклітинних ефектів запальних чинників при ДР містить декілька патологічних шляхів,

серед яких перспективною мішенню терапії є сигнальні каскади, опосередковані тирозиновими протеїнкіназами, зокрема шлях MAPK/ERK, який у судинному ендотелії був надмірно активований за умов стрептозототин-індукованого ЦД [19], тоді як його гальмування запобігало розвитку ДР [20].

У цьому плані перспективним здається використання прямих інгібіторів тирозинових протеїнкіназ, які застосовуються для лікування онкологічних захворювань [21]. Так, імаїніб, який є низькомолекулярним інгібітором протеїн-тирозинкіназ, здатен ефективно пригнічувати сигнальні шляхи, що ними опосередковані [22].

Мета: встановити стан макроглії при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив блокатора тирозинових протеїнкіназ імаїнібу.

Матеріали та методи

До дослідження залучено 45 тримісячних щурів-самців лінії Wistar вагою 140–160 г. Експериментальний ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозототину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China) [23]. Як контрольне введення стрептозототину п'яти щурам вводили тільки цитратний буфер. Кожні три доби вимірювали вміст глюкози в крові, забраної з хвостової вени за допомогою глюкометра й одноразових тест-смужок (ACCU-Chek Instant, Roche, Mannheim, Germany). Через 3 доби після ін'єкції вміст глюкози в крові тварин, яким вводили стрептозототин, був не менше за 17 ммоль/л. У жодного щура, якому було введено тільки цитратний буфер, вміст глюкози в крові не перевищував 5,7 ммоль/л протягом всього спостереження. Необхідно зазначити, що 4 тварини (8,9 %), яким було введено стрептозототин, були виключені з експерименту через низький вміст глюкози в крові (вміст глюкози не перевищував 6,7 ммоль/л). В експериментальних тварин відзначалися виражені полідипсія, поліурія, глюкоз- і кетонурія, втрата маси тіла, що дозволяло вважати адекватною застосовану модель відтворення в щурів ЦД із стійкою гіперглікемією та кетозом. У цьому дослідженні за тваринами спостерігали 28 діб, летальність протягом цього часу становила 13,3 %.

Через 7 діб тварин зі стійкою гіперглікемією сліпим випадком розподілили на 3 групи. Першу групу (контроль) становили 10 тварин, яким корекцію гіперглікемії не проводили. Цих тварин виводили з експерименту через 7 (4 особини), 14 (3 особини) і 28 (3 особини) діб шляхом смертельної ін'єкції тіопенталу (75 мг/кг) і декапітації. Також у контрольну групу було включено 5 тварин, яких для отримання початкових даних виводили з експерименту в день введення стрептозототину (0 діб).

Другу групу становили 7 тварин, яким через день внутрішньоочеревинно вводили інсулін короткої дії (Actrapid HM Penfill, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) у дозі 30 ОД. Тваринам третьої групи (8 особин) вводили інсулін (за схемою другої групи), а також *per os* щоденно вводили розчин інгібітору протеїнкіназ імаїнібу (комерційний препарат Імаїніб Гріндекс 100 мг, Grindeks, Латвія) у дозі 20 мг/кг у вигляді саше. Тварин другої і третьої груп виводили з експерименту на 28-му добу.

Після ін'єкції тіопенталу й декапітації у тварин проводили двобічну енуклеацію. Очі занурювали в 10% розчин нейтрального формаліну, після фіксування заливали в парафін і виготовляли серійні зрізи. Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) проводили з використанням моноклональних мишачих антитіл проти CD68 (Clone KP-1, Master Diagnostica, Spain). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном. Мікроскопічне дослідження і фотоархівування проводили з використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS (Німеччина) із системою обробки результатів Axio Imager.

Визначення вмісту Iba-1 і MMP-9 у лізатах тканини сітківки проводили методом імуноблотингу. Зразки тканини витримували в скрапленому азоті, подрібнювали й гомогенізували. Електрофорез проводили у 8% поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію в камері для вертикального гель-електрофорезу (BioRad, США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до Iba-1 (Invitrogen, USA, no. MA5-27726, mouse, 1 : 1,500 diluted) і MMP-9 (Sigma Aldrich, USA, AV33090, rabbit, 1 : 2,000 diluted). Антитіла до актину (β -actin (loading control), no. MA5-15739, mouse, 1 : 3,000, Invitrogen, USA) використовували для його детекції як контролю нанесення протеїну. Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, використовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, Nonlinear Inc., США). Результати імуноблот-аналізу вмісту Iba-1 і MMP-9 виражали в умовних одиницях від контрольної величини оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмах, нормованої за вмістом актину в кожному зразку (Iba-1/актин і MMP-9/актин).

При виконанні роботи керувалися нормами й принципами Директиви 2010/63 ЄС із захисту тварин, Гельсінської декларації (2008) та вимогами Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009), а також Експертним висновком комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 165 від 05.12.2022).

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описову статистику проводили з розрахунком середніх і їхніх стандартних похибок. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $p < 0,05$.

Результати

Уміст протеїну Iba-1 у тканині сітківки шурів з ЦД за даними імуноблотингу (рис. 1) прогресивно збільшувався і перевищував початковий рівень через 7 днів у 2,0 раза, а через 28 днів — у 3,55 раза ($p < 0,05$).

У другій групі введення інсуліну гальмувало збільшення вмісту Iba-1: його вміст перевищував початковий (у 1,8 раза; $p < 0,05$), але був значно нижчим за рівень протеїну через 28 днів у першій групі ($p < 0,05$). У третій групі введення поряд з інсуліном імаїнібу запобігало накопиченню Iba-1 у тканині сітківки: вміст протеїну не відрізнявся від початкового ($p > 0,05$).

Отже, експресія протеїну Iba-1 у тканині сітківки при експериментальному стрептозотозин-індукованому ЦД у перші чотири тижні поступово збільшувалася, що гальмувалося інсулінотерапією. Додавання блоатора тирозинових протеїнкіназ імаїнібу запобігало накопиченню протеїну Iba-1 у сітківці.

ІГХД з антитілами до CD68 показало наявність імунопозитивних клітин у сітківці в динаміці розвитку ЦД (рис. 2A-C). Через 7 днів CD68-позитивні клітини локалізувалися тільки в судинах хоріоїдального сплетення (рис. 3A), тоді як через 14 днів висока інтенсивність забарвлення була виявлена й у розширених судинах хоріоїдального сплетення, і в ектазованих венулах зовнішнього плексиформного шару (рис. 2B). Морфологія таких клітин відповідала циркулюючим моноцитам, які при ЦД набувають CD68-позитивного фенотипу і активуються з переходом у тканини й ініціацією запалення [16]. Однак у нашому дослідженні периваскулярно розташованих CD68-позитивних клітин виявлено не було.

Внутрішньосудинне імунопозитивне забарвлення відзначалося і через 28 днів (рис. 2C), але в цей термін можна було спостерігати й окремі паренхіматозно розташовані CD68-позитивні клітини у внутрішніх шарах сітківки, які мали або округлу, або відросткову форму (рис. 2E, 2F), що відповідало морфології амебоїдної (тієї, що фагоцитуює) або активованої мікроглії [10].

При застосуванні інсуліну в комбінації з імаїнібом (рис. 2D) імунопозитивне забарвлення відмічалось тільки в деяких судинах хоріоїдального сплетення та поодиноких рідких клітинах сітківки. Це дає змогу припустити, що блокада тирозинових протеїнкіназ запобігала активації мікроглії, що узгоджувалося з встановленою вище блокадою тканинної експресії протеїну Iba-1.

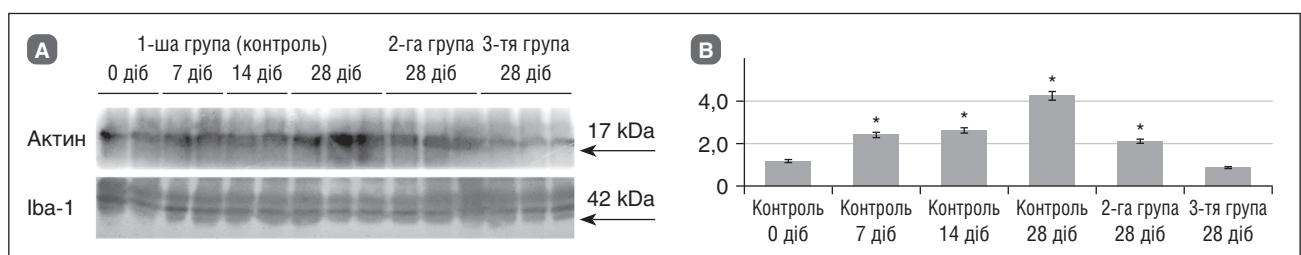


Рисунок 1. Співвідношення вмісту Iba-1/актин (ум.од.) у тканині сітківки в першій (контрольній) групі на початку дослідження (0 днів), через 7 і 28 днів, а також через 28 днів у другій групі (введення інсуліну) і третій групі (комплексне введення інсуліну й імаїнібу): А) репрезентативні блотограми актину і Iba-1; В) результати денситометричного аналізу блотограм (відношення до рівня актину)

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з рівнем на початку дослідження (0 днів).

Необхідно зазначити, що на 28-му добу в сітківці фіксувалися вогнища фіброзно-васкулярної проліферації (рис. 2С). Поряд з неоваскуляризацією та відшаруванням сітківки вони вказують на розвиток проліферативної ДР [23]. У складі проліфератів були помітні щільно розташовані округлі клітини з інтенсивно забарвленим ядром і базофільною зернистою цитоплазмою, імовірно фіброласти, але ознак неоваскулогенезу на цьому терміні спостереження виявлено не було. Відповідно можна вважати, що на початковому етапі проліферація мала фіброзний характер. Безумовно, цитоморфологія таких клітин потребує по-

дальшої ідентифікації, але можна зазначити, що серед них CD68-позитивних виявлено не було, відповідно, активована мікроглія в їх утворенні участі не брала. Крім того, застосування імаїнібу запобігало розвитку фіброзної проліферації (рис. 2D). Також блокада тирозинових протеїнкіназ супроводжувалася менш вираженим діабетичним пошкодженням сітківки — зберігалася цитоморфологія шарів, набряків, а ознак нейродегенерації не визначалося.

Для оцінки активності запальних процесів методом імуноблотингу нами було досліджено вміст у тканині сітківки MMP-9 (рис. 3).

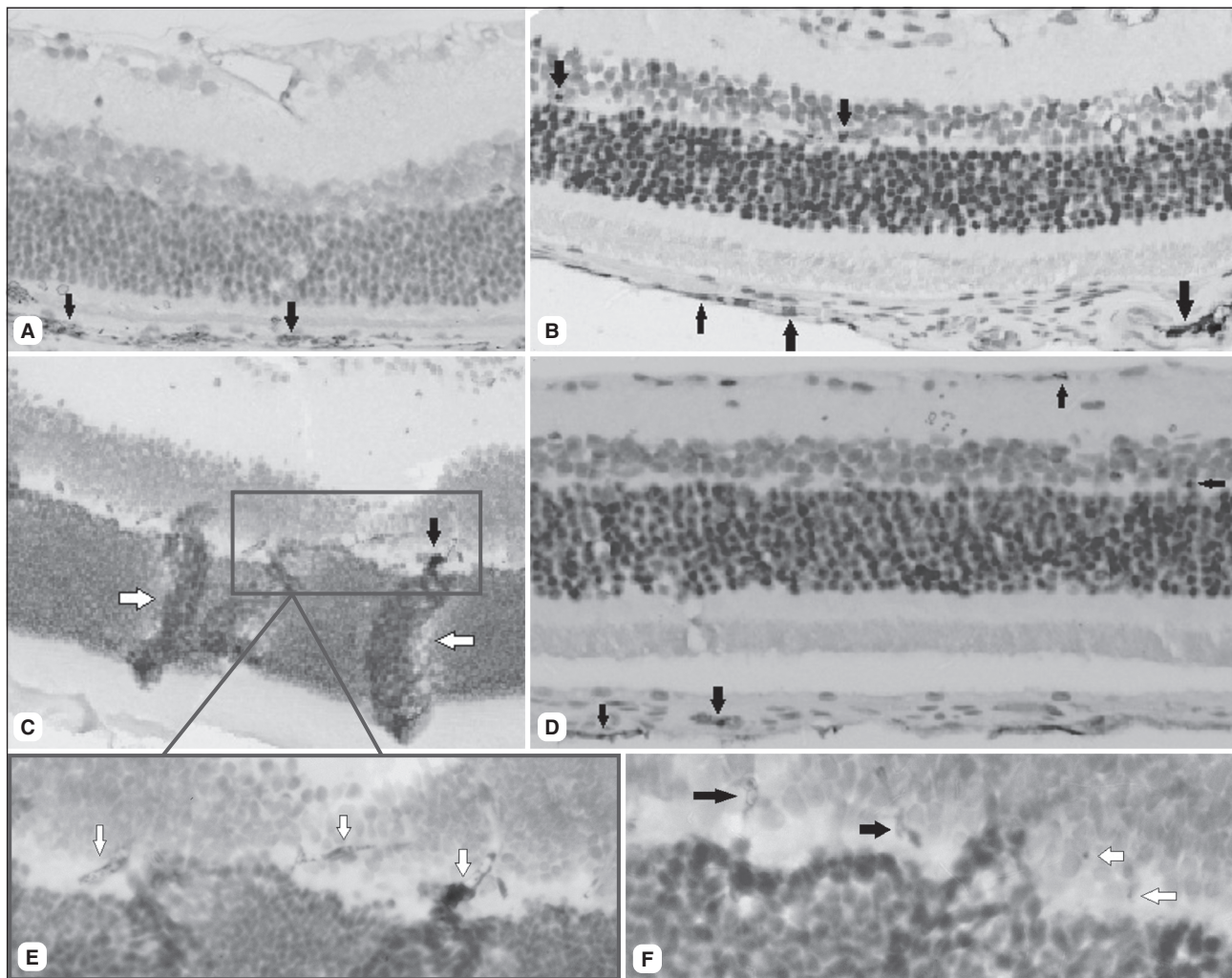


Рисунок 2. Мікропрепарати сітківки щура. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження CD68, дозабарвлення гематоксиліном: **A)** перша (контрольна) група, 7-ма доба гіперглікемії; імунопозитивне забарвлення виявлялося у стінці судин хоріоїдального сплетення (чорні стрілки), $\times 200$; **B)** перша (контрольна) група, 14-та доба гіперглікемії; інтенсивне імунопозитивне забарвлення виявлялося в судинах хоріоїдального сплетення і зовнішнього плексиформного шару (чорні стрілки), $\times 200$; **C)** перша (контрольна) група, 28-ма доба гіперглікемії; високоінтенсивне забарвлення виявлялося в стінці судин (чорна стрілка) та окремих клітинах зовнішнього плексиформного шару; виражена фіброзно-васкулярна проліферація в зовнішньому ядерному шарі з поширенням у сусідні шари (білі стрілки), CD68-позитивні клітини у структурі проліфератів відсутні, $\times 200$; **D)** третя група (введення інсуліну й імаїнібу); менша інтенсивність забарвлення в судинах хоріоїдального сплетення; поодинокі округлі CD68-позитивні клітини в зовнішньому плексиформному шарі та шарі нервових волокон (чорні стрілки), $\times 200$; **E)** виноска від C (показано прямокутником); численні CD68-позитивні клітини в дилатованих венулах у зовнішньому плексиформному шарі (білі стрілки); у внутрішньому ядерному шарі помітні дифузно розташовані округлі або відросткові CD68-позитивні мікрогліальні клітини, $\times 400$; **F)** перша (контрольна) група, 28-ма доба гіперглікемії; у зовнішньому плексиформному шарі розташовані паренхіматозні CD68-позитивні клітини неправильної форми з відростками — активована мікроглія (чорні стрілки) і округлої форми — амебоїдна мікроглія (білі стрілки), $\times 400$

Необхідно зазначити, що в усіх пробах сітківки вміст MMP-9 або зовсім не визначався, або визначався в слідових концентраціях (рис. 3А). Винятком були проби першої (контрольної) групи, взяті через 28 діб (рис. 3В), що дозволяло припустити активацію MMP-9 на цей час. Такі дані, безумовно, не можна вважати остаточними, але орієнтовно вони вказували на відсутність запальних процесів на ранніх строках розвитку ДР (1–3 тижні) при можливому початку активації запалення з четвертого тижня. Використання інсуліну й імаїнібу на термін 28 днів запобігало властивому контрольній групі збільшенню вмісту MMP-9 на 28-му добу спостереження. Такі результати збігалися з результатами визначення вмісту Iba-1 та експресії CD68.

Обговорення

У даному дослідженні встановлено, що при експериментальному ЦД у сітківці активувалася експресія мікрогліального маркера — протеїну Iba-1, що гальмувалося введенням інсуліну, також цьому запобігали при блокаді тирозинових протеїнкіназ імаїнібом. CD68-позитивні клітини були відзначені в судинах хоріоїдального сплетення вже на сьомий день, пізніше — у дилатованих венулах зовнішнього плексиформного шару (моноцитарний пул), а з 28-го дня — дифузно в паренхімі внутрішніх шарів (мікрогліальний пул). Блокада тирозинових протеїнкіназ запобігала активації мікроглії і MMP-9 у сітківці.

Відома багатофакторна роль мікроглії, яка при ЦД секретує широкий спектр прозапальних цитокінів, глутамату, активних форм кисню, оксиду азоту (NO), протеаз, матриксних металопротеїназ, що завершується активацією каспаз і загибеллю нейрональних клітин сітківки [24]. Також відбувається залучення клітин Мюллера та астроцитів, які в нормі перебувають у стані спокою, що призводить до розвитку реактивного гліозу [25]. У активованій макроглії надмірно експресуються цитокіни та інші фактори пошкодження, що посилює виток мікросудин сітківки й фіброзно-васкулярну проліферацію в шемічних ділянках [26].

Рання активація резидентної мікроглії у внутрішній частині сітківки відіграє критичну роль у паразапаленні,

реалізуючи адаптивну відповідь на гіперглікемічний та оксидативний стрес [27], що однаково проявляється при ЦД 1-го і 2-го типів [28].

Активация мікроглії є ініціальним раннім проявом ДР, що через збільшення експресії молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1 і E-селектину) рекрутує в сітківку лейкоцити й моноцити [29]. Ми показали внутрішньосудинну CD68-позитивну експресію клітин крові, але виходу таких клітин у сітківку на ранніх етапах розвитку ЦД виявлено не було.

Показано, що в сітківці розгалужені мікрогліальні клітини розкидані у внутрішніх її шарах, тоді як при ДР мікроглія була помітно гіпертрофована вже на ранніх стадіях захворювання [30]. Ці клітини скупчувалися навколо судин (мікрогліальний периваскуліт), особливо розширених вен, мікроаневризм, інтратетинальних крововиливів, ватних плям, зорового нерва і неоваскуляризації сітківки й склоподібного тіла. У нашому дослідженні на 28-му добу в контрольній групі були виявлені вогнища фіброзної проліферації, але CD68-позитивних клітин в їх складі виявлено не було.

Провідна роль у реалізації патологічних шляхів при ДР належить сигнальному каскаду MAPK/ERK, який сприяє активації васкулоендотеліального фактора (VEGF) і MMP-9, сприяючи загибелі капілярних клітин сітківки [31]. Відповідно встановлений нами ефект імаїнібу міг пояснюватися гальмуванням надмірно активованого при ДР сигнального каскаду MAPK/ERK, що підтверджено результатами роботи, у якій білок-інгібітор кінази Raf-1 запобігав розвитку діабетичної нейродегенерації сітківки шляхом гальмування P38-MAPK [32].

Отримані нами результати концептуально підтвердили прогнози експертів щодо можливого застосування інгібіторів рецепторних тирозинкіназ сунітинібу й імаїнібу для доповнення традиційної анти-VEGF-терапії при ДР [33].

Крім того, знайшли своє експериментальне підтвердження висновки теоретичного біоінформаційного аналізу можливого перепрофілювання ліків, згідно з якими імаїніб запропонований як перспективний варіант імуномодуючого препарату для лікування механізмів неоваскуляризації при ДР [34].

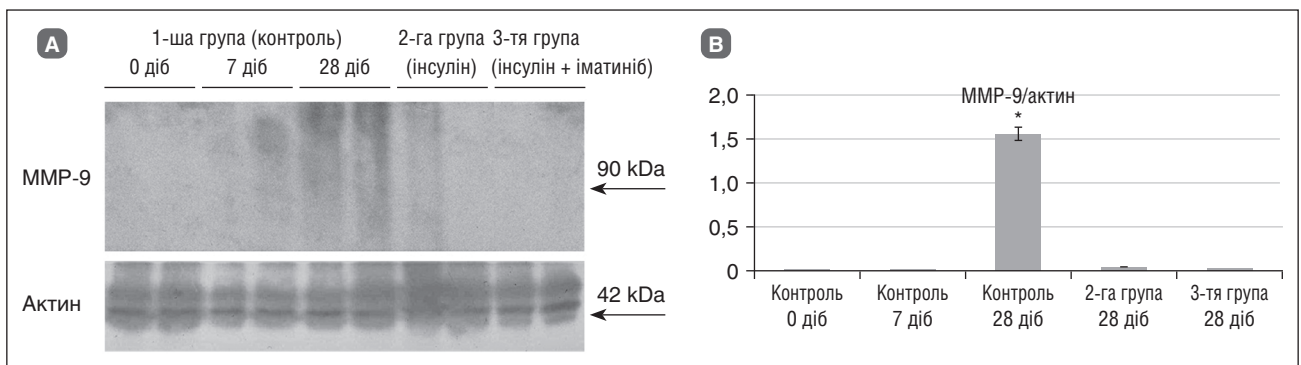


Рисунок 3. Співвідношення вмісту MMP-9/актин (ум.од.) у тканині сітківки в першій (контрольній) групі на початку дослідження (0 діб), через 7 і 28 діб, а також через 28 діб у другій групі (введення інсуліну) і в третій групі (комплексне введення інсуліну й імаїнібу): А) репрезентативні блотограми актину і MMP-9; В) результати денситометричного аналізу блотограм (відношення до рівня актину)

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з рівнем на початку дослідження (0 діб).

Отже, показана нами блокада імаїнібом початкових ознак запалення сітківки і активації мікроглії вказувала на перспективність гальмування тирозинових протеїніназ при ДР та обґрунтувала перспективу подальших досліджень зі з'ясуванням такого впливу на інші механізми розвитку ДР.

Висновки

1. Експресія протеїну Iba-1 у тканині сітківки при експериментальному стрептозотодин-індукованому ЦД у перші чотири тижні поступово збільшувалася, що гальмувалося інсулінотерапією, а також цьому запобігали додаванням до інсуліну блокатора тирозинових протеїніназ імаїнібу.

2. При експериментальному ЦД CD68-позитивні клітини у сітківці відзначалися в судинах хоріоїдального сплетення на сьомий день, пізніше — у дилатованих венулах зовнішнього плексиформного шару (моноцитарний пул), а з 28-го дня — дифузно в паренхімі внутрішніх шарів (мікрогліальний пул). Блокада тирозинових протеїніназ запобігала активації мікроглії в сітківці.

3. Прояви запалення у вигляді збільшення на 28-му добу вмісту в сітківці MMP-9 і фіброзні проліферати сітківки були відсутні при використанні інсуліну й імаїнібу.

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

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Внесок авторів. Зяблицев С.В. — концепція і дизайн дослідження; Водяник В.В., Андрущенко В.І. — збирання й обробка матеріалів, аналіз даних, написання тексту.

Список літератури

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S. et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019 Nov. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Pankiv V.I. *Type 2 diabetes mellitus: current international guidelines, personalized approach and real outpatient practice. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(6). 463-470. doi: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384. (in Ukrainian).
3. Twigg J. *Ukraine's Health Sector — Sustaining momentum for reform. 2017: CSIS Global Health Policy Center. August 2017. https://www.csis.org/analysis/ukraines-health-sector.*
4. D'Souza D., Empringham J., Pechlivanoglou P., Uleryk E.M., Cohen E., Shulman R. *Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw. Open.* 2023 Jun 1. 6(6). e2321281. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21281.
5. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., Sobrin L., Sun J.K., VandersBeek B.L., Wyckoff C.C., Gardner T.W. *Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care.* 2017 Mar. 40(3). 412-418. doi: 10.2337/dc16-2641.
6. Himasa F.I., Singhal M., Ojha A., Kumar B. *Prospective for Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy. Curr. Pharm. Des.* 2022. 28(7). 560-569. doi: 10.2174/138161282766621115154907.

7. Kang Q., Yang C. *Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. Redox Biol.* 2020 Oct. 37. 101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799.

8. Mrugacz M., Bryl A., Zorena K. *Retinal Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Neuroretinal Degeneration in Diabetic Patients. J. Clin. Med.* 2021 Jan 25. 10(3). 458. doi: 10.3390/jcm10030458.

9. Chang K.C., Shieh B., Petrash J.M. *Role of aldose reductase in diabetes-induced retinal microglia activation. Chem. Biol. Interact.* 2019 Apr 1. 302. 46-52. doi: 10.1016/j.cbi.2019.01.020.

10. Hendrickx D.A.E., van Eden C.G., Schuurman K.G., Hamann J., Huitinga I. *Staining of HLA-DR, Iba1 and CD68 in human microglia reveals partially overlapping expression depending on cellular morphology and pathology. J. Neuroimmunol.* 2017 Aug 15. 309. 12-22. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.007. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28601280.

11. Tian Y., Jain S., Kelemen S.E., Autieri M.V. *AIF-1 expression regulates endothelial cell activation, signal transduction, and vasculogenesis. American Journal of Physiology. Cell. Physiology.* 2009. 296(2). C256-66. doi: 10.1152/ajpcell.00325.2008.

12. Michalski D., Pitsch R., Pillai D.R., Mages B., Aleithe S., Grosche J. et al. *Delayed histochemical alterations within the neurovascular unit due to transient focal cerebral ischemia and experimental treatment with neurotrophic factors. PLoS One.* 2017 Apr 26. 12(4). e0174996. doi: 10.1371/journal.pone.0174996.

13. Murata Y., Sugimoto K., Yang C., Harada K., Gono R., Harada T. et al. *Activated microglia-derived macrophage-like cells exacerbate brain edema after ischemic stroke correlate with astrocytic expression of aquaporin-4 and interleukin-1 alpha release. Neurochem. Int.* 2020 Nov. 140. 104848. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104848.

14. Ayata P., Badimon A., Strasburger H.J., Duff M.K., Montgomery S.E., Loh Y.E. et al. *Epigenetic regulation of brain region-specific microglia clearance activity. Nat. Neurosci.* 2018 Aug. 21(8). 1049-1060. doi: 10.1038/s41593-018-0192-3.

15. Chiu I.M., Morimoto E.T., Goodarzi H., Liao J.T., O'Keefe S., Phatnani H.P. et al. *A neurodegeneration-specific gene-expression signature of acutely isolated microglia from an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. Cell. Rep.* 2013 Jul 25. 4(2). 385-401. doi: 10.1016/j.celrep.2013.06.018.

16. Gottfried E., Kunz-Schughart L.A., Weber A., Rehli M., Peucker A., Müller A. et al. *Expression of CD68 in non-myeloid cell types. Scand. J. Immunol.* 2008 May. 67(5). 453-63. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02091.x.

17. Shi F.J., Xie H., Zhang C.Y., Qin H.F., Zeng X.W., Lou H. et al. *Is Iba-1 protein expression a sensitive marker for microglia activation in experimental diabetic retinopathy? Int. J. Ophthalmol.* 2021 Feb 18. 14(2). 200-208. doi: 10.18240/ijo.2021.02.04.

18. Zhu S.H., Liu B.Q., Hao M.J., Fan Y.X., Qian C., Teng P. et al. *Paeoniflorin Suppressed High Glucose-Induced Retinal Microglia MMP-9 Expression and Inflammatory Response via Inhibition of TLR4/NF-κB Pathway Through Upregulation of SOCS3 in Diabetic Retinopathy. Inflammation.* 2017 Oct. 40(5). 1475-1486. doi: 10.1007/s10753-017-0571-z.

19. Liu Y., Chen J., Liang H., Cai Y., Li X., Yan L. et al. *Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling. Stem. Cell. Res. Ther.* 2022 Jun 17. 13(1). 258. doi: 10.1186/s13287-022-02927-8.

20. Guo Y., Guo C., Ha W., Ding Z. *Carnosine improves diabetic retinopathy via the MAPK/ERK pathway. Exp. Ther. Med.* 2019 Apr. 17(4). 2641-2647. doi: 10.3892/etm.2019.7223. Epub 2019 Jan 30.

21. Hymowitz S.G., Malek S. Targeting the MAPK Pathway in RAS Mutant Cancers. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018 Nov 1. 8(11). a031492. doi: 10.1101/cshperspect.a031492.
22. Waller C.F. Imatinib Mesylate. *Recent Results Cancer Res.* 2018. 212. 1-27. doi: 10.1007/978-3-319-91439-8_1.
23. Pitale P.M., Gorbatyuk M.S. Diabetic Retinopathy: From Animal Models to Cellular Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jan 27. 23(3). 1487. doi: 10.3390/ijms23031487.
24. Grigsby J.G., Cardona S.M., Pouw C.E., Muniz A., Mendiola A.S., Tsin A.T., Allen D.M., Cardona A.E. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J. Ophthalmol.* 2014. 2014. 705783. doi: 10.1155/2014/705783.
25. Sundstrom J.M., Hernández C., Weber S.R., Zhao Y., Dunklebarger M., Tiberti N. et al. Proteomic Analysis of Early Diabetic Retinopathy Reveals Mediators of Neurodegenerative Brain Diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018 May 1. 59(6). 2264-2274. doi: 10.1167/iovs.17-23678.
26. Xu J., Chen L.J., Yu J., Wang H.J., Zhang F., Liu Q., Wu J. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. 48(2). 705-717. doi: 10.1159/000491897.
27. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight.* 2017 Jul 20. 2(14). e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751.
28. Xia Y., Luo Q., Chen J., Huang C., Jahangir A., Pan T. et al. Retinal Astrocytes and Microglia Activation in Diabetic Retinopathy Rhesus Monkey Models. *Curr. Eye Res.* 2022 Feb. 047(2). 297-303. doi: 10.1080/02713683.2021.1984535. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34547966.
29. He M., Long P., Guo L., Zhang M., Wang S., He H. Fushiming Capsule Attenuates Diabetic Rat Retina Damage via Antioxidation and Anti-Inflammation. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2019 Jul 18. 2019. 5376439. doi: 10.1155/2019/5376439.
30. Zeng H.Y., Green W.R., Tso M.O. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2008 Feb. 126(2). 227-32. doi: 10.1001/archophthalmol.2007.65.
31. Mohammad G., Kowluru R.A. Diabetic retinopathy and signaling mechanism for activation of matrix metalloproteinase-9. *J. Cell. Physiol.* 2012 Mar. 227(3). 1052-61. doi: 10.1002/jcp.22822.
32. Wu C., Xu K., Liu W., Liu A., Liang H., Li Q. et al. Protective Effect of Raf-1 Kinase Inhibitory Protein on Diabetic Retinal Neurodegeneration through P38-MAPK Pathway. *Curr. Eye Res.* 2022 Jan. 47(1). 135-142. doi: 10.1080/02713683.2021.1944644.
33. Striglia E., Caccioppo A., Castellino N., Reibaldi M., Porta M. Emerging drugs for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2020 Sep. 25(3). 261-271. doi: 10.1080/14728214.2020.1801631.
34. Boneva S.K., Wolf J., Hajdú R.I., Prinz G., Salié H., Schlecht A. et al. In-Depth Molecular Characterization of Neovascular Membranes Suggests a Role for Hyalocyte-to-Myofibroblast Transdifferentiation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Front. Immunol.* 2021 Nov 2. 12. 757607. doi: 10.3389/fimmu.2021.757607.

Отримано/Received 05.06.2023

Рецензовано/Revised 25.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.07.2023 ■

Information about authors

Vadym Vodanyk, Ophthalmologist, PhD-student, Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vodyanik73@gmail.com; phone: +380(50)5740556
Sergiy Ziablitzev, MD, PhD, Professor at the Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; phone: +380(50)3282387; https://orcid.org/0000-0002-5309-3728

Vasyl Andrushchenko, laboratory assistant of the Department of Pathophysiology, student of the 4th year of the Medical Faculty No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: medredactor@i.ua; phone: +380(63)4817489

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. The research received no funding.

Authors' contribution. Ziablitzev S.V. — research concept and design; Vodanyk V.V., Andrushchenko V.I. — collection and processing of materials, data analysis, text writing.

V.V. Vodanyk, S.V. Ziablitzev, V.I. Andrushchenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Effect of tyrosine protein kinase blockade on the state of retinal microglia in diabetic retinopathy

Abstract. Background. Impaired homeostasis of the retinal tissue in diabetes primarily involves microglia, which triggers a cascade of inflammatory reactions, one of the main mechanisms of diabetic retinopathy (DR). The purpose of the study was to determine the state of microglia in experimental DR and the effect of the tyrosine protein kinase blocker imatinib. **Materials and methods.** In 45 three-month-old male Wistar rats, diabetes was simulated by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg; Sigma-Aldrich). The rats were divided into 3 groups: controls; short-acting insulin; insulin and imatinib (Grindex, Latvia). Immunohistochemically, CD68-positive cells were detected in the retina, and the levels of ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) was evaluated by immunoblotting. **Results.** The retinal content of Iba-1 progressively increased and exceeded the initial level by 2.0 times after 7 days, and by 3.55 times after 28 days ($p < 0.05$). The insulin introduction inhibited the Iba-1 increase, which, although exceeding the initial level by 1.8 times, was significantly lower than the protein level in the control group after 28 days. The administration of imatinib together with insulin prevented the

accumulation of Iba-1 in the retinal tissue: the protein content did not differ from the initial level ($p > 0.05$). CD68-positive cells in the retina were noted in the vessels of the choroid plexus throughout the observation, from the 14th day — in the dilated venules of the outer plexiform layer (monocytic pool), and from day 28 — diffusely in the parenchyma of the inner layers (microglial pool). The latter had either a rounded or a ramified shape, which corresponded to the morphology of amoeboid (phagocytic) or activated microglia. Tyrosine protein kinase blockade prevented the microglial activation in the retina. Signs of inflammation in the form of retinal MMP-9 increase and fibrotic retinal proliferations were absent on the 28th day when using insulin and imatinib. **Conclusions.** The blockade of retinal inflammation and microglial activation by imatinib indicated the prospects of tyrosine protein kinases inhibition in DR and substantiated the prospect of further research with the clarification of such an effect on other mechanisms of DR development.

Keywords: hyperglycemia; streptozotocin; inflammation; ionized calcium-binding adapter molecule 1; matrix metalloproteinase 9; imatinib

УДК 612.466.22+616.61-008.64:615.254

Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С., Черв'якова С.А., Соколова А.М.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Застосування екстракту леспедези головчастої в комплексному лікуванні хронічної хвороби нирок

Резюме. Актуальність. Хронічна хвороба нирок (ХХН) — це багатофакторна прогресуюча хвороба, поширеність якої серед пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) перевищує 25 %. Можливості лікування ХХН обмежені, а більшість з них ґрунтується на модуляції функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Протягом останніх декад у нефрології посилюється зацікавленість рослинними лікарськими засобами, що обумовлено їхнім потенціалом щодо запобігання розвитку і сповільнення прогресування ХХН за рахунок пригнічення РААС, зниження інтенсивності запалення та протидії окисному стресу. Леспедеза головчаста (*Lespedeza capitata*) є природним інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту. Екстракту леспедези притаманна виражена діуретична дія, здатність підсилювати ниркову екскрецію азотистих компонентів і низка інших сприятливих ефектів (антиоксидантний, мембраностабілізуючий, антиапоптотичний, гіпохолестеринемічний і протизапальний). Екстракт леспедези протидіє глюкотоксичності та дисфункції ендотелію, що особливо актуально для пацієнтів із ЦД. **Метою** даного дослідження стало вивчення ефективності дієтичної добавки Лібера («Біхелс», Україна) у пацієнтів із ХХН 3-ї стадії та ЦД 1-го і 2-го типу. **Матеріали та методи.** До дослідження було включено 60 пацієнтів (15 осіб із ЦД 1-го типу і 45 осіб із ЦД 2-го типу), яким на додаток до стандартної терапії призначали дієтичну добавку Лібера. Аналіз результатів проводився через 1 і 3 місяці. Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми *Statistica 6.1*. **Результати.** Зіставлення вихідних показників швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і показників ШКФ через 1 і 3 місяці виявило, що в усіх проаналізованих групах пацієнтів через 3 місяці стандартної терапії, доповненої дієтичною добавкою Лібера, ШКФ вірогідно зросла (у пацієнтів із ХХН і ЦД 1-го типу — з $62,8 \pm 1,0$ мл/хв/1,73 м² до $74,3 \pm 1,7$ мл/хв/1,73 м², $p < 0,001$; у пацієнтів із ХХН і ЦД 2-го типу, які отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), — з $54,1 \pm 1,2$ мл/хв/1,73 м² до $69,0 \pm 1,4$ мл/хв/1,73 м², $p < 0,001$; у пацієнтів із ХХН і ЦД 2-го типу, які не отримували ІНЗКТГ-2, — з $64,4 \pm 1,0$ мл/хв/1,73 м² до $69,8 \pm 1,2$ мл/хв/1,73 м², $p < 0,05$). Отримані дані відповідають результатам інших авторів. **Висновки.** Включення дієтичної добавки Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна) до комплексної терапії ХХН 3-ї стадії привело до вірогідного підвищення ШКФ, що свідчить про виражене поліпшення функції нирок. **Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; фітотерапія; леспедеза головчаста

Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) — це багатофакторна прогресуюча хвороба, яка, за визначенням, передбачає зміни структури нирок або їх дисфункцію, наявну протягом трьох місяців або більше [1]. На основі швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ХХН поділяють на 6 стадій (1, 2, 3а, 3б, 4 і 5; табл. 1), на основі відношення альбуміну до креатиніну — на 3 стадії (табл. 2) [2, 3].

У багатьох пацієнтів ХХН прогресує до тотальної стійкої ниркової недостатності [2, 4]. Хоча епідеміологічна картина ХХН у різних країнах відрізняється, протягом останніх років спостерігається зростання поширеності цієї хвороби [5]. Поширеність ХХН наростає з віком. Так, в осіб, старших за 75 років, поширеність ХХН удвічі перевищує аналогічні показники пацієнтів віком 65–74 р. і приблизно в сім разів — показники осіб віком 18–54 р. (42; 21 і 6 % відповідно). Поширеність

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Соколова Любов Костянтинівна, доктор медичних наук, завідувачка відділу діабетології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net

For correspondence: Sokolova L.K., MD, PhD, Head of the Department of diabetology, SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net

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

ХХН є вищою в представників нижчих соціоекономічних класів (14 % проти 8 % у представників вищих соціоекономічних верств) [6]. Очікується, що фінансовий тягар, який лягає на систему охорони здоров'я у зв'язку з лікуванням і госпіталізаціями пацієнтів з ХХН, продовжуватиме зростати [6, 7].

Основними причинами ХХН є цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія, додатковими чинниками ризику — старіння, чоловіча стать і нездоровий спосіб життя [8]. Серед провідних патогенетичних механізмів ХХН виділяють тубулоінтерстиційний фіброз, хронічне запалення, тубулярну атрофію, гломерулосклероз і протеїнурію [9].

ХХН в осіб із ЦД є поширеним ускладненням, яке супроводжується значними додатковими витратами на лікування. Відповідно до оцінки Міжнародної діабетологічної федерації у 2021 р. у світі налічувалося 537 млн осіб з діабетом, а до 2045 р. очікується зростання цього показника до 784 млн [10]. Поширеність ХХН серед пацієнтів із ЦД перевищує 25 %, більше того, розраховано, що у двох із п'яти осіб з діабетом протягом життя виникне ХХН [11]. Діабет є найпоширенішою у світі причиною ниркової недостатності, яка вимагає трансплантації нирок або гемодіалізу [12]. У США саме ЦД призвів до вираженого зростання поширеності ниркової недостатності протягом останніх трьох декад, а на даний момент на частку діабетичної етіології припадає близько половини всіх нових випадків ниркової недостатності (USRDS, 2020).

Відповідно до об'єднаних рекомендацій Глобальної ініціативи з покращення результатів лікування захворювань нирок (KDIGO) і Американської діабетичної асоціації (2022) скринінг діабетичної ХХН повинен передбачати визначення альбуміну сечі та ШКФ (рис. 1). При виявленні відхилень від норми необхідно підтвердити їх повторним аналізом. У разі виявлення стійких відхилень слід встановити діагноз ХХН і негайно розпочати лікування відповідно до наявної доказової бази [13].

Можливості лікування ХХН обмежені. Більшість сучасних терапевтичних методів цієї хвороби ґрунтуються на модуляції функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка регулює накопичення

Таблиця 1. Стадії ХХН

Категорія ШКФ	Характеристика	Показник ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)
G1	Нормальна або висока	90
G2	Незначно знижена	60–89
G3a	Незначно або помірно знижена	45–59
G3b	Помірно або значно знижена	30–44
G4	Значно знижена	15–29
G5	Ниркова недостатність	< 15

позаклітинного матриксу і, відповідно, розвиток фіброзу нирок, а також викликає зменшення кількості подоцитів у ниркових клубочках і зниження ШКФ [14]. Для такої модуляції застосовуються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і/або блокатори рецепторів ангіотензину II [15].

За протоколами KDIGO та Американської діабетологічної асоціації (2022) при ЦД 2-го типу з метою ренопротекції рекомендовано призначення інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози (іНЗКТГ-2) [13], однак при ЦД 1-го типу ця група препаратів не застосовується, що ставить перед лікарями питання оптимального лікування ХХН у даного контингенту хворих.

Протягом останніх десятиріч у медицині посилюється зацікавленість рослинними лікарськими засобами, що обумовлено їхнім потенціалом щодо запобігання розвитку і сповільнення прогресування певних хвороб, а також зменшення витрат на медичну допомогу. Альтернативна медицина застосовується і при ХХН як на додаток до традиційних засобів, так і у вигляді монотерапії [16]. Вагомою перевагою фітотерапевтичного лікування хвороб нирок є м'яка сечогінна дія, що не призводить до значної втрати електролітів на відміну від синтетичних діуретиків [17, 18]. Науковці продовжують досліджувати лікарські рослини, маючи на меті виявлення засобів для ефективної та недорогої терапії ХХН, передусім у країнах низького й середнього рівня достатку і для соціально незахищених осіб [19].

Таблиця 2. Категорії персистуючої альбумінурії [3]

Характеристика та рівні		Відношення альбуміну сечі до креатиніну
A1	Нормальна чи незначно підвищена	< 3 мг/ммоль
A2	Помірно підвищена	3–30 мг/ммоль
A3	Значно підвищена	> 30 мг/ммоль

<p>Кому і коли проводити скринінг? ЦД 1-го типу: щороку через 5 років після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу: щороку після встановлення діагнозу</p>	<p>Як проводити скринінг? Визначити співвідношення альбуміну сечі та креатиніну Визначити ШКФ</p>
<p>Що робити у випадку позитивного результату? Повторити й підтвердити отриманий результат (виключити інші причини відхилень; розглянути застосування рівня креатиніну і цистатину для точного розрахунку ШКФ; лише стійкі відхилення підтверджують ХХН) Розпочати лікування доказовими методами</p>	<p>Що дозволяє встановити діагноз ХХН? Стійке підвищення відношення альбуміну сечі до креатиніну ≥ 30 мг/г, і/або стійке зниження ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м², і/або інші докази ушкодження нирок</p>

Рисунок 1. Скринінг і діагностика ХХН при ЦД [13]

Дієтичні добавки є дієвими й доступними допоміжними засобами, здатними запобігти розвитку ХХН чи сповільнити її прогресування. Окрім того, природні засоби можуть запобігати фіброзу нирок за рахунок пригнічення РААС, зниження інтенсивності запалення та протидії окисному стресу (Chen D.Q. et al., 2018). Включення дієтичних добавок до комплексного лікування ХХН може бути фармакоеконімічно вигідним методом терапії, здатним зменшити захворюваність і смертність від ХХН [19].

Леспедеза головчаста (*Lespedeza capitata*), а саме проантоціанідини, які входять до її складу, є природним інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту [20]. Сприятливі ефекти екстракту леспедези в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю продемонстровані в низці різнопланових європейських та американських досліджень [21, 22]. Одне з базових досліджень екстракту леспедези вказує, що даній активній субстанції притаманний виражений діуретичний ефект і здатність підсилювати ниркову екскрецію азотистих компонентів в осіб з гіперазотемією [23]. Для леспедези головчастої описано низку сприятливих ефектів, серед яких антиоксидантний, мембраностабілізуючий, антиапоптозний, гіпохолестеринемічний і протизапальний. Екстракт леспедези протидіє глюкотоксичності та дисфункції ендотелію, що особливо актуально для пацієнтів із ЦД. Крім того, вважається, що леспедеза головчаста здатна потенціювати дію інгібіторів РААС, які є основою ренопротекції в сучасній нефрології [3].

Е. Yarnell [24] у своїх наукових працях описує власний досвід успішного застосування екстракту леспедези в пацієнтів нефрологічного профілю (з діабетичною нефропатією, гіпертензивним ураженням нирок, гломерулонефритом, посттравматичною нефректомією, уролітіазом, гідронефрозом тощо), відзначаючи відмінний профіль безпеки цього рослинного засобу (автором було зафіксовано лише один випадок нудоти, який міг бути обумовлений іншими препаратами комплексної схеми терапії).

Екстракт леспедези головчастої (дієтична добавка Лібера, «Біхелс», Україна) може застосовуватися для доповнення лікування ХХН при ЦД 2-го типу і як альтернативне лікування при ЦД 1-го типу або при непереносимості іНЗКТГ-2.

У зв'язку з цим метою даного дослідження стало вивчення ефективності дієтичної добавки Лібера в пацієнтів із ХХН 3-ї стадії та ЦД 1-го і 2-го типу.

Матеріали та методи

За 2022 р. нами було проліковано 430 пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типу, у 164 із яких було виявлено ХХН (у тому числі в 40 осіб із ЦД 1-го типу і 124 осіб із ЦД 2-го типу).

Відповідно до градації за ШКФ ХХН 3-ї ст. (< 60 мл/хв) було діагностовано в 64 пацієнтів, відповідно до відношення альбуміну сечі до креатиніну (A2) — у 14 осіб. 86 пацієнтів відповідали ХХН 3-ї ст. за обома критеріями.

До дослідження було включено 60 пацієнтів. Серед учасників дослідження в 15 осіб було діагностовано ЦД 1-го типу, а в 45 осіб — ЦД 2-го типу. Групу з ЦД 2-го типу додатково було поділено на 2 підгрупи: пацієнти, які отримували іНЗКТГ-2 (n = 35), і пацієнти, які не отримували іНЗКТГ-2 у зв'язку з непереносимістю (n = 10).

Включеним у дослідження пацієнтам на додаток до стандартної терапії відповідно до уніфікованого клінічного протоколу призначали дієтичну добавку Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна). Одна капсула дієтичної добавки Лібера містить 300 мг порошкоподібного екстракту стебел і листя леспедези головчастої. До складу екстракту стебел і листя леспедези головчастої входять різноманітні флавоноїди, у тому числі флавоноли (рутин), флаволи, катехіни та інші біологічно активні речовини. Комплекс біологічно активних речовин стебла й листя леспедези головчастої збільшує діурез, зменшує азотемію, підвищує виділення натрію і, меншою мірою, калію; сприяє збільшенню ниркової фільтрації, прискорює виведення азотистих шлаків із сечею. Лібера призначалася як додаткове джерело біологічно активних речовин з метою покращення функціонального стану нирок по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 3 місяців. Аналіз результатів проводився через 1 і 3 місяці.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA) і програмного пакета MedCalc Statistical Software trial version 17.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Бельгія; <https://www.medcalc.org>; 2017). Перевірка гіпотези нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро — Уїлка або Колмогорова — Смирнова. Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні й непараметричні методи опису показників та оцінки вірогідності результатів дослідження. Оцінка вірогідності відмінностей середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася для незв'язаних вибірок за критерієм Стьюдента (t).

Результати

Зіставлення вихідних показників ШКФ і показників ШКФ через 1 і 3 місяці виявило, що в усіх проаналізованих групах пацієнтів через 3 місяці стандартної терапії, доповненої дієтичною добавкою Лібера, ШКФ вірогідно зросла (табл. 3, рис. 2). По-

Таблиця 3. Динаміка ШКФ у різних групах пацієнтів із ХХН

Параметр	Пацієнти з ХХН і ЦД 1-го типу (n = 15)	Пацієнти з ХХН і ЦД 2-го типу, які отримували іНЗКТГ-2 (n = 35)	Пацієнти з ХХН і ЦД 2-го типу, які не отримували іНЗКТГ-2 (n = 10)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² (вихідний рівень)	62,8 ± 1,0	54,1 ± 1,2	64,4 ± 1,0
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² (через 1 міс.)	62,6 ± 1,4	55,3 ± 1,6	68,3 ± 1,4
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² (через 3 міс.)	74,3 ± 1,7*	69,0 ± 1,4*	69,8 ± 1,2**

Примітки: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

ліпшення було більш вираженим у групах пацієнтів із ЦД 1-го типу і хворих на ЦД 2-го типу, які отримували ІНЗКТГ-2.

Поліпшення ШКФ забезпечує пацієнтам потенційну можливість запобігти втраті функції нирок, що є надзвичайно важливим при лікуванні ХХН. Подібні заходи ранньої ренопротекції і ренопрофілактики мають на меті загальмувати прогресування нефросклерозу (Іванов Д.Д., 2021).

Обговорення

Отримані нами дані відповідають результатам клінічного випадку, описаного Д.Д. Івановим, у якому призначення дієтичної добавки Лібера пацієнту з ХХН 3-ї ст., діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією вже через 1 міс. привело до зростання ШКФ на 28 % (з 36 до 46 мл/хв/1,73 м²). Паралельно в цього хворого було зафіксовано зниження рівня креатиніну (з 202,1 до 164,5 мкмоль/л, тобто на 18,6 %) і сечовини (з 14,2 до 9,4 ммоль/л, тобто на 33,8 %) (Іванов Д.Д., 2021).

У схожому дослідженні С.В. Кушніренко та співавт. (2021) порівнювали традиційну цукрознижувальну й антигіпертензивну терапію з такою ж традиційною терапією в поєднанні з дієтичною добавкою Лібера в пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН. Через 3 місяці лікування в групі пацієнтів із ХХН 2-ї ст., які приймали дієтичну добавку Лібера, мало місце збільшення ШКФ до $79,0 \pm 1,4$ мл/хв/1,73 м², яке було вірогідно більш вираженим порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$) і результатами, отриманими в групі традиційної терапії ($p < 0,05$). Включення Лібери в комплексну терапію пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН 3-ї ст. також позитивно вплинуло на азотовидільну і водовидільну функцію нирок, що проявилось поліпшенням ШКФ до $56,6 \pm 2,1$ мл/хв/1,73 м² (результат вірогідний порівняно з вихідними даними і показниками групи стандартної терапії, обидва $p < 0,05$). Нормоальбумінурії вдалося досягти лише 9,1 % пацієнтів групи стандартного лікування і 27,8 % пацієнтів групи стандартного лікування в поєднанні з добавкою Лібера. Автори дійшли висновку, що екстракт леспедези головчастої (Лібера) в поєднанні з традиційною стабільною цукрознижувальною й антигіпертензивною терапією сприяє збереженню і навіть поліпшенню фільтраційної функції нирок у пацієнтів із ХХН 2–3-ї ст. (3а і 3б) на тлі ЦД 2-го типу.

Висновки

Включення дієтичної добавки Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна) до комплексної терапії ХХН 3-ї стадії привело до вірогідного підвищення ШКФ, що свідчить про виражене поліпшення функції нирок. І літературні дані, і власні результати продемонстрували відмінний профіль безпеки й переносимості даної дієтичної добавки, що є надзвичайно важливим, оскільки ХХН потребує тривалого/довічного лікування.

Механізмами ренопротекторної дії Лібери (екстракт *Lespedeza capitata*) вважається здатність інгібувати РААС, антиоксидантний і антиапоптозичний ефект,

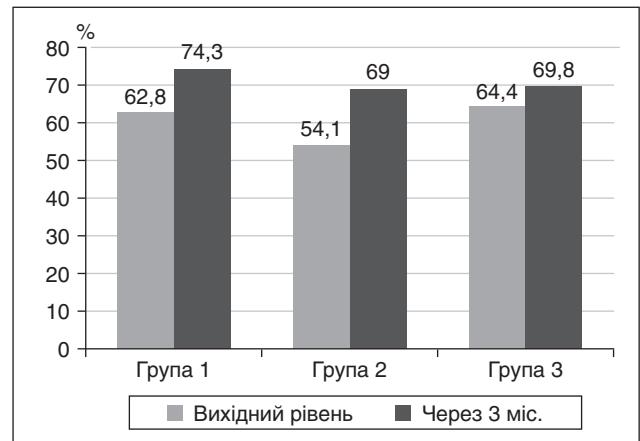


Рисунок 2. Динаміка ШКФ у групах лікування

Примітки: група 1 — пацієнти з ХХН і ЦД 1-го типу; група 2 — пацієнти з ХХН і ЦД 2-го типу, які отримували ІНЗКТГ-2; група 3 — пацієнти з ХХН і ЦД 2-го типу, які не отримували ІНЗКТГ-2

протидія глютокотоксичності й поліпшення функції ендотелію. Наведені механізми в поєднанні з описаною в літературі сечогінною дією та здатністю поліпшувати виділення нирками азотистих сполук обумовлюють доцільність включення дієтичної добавки Лібера до комплексного лікування ХХН, зокрема діабетичного походження.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Kalantar-Zadeh K., Jafar T.H., Nitsch D., Neuen B.L., Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28. 398(10302). 786-802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175022.
- Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct 1. 322(13). 1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745. PMID: 31573641; PMCID: PMC7015670.
- Іванов Д.Д. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції. *Укр. мед. часопис*. 2018. 2(124). 1-5.
- Levey A.S., Eckardt K.U., Dorman N.M. et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int*. 2020. 97(6). 1117-1129.
- Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H. et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018. 94(3). 567-581.
- Jha V., Garcia G.G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013. 382(9888). 260-272.
- Glassock R.J., Warnock D.G., Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nature Reviews Nephrology*. 2017. 13(2). 104.
- Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017. 389(10075). 1238-1252.
- Schnaper H.W. The tubulointerstitial pathophysiology of progressive kidney disease. *Adv. Chronic. Kidney. Dis*. 2017. 24(2). 107-116.

10. International Diabetes Federation. *Diabetes facts & figures*. <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
11. Afkarian M., Zelnick L.R., Hall Y.N. et al. *Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014*. *JAMA*. 2016. 316. 602–610.
12. Levin A., Tonelli M., Bonventre J. et al.; ISN Global Kidney Health Summit participants. *Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy*. *Lancet*. 2017. 390. 1888–1917.
13. de Boer I.H., Khunti K., Sadosky T., Tuttle K.R., Neumiller J.J., Rhee C.M. et al. *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Diabetes Care*. 2022 Dec 1. 45(12). 3075–3090. doi: 10.2337/dci22-0027. PMID: 36189689.
14. Wennmann D.O., Hsu H.-H., Hsu H.H., Pavenstädt H. *The renin-angiotensin-aldosterone system in podocytes*. In: *Seminars in Nephrology*. Elsevier. 2012. 32(4). 377–384.
15. Bhandari S., Ives N., Brettell E.A. et al. *Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial*. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2016. 31(2). 255–261.
16. Gobe G.C., Wojcikowski K. *Nontraditional (non-Western pharmaceutical) treatments for chronic kidney disease*. *Clin. Nephrol*. 2019. 93(1). 49–54.
17. Yarnell E. *Botanical medicines for the urinary tract*. *World J. Urol*. 2002. 20. 285–93.
18. Gwaltney-Brant S.M. *Nutraceuticals in Renal Diseases*. In: *Nutraceuticals*. Ed. Ramesh C. Gupta. Academic Press, 2016. P. 101–108. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00008-5>.
19. Khan M.A., Kassianos A.J., Hoy W.E., Alam A.K., Healy H.G., Gobe G.C. *Promoting Plant-Based Therapies for Chronic Kidney Disease*. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2022. 27. doi: 10.1177/2515690X221079688.
20. Wagner H., Elbl G. *ACE-inhibitory procyanidins from Lespedeza capitata*. *Planta Med*. 1992. 58. 297.
21. Gau H.P. *Experience with Lespenephryl and Lespenephryl-forfe in the treatment of chronic kidney insufficiency*. *Med. Welt*. 1969. 44. 2426–8 (in German).
22. Yarnell E. *Botanical medicines for the urinary tract*. *World J. Urol*. 2002. 20. 285–93.
23. Mertz D.P., Keine D.H. *Anderungen der Nierenpartikelfunktionen unter dem Einfluß eines Extraktes aus Lespedeza capitata*. *Arzneimittelforsch*. 1964. 14. 155–160.
24. Yarnell E. *Botanical Medicines Used for Kidney Disease in the United States*. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2012. 6(6). 407–18.

Отримано/Received 02.08.2023

Рецензовано/Revised 16.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2023 ■

Information about authors

Sokolova L.K., MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Belchyna Yu.B., SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Tsymbal T.S., SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Chervyakova S.A., SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Sokolova A.M., SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. No declared.

L.K. Sokolova, Yu.B. Belchyna, T.S. Tsymbal, S.A. Chervyakova, A.M. Sokolova
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Application of *Lespedeza capitata* extract in comprehensive treatment of chronic kidney disease

Abstract. Background. Chronic kidney disease (CKD) is a multifactorial progressive disease whose prevalence among patients with diabetes mellitus exceeds 25 %. Treatment options for CKD are limited, and most of them are based on modulating the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system. During the last decades, nephrology has become increasingly interested in herbal medicines, which is due to their potential to prevent the development and slow down the progression of CKD by inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system, reducing the intensity of inflammation, and reducing oxidative stress. *Lespedeza capitata* is a natural inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *Lespedeza* extract has a pronounced diuretic effect, the ability to enhance the renal excretion of nitrogenous compounds and a number of other beneficial effects (antioxidant, membrane stabilizing, antiapoptotic, hypocholesterolemic and anti-inflammatory). *Lespedeza* extract counteracts glucotoxicity and endothelial dysfunction, which is especially relevant for patients with diabetes. The purpose was to study the effectiveness of the dietary supplement Libera (Behealth, Ukraine) in patients with stage 3 CKD and type 1 and type 2 diabetes. **Materials and methods.** The study included 60 patients (15 people with type 1 diabetes and 45 people with type 2 diabetes), who were prescribed

the dietary supplement Libera in addition to standard therapy. The results were analyzed 1 and 3 months after. Statistical processing of the research data was carried out using the Statistica 6.1 program. **Results.** A comparison of glomerular filtration rate (GFR) at baseline and in 1 and 3 months revealed that in all analyzed groups of patients after 3 months of standard therapy with addition of the dietary supplement Libera, GFR significantly increased: in patients with CKD and type 1 diabetes from 62.8 ± 1.0 to 74.3 ± 1.7 ml/min/1.73 m² ($p < 0.001$), in those with CKD and type 2 diabetes treated with inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2, from 54.1 ± 1.2 to 69.0 ± 1.4 ml/min/1.73 m² ($p < 0.001$); in patients with CKD and type 2 diabetes who didn't receive sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors, from 64.4 ± 1.0 to 69.8 ± 1.2 ml/min/1.73 m² ($p < 0.05$). The obtained data correspond to the results of other authors. **Conclusions.** The inclusion of the dietary supplement Libera (Behealth, Ukraine) in the comprehensive therapy of patients with stage 3 CKD led to a significant increase in GFR, which indicates a marked improvement in kidney function.

Keywords: chronic kidney disease; diabetes; phytotherapy; *Lespedeza capitata*

ЛІБЕРА[®] БІХЕЛС LIBERA



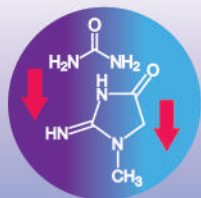
ЕКСТРАКТ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАСТОЇ



ПОКРАЩУЄ
клубочкову фільтрацію
**Блокує активність
АПФ**



Сприяє **ЗБІЛЬШЕННЮ**
ниркової фільтрації



ЗМЕНШУЄ рівень
креатиніну і сечовини



ЗБІЛЬШУЄ
діурез



По
1 капсулі



3 рази
на добу



Протягом
3 місяців

МОЖЕ ВИКОРИСТОВУВАТИСЬ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТОМ[†]

1. Wagner, Hildebert, And Gabriëls Eibl. ACE-inhibitory procyanidins from *Lespedeza capitata*. *Planta medica* 58.03 (1992): 297-297.

2. Батошкін, М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. *Вестник урологии* 1 (2017).

3. Yarell, Eric. Botanical medicines for the urinary tract. *World journal of urology* 20.5 (2002): 285-293.

4. Sharma, Bleshi Raj, et al. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of *Lespedeza cuneata* water extract. *Journal of Medicinal Plants Research* 8.27 (2014): 935-941.

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів № 602-123-20-2/4764 від 16.12.2016 року на заміну № 1 до ТУ. Не є лікарським засобом. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозіумах та семінарах з медичної тематики.

Дуглимакс® – зручна комбінація!



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми, Україна
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusum.ua

ДУГЛИМАКС®. Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, № UA/12474/01/02. Склад. Діючі речовини: metformin hydrochloride, glimepiride; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 2 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02. Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет II типу: якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. Протипоказання. Інсуліннезалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду. Побічні реакції. Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: молочнокислий ацидоз (див. розділ «Особливості застосування»); гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»). Порушення з боку органів зору: під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. З боку імунної системи: іноді – алергічні або псевдоалергічні реакції. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Паньків В.І.

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

Глюко- і кардіоцентричний підхід до досягнення компенсації цукрового діабету 2-го типу

Резюме. Актуальність. Встановлено, що монотерапія цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) ефективна лише обмежений час. При цьому важливою складовою успішного менеджменту ЦД2 залишається раціональність комбінацій лікарських засобів. У цьому контексті, з огляду на складний багатофакторний патогенез ЦД2, оптимальним є вплив на різні механізми виникнення гіперглікемії. **Мета дослідження:** визначення ефективності й безпеки додаткового призначення комбінації метформіну й глімепіриду в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з рівнем глікованого гемоглобіну 8,5–9,5 %, які перебували на монотерапії дапагліфлозином упродовж принаймні трьох місяців. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 14 чоловіків (середній вік 57,9 ± 8,4 року) і 18 жінок (середній вік 58,2 ± 9,3 року) із ЦД2. Середня тривалість ЦД2 становила 9,7 ± 4,2 року. Хворі перебували в стані декомпенсації ЦД2 (HbA1c понад 8,5 %) на тлі монотерапії дапагліфлозином у максимальній дозі упродовж не менше від трьох попередніх місяців. Пацієнтам додатково до дапагліфлозину (10 мг/добу) було призначено комбінацію метформіну і глімепіриду (Дуглімакс, таблетки по 500 мг/2 мг 1 раз на день) упродовж трьох місяців. **Результати.** Середній рівень HbA1c у 32 хворих на ЦД2 становив 9,72 ± 0,81 %, глюкози плазми натще (ГПН) — 10,71 ± 1,42 ммоль/л. Через 3 місяці після початку комбінованого лікування рівень HbA1c вірогідно знизився до 7,54 ± 0,46 % (p < 0,05). Середнє зниження HbA1c після переведення на додаткову терапію метформіном з глімепіридом становило 1,48 ± 0,38 %. Частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 7,5 %, становила через 3 місяці 34,5 % (p < 0,05). Ефективність додаткового призначення метформіну й глімепіриду підтверджується і високою часткою пацієнтів, які досягли показника HbA1c < 7,0 %, — 12,5 % (p < 0,05). Рівень ГПН знизився в середньому до 7,19 ± 1,06 ммоль/л через 3 місяці. Середнє зниження досягло 3,06 ± 1,08 ммоль/л, що у відносному вираженні становило –31,4 ± 8,7 % від початкового значення. Жодного випадку гіпоглікемії чи інших небажаних явищ упродовж усього періоду дослідження зареєстровано не було. **Висновки.** Аналіз показників у 32 пацієнтів із ЦД 2-го типу, у яких визначався високий рівень HbA1c (понад 9 %) на тлі монотерапії дапагліфлозином, дозволив дійти висновку, що для досягнення цільових рівнів HbA1c необхідно інтенсифікувати терапію шляхом додаткового призначення комбінації метформіну і глімепіриду. Глюкоцентричні й кардіоцентричні погляди на ЦД2 можуть бути узгоджені й об'єднані шляхом використання комбінованої терапії, зважаючи на різні етіопатологічні особливості захворювання із самого початку лікування.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; лікування; метформін; глімепірид; дапагліфлозин

Вступ

Проблема управління цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) із призначенням пероральних цукрознижувальних препаратів стосується багатьох людей, оскільки зростання поширеності цієї недуги свідчить про її глобальну епідемію [1, 2]. Гіперглікемія розглядається

не лише як невід'ємна метаболічна ознака ЦД2, вона є провідним порушенням, на усунення якого має бути скерований менеджмент захворювання [3].

За останні роки суттєво змінилися підходи до фармакотерапії ЦД2 завдяки істотним досягненням у вивченні патогенезу ЦД, результатам багатоцентрових

досліджень і розробці ліків з новими механізмами регуляції рівня глікемії. Цей факт дає підстави констатувати декілька етапів розвитку медикаментозного лікування: від переважного застосування секретагогів до використання метформіну як базової терапії та, окрім того, використання як препаратів другого ряду спочатку тіазолідиндіонів, згодом інкретиноміметиків і стимуляторів виведення глюкози — інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (sodium-dependent glucose co-transporter, SGLT2) [4].

Дапагліфлозин, як інгібітор SGLT2, вибірково експресується в нирках, не пригнічує інші переносники глюкози, що є важливим для транспортування глюкози в периферичні тканини [5]. Результати досліджень використання дапагліфлозину як монотерапії ЦД2 вказують, що загалом таке лікування сприяє зниженню рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів із ЦД2 без збільшення ризику гіпоглікемії. Однак при цьому відзначається підвищення ризику інфекцій сечовивідних шляхів та інфекцій статевих шляхів [6, 7]. Крім того, у значній кількості випадків, особливо у хворих із прогресуючим ЦД2, монотерапія дапагліфлозином не забезпечує необхідного глікемічного контролю [11].

У фармакотерапії ЦД2 спостерігається зміщення акцентів у бік комбінації цукрознижувальних препаратів з різним механізмом дії [8, 9]. Доведена й обґрунтована необхідність широкого використання комбінованої терапії для ефективного контролю глікемії. Продемонстровано, що монотерапія ефективна лише обмежений час, через 3 роки після встановлення діагнозу ЦД2 комбінованої терапії потребують 45 % пацієнтів, а через 9 років ця цифра досягає 75 %, тобто монотерапія ефективна лише в кожного четвертого пацієнта [10]. При цьому важливою складовою успішного менеджменту ЦД2 залишається раціональність комбінацій лікарських засобів. У цьому контексті, з огляду на складний багатфакторний патогенез ЦД2, оптимальним є вплив на різні механізми виникнення гіперглікемії [4].

Мета дослідження: визначення ефективності й безпеки додаткового призначення комбінації метформіну й глімепіриду в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з рівнем глікованого гемоглобіну 8,5–9,5 %, які перебували на монотерапії дапагліфлозином упродовж принаймні трьох місяців.

Матеріали та методи

У клініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України під спостереженням перебували 32 хворі на ЦД2.

Критеріями включення в дослідження були: підписання інформованої згоди на участь у дослідженні; ЦД2 відповідно до класифікації ВООЗ; недостатня ефективність лікування (рівень HbA1c понад 8,5 % і менше за 10 %); самоконтроль глікемії, дотримання дієтичних рекомендацій і відвідання лікаря в призначений час.

Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз в анамнезі; порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв); будь-

які стани, що супроводжуються гіпоксією; інсуліно-терапія; прийом препаратів для зниження маси тіла впродовж останніх шести місяців; вагітність і лактація; участь у будь-яких клінічних випробуваннях лікарських препаратів за останні 90 днів; психічні захворювання; інфаркт міокарда впродовж останніх шести місяців; неконтрольована артеріальна гіпертензія; системне лікування препаратами кортикостероїдних гормонів; відоме або підозрюване зловживання алкоголем або наркотичними засобами; будь-які вказівки на реакції гіперчутливості або резистентності до препаратів групи бігуанідів і глімепіриду.

У дослідження було включено 14 чоловіків (середній вік $57,9 \pm 8,4$ року) і 18 жінок (середній вік $58,2 \pm 9,3$ року) із ЦД2. Середня тривалість ЦД2 становила $9,7 \pm 4,2$ року. Пацієнти мали середній індекс маси тіла (ІМТ) $31,6 \pm 1,9$ кг/м² на момент включення в дослідження. Маса тіла в чоловіків становила $96,9 \pm 11,4$ кг, у жінок — $88,7 \pm 10,3$ кг. Хворі перебували в стані декомпенсації ЦД2 (HbA1c понад 8,5 %) на тлі монотерапії дапагліфлозином у максимальній дозі упродовж не менше від трьох попередніх місяців.

Пацієнтам додатково до дапагліфлозину (10 мг/добу) було призначено комбінацію метформіну і глімепіриду (Дуглімакс, таблетки по 500 мг/2 мг 1 раз на день) упродовж трьох місяців. Аналіз ефективності лікування проводили щомісяця й наприкінці лікування.

Завданнями дослідження також були визначення відсотка пацієнтів, які досягнули рівня HbA1c менше за 7,5 %, оцінка зміни рівня глікемії натще, індексу маси тіла, частоти підтверджених епізодів гіпоглікемії. Крім того, оцінювалися небажані явища й побічні ефекти через 3 місяці лікування.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозо-оксидазним методом. Визначення HbA1c у крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину і фракцій холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а також тригліцеридів.

З огляду на спостережний характер дослідження всі використані статистичні методи мали описовий характер і використовувалися для вирішення завдань. Обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм Statistica (версія 6.0) і Excel. Перевірка нормальності розподілу даних у групі здійснювалася на підставі візуальної оцінки гістограм і за тестом Колмогорова — Смирнова. Дані наведені у вигляді середніх арифметичних значень і стандартного відхилення. Якісні показники подані у вигляді абсолютного числа спостережень і відсотка від загального числа хворих. Заздалегідь жодних статистичних гіпотез не було визначено, щоб обмежити ризик хибнопозитивних результатів унаслідок можливої високої мінливості й різноманітності отриманих даних. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймався за 0,05.

Результати

Середній рівень HbA1c у 32 хворих на ЦД2 становив $9,72 \pm 0,81$ %, глюкози плазми натще (ГПН) — $10,71 \pm 1,42$ ммоль/л. Показник HbA1c ретроспективно свідчив про відсутність компенсації вуглеводного обміну в обстежених осіб упродовж останніх 90 днів.

Через 3 місяці після початку комбінованої лікування рівень HbA1c вірогідно знизився до $7,54 \pm 0,46$ % ($p < 0,05$). Середнє зниження HbA1c після переведення на додаткову терапію метформіном з глімепіридом становило $1,48 \pm 0,38$ % (рис. 1).

Частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7,5$ %, становила через 3 місяці $34,5$ % ($p < 0,05$). Ефективність додаткового призначення метформіну й глімепіриду підтверджується і високою часткою пацієнтів, які досягли показника HbA1c $< 7,0$ %, — $12,5$ % ($p < 0,05$).

Застосування комбінованої терапії метформіном, глімепіридом і дапагліфлозином не впливало на динаміку показників ІМТ і окружності талії. До моменту закінчення дослідження спостерігалася лише тенденція до зменшення показника ІМТ до $30,7 \pm 0,9$ кг/м² (на $0,84 \pm 0,28$ кг/м², або $-2,43 \pm 0,36$ % від початкового).

Рівень ГПН знизився в середньому до $7,19 \pm 1,06$ ммоль/л через 3 місяці. Середнє зниження досягнуло $3,06 \pm 1,08$ ммоль/л, що у відносному вираженні становило $-31,4 \pm 8,7$ % від початкового значення (рис. 2). Доза призначених препаратів у процесі лікування не змінювалася.

Жодного випадку гіпоглікемії чи інших небажаних явищ упродовж усього періоду дослідження зареєстровано не було.

Обговорення

Фармакотерапія ЦД2 на сьогодні є надзвичайно актуальною медичною та соціальною проблемою. Недостатня ефективність і безпека наявних медикаментозних засобів змушують фармакологів і клініцистів продовжувати активний пошук нових молекул та оптимальних схем поєднання їх з традиційними цукрознижувальними препаратами.

Серйозну соціальну проблему становить висока вартість ліків, оскільки поширеність ЦД2 особливо висока серед вразливих верств населення, а ранні ускладнення сприяють швидкій інвалідації працездатних осіб [11].

Однак у значній кількості випадків, особливо у хворих із прогресуючим ЦД2, монотерапія не забезпечує необхідного глікемічного контролю [12].

О. J. Phung і співавт. [13] здійснили систематичний огляд і метааналіз для оцінки ефекту ранньої комбінованої фармакотерапії в пацієнтів з діагностованим ЦД2 порівняно з монотерапією метформіном. Вони включили 15 рандомізованих клінічних досліджень за участю 6693 хворих, які оцінювали ефективність різних класів антидіабетичних засобів у поєднанні з метформіном. Зокрема, у п'яти дослідженнях оцінювались тіазолідиндіони, у чотирьох — стимулятори секреції інсуліну, у чотирьох — інгібітори дипептидилпептидази-4 і у двох — SGLT2. Результати свідчать про потенційну користь початкової комбінованої терапії стосовно показників глікемії порівняно з монотерапією метформіном.

Під нашим спостереженням перебували хворі на ЦД2 у стані декомпенсації (HbA1c понад $8,5$ %) на тлі попередньої монотерапії дапагліфлозином. Один з метааналізів усіх рандомізованих клінічних випробувань, які досліджували додавання SGLT2 до будь-якого типу цукрознижувальної терапії, починаючи від однієї дієти і закінчуючи інсулінотерапією [14], не показав суттєвої різниці в зниженні рівня HbA1c. Крім того, не було виявлено різниці в ризику смерті від усіх причин або гіпоглікемії при лікуванні інгібіторами SGLT2 [14].

Результати нещодавніх досліджень послаблюють глюкоцентричний погляд на надання допомоги хворим на ЦД2 з огляду на вплив SGLT2 на серцеву недостатність і захворювання нирок, який, імовірно, не залежить від їх впливу на глікемічний контроль [15].

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок пропонують використовувати комбінацію метформіну і SGLT2 на початковому етапі лікування. У той же час відсутня інформація для підтвердження гіпотези про те, що початкова комбінована терапія метформіном і SGLT2 є корисною для лікування ЦД2 з точки зору серцево-судинних або будь-яких інших результатів, як це відбулося, наприклад, з антигіпертензивною терапією.

Враховуючи визнану безпеку SGLT2 з точки зору частоти виникнення гіпоглікемічних станів, можна припустити, що глюкоцентричні й кардіоцентричні погляди на ЦД2 можуть бути узгоджені й об'єднані шляхом використання комбінованої терапії, зважаючи на різні етіопатологічні особливості захворювання із самого початку лікування.

Цей підхід виправданий з огляду на те, що, по-перше, ЦД2 є гетерогенним, багатофакторним захворюванням; по-друге, ранній та інтенсивний глікемічний контроль забезпечує довгострокові переваги в плані

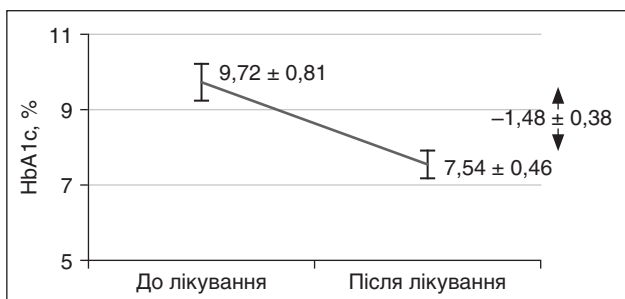


Рисунок 1. Динаміка рівня HbA1c через 3 місяці комбінованої терапії

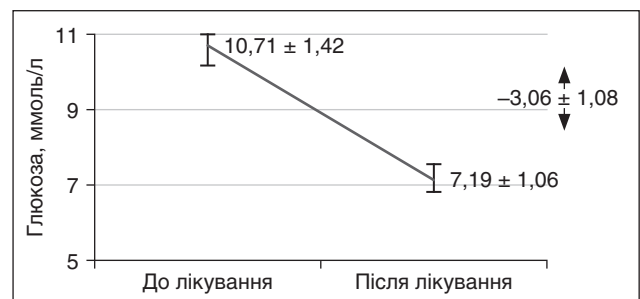


Рисунок 2. Динаміка рівня глюкози плазми натще через 3 місяці комбінованої терапії

профілактики серцево-судинних ускладнень; і по-тре-
те, SGLT2 також є кардіопротекторним у короткостро-
ковому періоді [16].

Висновки

Аналіз показників у 32 пацієнтів із ЦД 2-го типу, у яких визначався високий рівень HbA1c (понад 9 %) на тлі монотерапії дапагліфлозином, дозволив дійти висновку, що для досягнення цільових рівнів HbA1c необхідно інтенсифікувати терапію шляхом додаткового призначення комбінації метформіну й глімепіриду.

Середній рівень HbA1c у 32 хворих на ЦД2 стано-
вив $9,72 \pm 0,81$ %, а через 3 місяці після початку ком-
бінованого лікування рівень вірогідно знизився до
 $7,54 \pm 0,46$ % ($p < 0,05$). Середнє зниження HbA1c після
переведення на додаткову терапію метформіном з гліме-
піридом становило $-1,48 \pm 0,38$ %.

Середній показник ГПН становив $10,71 \pm$
 $\pm 1,42$ ммоль/л з вірогідним зниженням у середньо-
му до $7,19 \pm 1,06$ ммоль/л через 3 місяці на тлі ком-
бінованого лікування. Середнє зниження досягло
 $3,06 \pm 1,08$ ммоль/л, що у відносному вираженні стано-
вило $-31,4 \pm 8,7$ % від початкового значення.

Частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c $< 7,5$ %, становила через 3 місяці $34,5$ % ($p < 0,05$).

Глюкоцентричні й кардіоцентричні погляди на ЦД2 можуть бути узгоджені й об'єднані шляхом використан-
ня комбінованої терапії, зважаючи на різні етіопато-
логічні особливості захворювання із самого початку лікування.

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

Список літератури

1. Samson S.L., Vellanki P., Blonde L., Christofides E.A., Galindo R.J., Hirsch I.B. et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2023 Update. *Endocr. Pract.* 2023 May. 29(5): 305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001. PMID: 37150579.
2. Borse S.P., Chhipa A.S., Sharma V., Singh D.P., Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med. Princ. Pract.* 2021. 30(2): 109-121. doi: 10.1159/000511002. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32818934; PMCID: PMC8114074.
3. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., Gabbay R.A., Green J., Maruthur N.M. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022 Nov 1. 45(11): 2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.
4. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D. et al., on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1. 46 (Suppl. 1): S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009. PMID: 36507650; PMCID: PMC9810476.
5. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2019 Jul. 79(10): 1135-1146. doi: 10.1007/s40265-019-01148-3. Er-

ratum in: *Drugs.* 2019 Dec. 79(18). 2013. PMID: 31236801; PMCID: PMC6879440.

6. Bailey C.J., Morales Villegas E.C., Woo V., Tang W., Ptaszynska A., List J.F. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med.* 2015 Apr. 32(4): 531-41. doi: 10.1111/dme.12624. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25381876.

7. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z., Youssef D., Khunti K., Davies M.J. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2016 Aug. 18(8): 783-94. doi: 10.1111/dom.12670. Epub 2016 May 13. PMID: 27059700.

8. Olomu A., Kelly-Blake K., Hart-Davidson W., Gardiner J., Luo Z., Heisler M., Holmes-Rovner M. Improving diabetic patients' adherence to treatment and prevention of cardiovascular disease (Office Guidelines Applied to Practice-IMPACT Study) — a cluster randomized controlled effectiveness trial. *Trials.* 2022 Aug 15. 23(1): 659. doi: 10.1186/s13063-022-06581-6. PMID: 35971135; PMCID: PMC9376908.

9. Abdul-Ghani M., DeFronzo R.A. Personalized approach for type 2 diabetes pharmacotherapy: where are we and where do we need to be? *Expert Opin. Pharmacother.* 2021 Nov. 22(16): 2113-2125. doi: 10.1080/14656566.2021.1967319. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34435523.

10. Cai X., Gao X., Yang W., Han X., Ji L. Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy in Treatment-Naïve Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2018 Oct. 9(5): 1995-2014. doi: 10.1007/s13300-018-0493-2. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30155646; PMCID: PMC6167297.

11. Pittampalli S., Upadaya S., Mekala H.M., Lippmann S. Risks vs Benefits for SGLT2 Inhibitor Medications. *Fed. Pract.* 2018 Jul. 35(7): 45-48. PMID: 30766374; PMCID: PMC6368009.

12. Papaetis G.S. Empagliflozin therapy and insulin resistance-associated disorders: effects and promises beyond a diabetic state. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 2021 Apr 12. 6: e57-e78. doi: 10.5114/amsad.2021.105314. PMID: 34027215; PMCID: PMC8117073.

13. Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2014 May. 16(5): 410-7. doi: 10.1111/dom.12233. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24205921.

14. Cai X., Gao X., Yang W., Chen Y., Zhang S., Zhou L., Han X., Ji L. No disparity of the efficacy and all-cause mortality between Asian and non-Asian type 2 diabetes patients with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment: A meta-analysis. *J. Diabetes Investig.* 2018 Jul. 9(4): 850-861. doi: 10.1111/jdi.12760. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29029369; PMCID: PMC6031489.

15. Schnell O., Standl E., Catrinou D., Itzhak B., Lalic N., Rahelic D. et al. Report from the 4th Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019 Mar 11. 18(1): 30. doi: 10.1186/s12933-019-0822-4. PMID: 30857522; PMCID: PMC6410488.

16. Robles N.R., Alvarez A., Fici F. Combination therapy as a first step of treatment in diabetes: Changing the paradigm in KDIGO guidelines? *Eur. J. Intern. Med.* 2023 May. 111: 21-23. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.024. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36931973.

Отримано/Received 12.06.2023

Рецензовано/Revised 25.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 09.08.2023 ■

Information about author

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, head of the Department of prevention, treatment of diabetes and its complications, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; <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 for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Glucocentric and cardiocentric approaches to achieving type 2 diabetes compensation

Abstract. Background. Monotherapy for type 2 diabetes (T2DM) has been found to be effective only for a limited time. At the same time, the rationality of drug combinations remains an important component of successful management of T2DM. In this context, given the complex multifactorial pathogenesis of T2DM, it is optimal to influence various mechanisms of hyperglycemia. The purpose of the study is to determine the effectiveness and safety of additional administration of a combination of metformin and glimepiride in patients with type 2 diabetes with a glycated hemoglobin (HbA1c) level of 8.5–9.5 % who took dapagliflozin alone for at least three months. **Materials and methods.** Fourteen men (mean age 57.9 ± 8.4 years) and 18 women (mean age 58.2 ± 9.3 years) with T2DM were included in the study. The average duration of T2DM was 9.7 ± 4.2 years. The patients were in a state of decompensation of T2DM (HbA1c over 8.5 %) against the background of dapagliflozin monotherapy in the maximum dose for at least three previous months. In addition to dapagliflozin (10 mg/day), patients were prescribed a combination of metformin and glimepiride (Duglimax tablets, 500 mg/2 mg once a day) for three months. **Results.** The average level of HbA1c in 32 patients with T2DM was 9.72 ± 0.81 %, fasting plasma glucose was 10.71 ± 1.42 mmol/l. Three months after the start of a combined treatment, the HbA1c

level decreased significantly to 7.54 ± 0.46 % ($p < 0.05$). The average reduction in HbA1c after switching to additional metformin therapy with glimepiride was 1.48 ± 0.38 %. The proportion of patients who achieved HbA1c < 7.5 % was 34.5 % after 3 months ($p < 0.05$). The effectiveness of the additional administration of metformin and glimepiride is also confirmed by the high percentage of patients (12.5 %) who achieved HbA1c < 7.0 % ($p < 0.05$). The level of fasting plasma glucose decreased to an average of 7.19 ± 1.06 mmol/l after 3 months. The average decrease reached 3.06 ± 1.08 mmol/l, which in relative terms was 31.4 ± 8.7 % of baseline. No cases of hypoglycemia or other adverse events were registered during the entire study period. **Conclusion.** The analysis of indicators in 32 patients with type 2 diabetes who had a high level of HbA1c (over 9 %) against the background of dapagliflozin monotherapy allowed us to conclude that it is necessary to intensify the therapy by additionally prescribing a combination of metformin and glimepiride for achieving the target levels of HbA1c. Glucocentric and cardiocentric views on T2DM can be reconciled and integrated by using a combination therapy to address the different etiopathological features of the disease from the very beginning of treatment.

Keywords: type 2 diabetes; treatment; metformin; glimepiride; dapagliflozin

УДК 616.441-092

Булдигіна Ю.В., Пушкарьов В.М.

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

Можливості використання фітотерапевтичних препаратів у лікуванні тиреопатій

Резюме. На відміну від синтетичних фармацевтичних препаратів, заснованих на одній хімічній речовині, багато фітопрепаратів виявляють свою сприятливу дію через адитивну або синергетичну дію кількох хімічних сполук, що впливають на одну або декілька цільових ділянок, пов'язаних з фізіологічним процесом. У цьому процесі значну роль відіграє саме синергізм біоактивних сполук. Одержані дані свідчать про те, що *Potentilla alba* L. (PA) є багатим джерелом поліфенолів із широким спектром дії. Дослідження на людях підтверджують етномедичне використання PA як монотерапії або як складової комплексної терапії різних уражень щитоподібної залози. *Rhodiola rosea* L. (RR) добре зарекомендувала себе в традиційній медичній системі країн Європи та Азії як засіб для покращення розумової та фізичної працездатності, зменшення симптомів втоми й депресії, посилення продуктивності праці, а також антиоксидантної і протизапальної дії. Вчені виявили, що ефективні лікарські інгредієнти з RR — це переважно феніл-алкілглікозиди — салідрозид, тирозол і полісахариди. Сучасні дослідження чітко визначили RR як фітолікарську рослину з адаптогенною дією, яка здатна підвищувати неспецифічну стійкість організму до фізичних і психічних стресів і нормалізувати його функції. Доклінічні й клінічні дослідження її стимулюючих і протистресових властивостей підтвердили безсумнівну ефективність використання RR для усунення всіх вищезгаданих станів і розладів. Як природний препарат, RR характеризується незначною токсичністю і побічними ефектами. Байкалейн є одним із найпотужніших антиоксидантів, що містяться в *Scutellaria baicalensis*, зі значною протизапальною дією. Підтверджується і його високий протираковий потенціал. Крім того, було продемонстровано, що байкалейн є корисним при лікуванні метаболічних захворювань, наприклад діабету, запальних захворювань кишечника, гепатиту, аутоімунного енцефаломієліту, захворювань нирок, ревматоїдного артриту, серцево-судинних і респіраторних захворювань, включно з алергічними й астматичними. Є докази того, що байкалейн може допомогти в лікуванні розладів нервової системи, включно з неврологічними захворюваннями, запобігаючи деструктивним змінам нейронів, викликаним окисним стресом.

Ключові слова: щитоподібна залоза; поліфеноли; адаптогени; *Potentilla alba* L.; *Rhodiola rosea* L.; *Scutellaria baicalensis* Georgi

Екстракти *Potentilla alba*

Препарати рослинного походження і дієтичні добавки поступово стають альтернативою в усуненні проблем зі здоров'ям і мають велику кількість прихильників серед пацієнтів, головним чином через меншу кількість побічних ефектів порівняно з класичною терапією.

Potentilla alba L. (*Rosaceae*, перстач) має давні традиції терапевтичного використання в Європі, особливо у східній частині континенту. Ця багаторічна трав'я-

ниста рослина походить із Центральної, Південної та Східної частин Європи й інтродукована у США і Великій Британії [1–4]. *Potentilla alba* L. належить до роду *Potentilla*, родини *Rosaceae*, куди входить приблизно 500 видів. В основному використовується кореневище цієї рослини — окремо або в складі комплексної терапії захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

Potentilla alba (PA) — цінна лікарська рослина, яка отримала високу оцінку ще до першої появи відомо-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Пушкарьов Володимир Михайлович, доктор біологічних наук, провідний 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; контактний телефон: +380442541240

For correspondence: Volodymyr Pushkarev, Doctor of Biology, chief researcher of Department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com, phone: +380442541240

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

стей про неї в книгах. Фармакологічні властивості видів РА пов'язані зі складом вторинних метаболітів, які включають переважну присутність поліфенолів, таких як гідролізовані й конденсовані дубильні речовини, флавоноїди й фенольна кислота, а також тритерпеноїди. Ці речовини мають антиоксидантні, мембраностабілізуючі, адаптогенні, протизапальні, канцеростатичні й антимікробні властивості [3, 5]. Відомо, що поліфеноли є одними з основних вторинних метаболітів, які відповідають за фармакологічну активність рослинних препаратів. До основної групи поліфенолів належать флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, гідролізовані й конденсовані дубильні речовини, лігнани й стильбени [6, 7].

Отже, досліджені медичні ефекти екстракту РА мають загальнозмощуючу, адаптогенну, кровоспинну, протизапальну, бактерицидну, протипухлинну, мембраностабілізуючу, детоксикаційну, тиреопротективну дію і впливають на агрегацію тромбоцитів. Також рослина активно накопичує у фізіологічних дозах йод, цинк, селен, магній, калій, кальцій, фосфор, залізо, марганець, які є молекулярними синергістами йоду [8].

Хімічний склад екстрактів *Potentilla alba*

До складу екстрактів коріння *P. alba* входять такі сполуки:

1. Флавоноїдні аглікони: апігенін, ціанідин, ізорамнетин, кемпферол, кверцетин, О-глікозиди флавоноїдів (астрагалін, авікулярин, цинарозид, гесперидин, ізокверцитрин, ізорамнетин, юглаїн, рутин, трицин, тилірозид, трифолін та ін.).

2. Органічні й фенолкарбонові кислоти: аскорбінова кислота, кофейнова кислота, хлорогенова кислота, криптохлорогенова кислота, неохлорогенова кислота, корична кислота, п-кумарова кислота, п-кумаройлвінна кислота (2 ізомери), ферулова кислота, 3-О-ферулоїлхінова кислота, галова кислота, яблучна кислота, щавлева кислота.

3. Конденсовані дубильні речовини (проантоціанідини) і їх прекурсорі: (–)-епікатехін, (+)-катехін, (+)-катехін моноглюкозид, (+)-катехін 7-О-β-D-глюкопіранозид, епігалокатехін-галат, проціанідин В1, В2, проціанідин С1, тример, тетрамер і пентамер проціанідину типу В, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер проціанідину типу А.

4. Дубильні речовини (таніни), що гідролізуються, і споріднені сполуки: елагова кислота, моноглюкозид галової кислоти.

5. Тритерпени: торментова кислота, кумарини, дигідрокумарин та ін.

6. Жирні кислоти: пальмінова, стеаринова, лінолева, ліноленова кислоти та ін.; амінокислоти; поліпреноли з 19–45 одиницями; полісахариди; ситостерин і даукостерин; мікро- і макроелементи, магній, кальцій, калій, залізо, марганець, фосфор, йод та ін. [1].

Фармакологічний профіль

Антиоксидантна активність. Велика кількість поліфенолів, таких як флавоноїди та проціанідини, забезпечують захисну дію проти окисного пошкодження [9]. Антиоксидантна здатність флавоноїдів пов'язана з наявністю струк-

турних особливостей, які дозволяють їм хелатувати іони перехідних металів, таких як Fe^{2+} , Cu^{2+} або Zn^{2+} ; транспортувати електрони; поглинати активні форми кисню (ROS), такі як супероксидний аніон, синглетний кисень і ліпідні пероксильні радикали; стабілізувати вільні ROS шляхом гідрування або утворення комплексів [8].

Антимікробна активність. У кількох випадках повідомляли про протимікробну дію екстрактів коренів. Автори досліджували антимікробний потенціал екстрактів проти вибраних штамів бактерій і грибків — *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 8739 і *Candida albicans* ATCC 10231. Екстракти з кореня РА показали більшу антибактеріальну й протигрибкову дію проти штамів *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923 і *C. albicans* ЕМТК, *Proteus vulgaris* і *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Протипухлинна активність. Пацієнти зі злоякісними пухлинами стикаються з різними проблемами, пов'язаними з хіміотерапією і зниженням якості життя. Тому важливим завданням науковців є дослідження й розробка безпечніших і ефективніших засобів для підвищення виживаності й комфорту пацієнтів. Нещодавно оцінили цитотоксичну дію екстрактів РА проти НТ-29 раку товстої кишки людини порівняно з лінією епітеліальних клітин цього ж походження. Показано, що досліджувані зразки впливали на цілісність клітинних мембран пухлини і зменшували проліферацію пухлинних клітин. Зокрема, екстракти, багаті кофеейлініними кислотами, продемонстрували найвищу протипухлинну активність завдяки своїй здатності модулювати клітинний цикл і посилювати апоптоз [9].

Дослідження також показали, що деякі флавоноїди можуть бути корисними при раку ШЗ, зменшуючи проліферацію і збільшуючи загибель пухлинних клітин, окрім підвищення рівня мРНК NIS і поглинання йодиду. Останні дані показують, що флавоноїди апігенін і рутин здатні посилювати функцію та експресію NIS *in vivo*, що є корисним для лікування раку ШЗ [10].

Біологічно активні компоненти, які містяться в РА (сапоніни, флавоноїди), пригнічують проліферативні процеси в тиреоїдній тканині, що пояснює ефективність їх застосування за наявності гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ШЗ та інших тканинах. Катехін РА дозозалежно гальмує ріст й патологічну трансформацію клітин карциноми ШЗ за рахунок регулювання сигнальних шляхів АКТ і ERK1/2, а також знижує активність матриксної металопротеїнази-9. При цьому катехін ініціює апоптоз трансформованих тиреоїдних клітин за рахунок регулювання шляхів виживання EGFR/ERK, цикліну В1/CDK1 і підвищення рівнів каспази-3 [6].

Протизапальна активність. Існує декілька запропонованих механізмів дії, які пояснюють протизапальну активність флавоноїдів, що включають антиоксидантну активність і захоплення радикалів; модуляцію активності пов'язаних із запаленням клітин — тучних клітин, макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів; регуляцію ферментів, які беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти — фосфоліпази А2, циклооксигеназ, ліпоксигеназ і синтази оксиду азоту; модуляцію продукції інших прозапальних молекул і регуляцію експресії прозапальних генів [8].

Існують докази, що запалення відіграє суттєву роль у злоякісних процесах: хронічне запалення сприяє розвитку раку, імунні запальні клітини й медіатори запалення зустрічаються в ракових пухлинах, видалення медіаторів запалення гальмує розвиток експериментальних ракових захворювань, а тривале застосування нестероїдних протизапальних засобів, таких як аспірин, знижує ризик деяких пухлин [14]. Отже, сполуки з протизапальними властивостями, такі як флавоноїди, можуть бути корисними для профілактики й лікування злоякісних пухлин.

Дисфункція щитоподібної залози

Щитоподібна залоза є важливою частиною ендокринної системи людини і бере безпосередню участь у рості й правильному розвитку організму, а також адаптації до мінливих факторів зовнішнього середовища. До складу двох гормонів щитоподібної залози, трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4), які відповідають за регуляцію клітинного метаболізму, входить йод. Їх вузький діапазон сироваткових концентрацій контролюється тиреотропін-релізінг-гормоном, що виділяється з гіпоталамуса, а потім тиреотропним гормоном (TSH) передньої частки гіпофіза [15].

Захворювання ЩЗ можна класифікувати за характеристиками її тканини та функції, включно з еутиреозом, гіпертиреозом, гіпотиреозом і аномальними параметрами ЩЗ без її захворювань [16]. Значна частка захворювань ЩЗ пов'язана з недостатнім надходженням йоду з раціону, оскільки приблизно одна третина населення світу проживає в районах з дефіцитом йоду, що призводить до когнітивних розладів у дітей і, в подальшому, до зниження інтелектуального потенціалу населення йододefіцитних територій. Тому зараз визначили роль адекватного споживання й рекомендовану дієтичну норму для йоду як 150 мкг/день для дорослих [17].

Незважаючи на значні успіхи в лікуванні захворювань ЩЗ, використання фітопрепаратів має велику кількість прихильників серед пацієнтів, які використовують лікарські трави й препарати на основі трав як альтернативу або додаткове лікування різних захворювань і станів, включно з дисфункцією ЩЗ [4]. Фітопрепарати можна розглядати як додаткову частину комплексної терапії при різних захворюваннях ЩЗ. Доведено, що екстракти, приготовані з коренів РА, мають тиреотропні властивості й використовуються для лікування хворих як на гіпо-, так і на гіпертиреоз. Можливий механізм їх дії може бути складним і включати такі процеси, як зменшення продукції TSH і пригнічення його зв'язування з фолікулами щитоподібної залози, зниження периферичного дейодування T_4 та інгібування зв'язування антитіл, що утворюються при хворобі Грейвса, з тканиною ЩЗ [19].

Тиреотропна активність екстрактів коріння й кореневища РА. Дослідження in vivo. Нещодавно були наведені дані щодо впливу бальзаму, який містить екстракт кореня РА з йодом, широким спектром флавоноїдів, вітамінів, мікроелементів, на стан адренергічної іннервації, кровоносних судин, лімфатичних вузлів і лімфатичних судин ЩЗ на моделі гіпотиреозу в щурів. Використовувався метод флуоресцентної мікроскопії для

візуалізації катехоламінів і спостереження за змінами в тканині ЩЗ. Цей аналіз показав, що досліджувана суміш позитивно впливає на відновлення контурів нервів і підвищує концентрацію катехоламінів у тканині ЩЗ і навколишніх лімфатичних судинах і вузлах. Флавоноїди кореня РА, що є активним компонентом бальзаму, мають поліфункціональну дію на органи й системи організму і, ймовірно, впливають на секрецію катехоламінів. Мікроелементи і вітаміни також життєво необхідні й беруть участь у фізіологічних процесах, вони також сприяли відновленню нервової регуляції. Під час корекції реорганізація шийної лімфатичної судини і вузла була більш вираженою, ніж у ЩЗ, що свідчило про активну роль лімфатичного вузла в дренажній і детоксикаційній функції лімфатичного відділу ЩЗ, яка може посилюватися після введення коригуючих речовин. Застосування біоактивної композиції привело до відновлення структурної організації як нервових сплетень ЩЗ, так і регіонарних лімфатичних судин і лімфатичних вузлів, що, у свою чергу, відновило нервову регуляцію та функціональну активність цих структур [21].

Тетрахлорметановий екстракт, багатий на тритерпени з цілих кореневих сегментів РА, трансформованих *Agrobacterium rhizogenes*, продемонстрував зниження рівня тироксину в щитоподібній залозі щурів, таким чином захищаючи залозу від пошкодження, викликаного γ -променями. Також екстракт, приготований з кореня РА, був протестований на щурах з експериментальним гіпотиреозом. Застосування екстракту підвищувало рівень тиреоїдних гормонів (T_3 і T_4 на 34 і 30 % відповідно) [22].

Тиреотропна активність екстрактів коріння та кореневища РА. Дослідження на людях. Захворювання ЩЗ є дуже поширеними серед мешканців усіх країн, а їх кількість постійно продовжує зростати. У цьому винна не тільки генетична схильність, але й чинники зовнішнього середовища, особливо йодний дефіцит [6]. Народна медицина традиційно використовувала рослинні засоби в ті часи, коли не було очищених препаратів, що мали багатогранні тиреоїдні ефекти. До таких засобів належать перш за все корені РА, які містять не лише мікроелементи, але й велику кількість біологічно активних компонентів — поліфенолів, альбінін та інші речовини, встановлено присутність сапонінів, флавоноїдів (рутин, кверцетин, лютеолін, апігенін, кофеїнова, хлорогенова й ферулова кислоти), танінів, більшість з яких мають значні антиоксидантні властивості, що сприяють зниженню рівнів пероксид-радикалів, гідроксильних радикалів і деградації фосфоліпідів, а також демонструють антимуутагенні, протизапальні й імуномодулюючі властивості [6, 8].

Коріння РА зараз використовуються в народній медицині по всій Східній Європі як окремо, так і в складі комплексної терапії при ураженнях ЩЗ [5].

Механізм дії найважливіших флавоноїдів РА

Флавоноїди — це поліфенольні сполуки, значно поширені в рослинному світі. Як безпечні й ефективні препарати, що інгібують одночасно багато ланок запалення в організмі, увагу дослідників привертають біофлавоноїди — речовини рослинного походження. Цей

клас сполук включає низку сімейств, які поділяються на флаволи, флавоноли, флаванони, ізофлаволи, флаваноли, антоціанідини, лейкоантоціанідини, халкони. Природні флаволи з вільними гідроксильними групами, приєднаними до ароматичного А-кільця, належать до групи рослинних поліфенолів, які зазвичай зустрічаються в природі. Вони містяться у фруктах, овочах і травах і є частиною нашого щоденного раціону [10].

Кверцетин. Кверцетин є найбільш поширеним харчовим флавоноїдом у фруктах і овочах з високою біодоступністю [8]. Кілька досліджень показали, що кверцетин та інші флавоноїди мають багато терапевтичних властивостей. Крім того, кверцетин використовується для лікування і профілактики кількох запальних захворювань у людини [23]. Він характеризується протівірусними, антиоксидантними, протиалергічними властивостями та іншими різноманітними фармакологічними ефектами [24]. Кверцетин доступний у вигляді дієтичних добавок, які базуються на його антиоксидантних, антипроліферативних і протизапальних властивостях [23].

Рутин. Рутин посилює експресію генів SLC5A5 і TSHR і збільшує поглинання йодиду щитоподібної залозою, що свідчить про можливість використання рутину як допоміжного засобу в терапії радіоактивним йодом. Ці дані нещодавно підтвердили *in vitro*, використовуючи клітини PCCL3 ЩЗ шурів, також було показано, що рутин стимулює локалізацію NIS на клітинній мембрані [28].

Також лікування рутином захищає клітини від окисного стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму (ER), запалення, апоптозу й автофагії [29]. Показано антиоксидантний і протизапальний ефект рутину, що досягається шляхом посилення активності антиоксидантних ферментів, таких як GST, GGT, CAT, GPx, супероксиддисмутаза (SOD) і GR, активації шляху Nrf2/NO-1, підвищення вмісту GSH і зниження MDA. Протизапальну дію рутину опосередковує інгібування IL-1 β , IL-6, TGF- β 1, COX-2, iNOS, TLR4 і XO, а антиапоптотична дія відбувається шляхом інгібування вільних радикалів, каспаз-3/-7/-9, HSP70, HMGB1 і p53, а також підвищення рівня антиапоптотичного білка Bcl-2. Рутин має потенційну терапевтичну ефективність проти кількох токсикантів, а його корисні ефекти, швидше за все, опосередковані його антиоксидантними, протизапальними і/або антиапоптотичними властивостями [30].

Нарингенін, гесперетин і гесперидин. SIRT1 (Silent information regulator 1 — сиртуїн 1), висококонсервативна NAD⁺-залежна деацетилаза, є клітинним регулятором, який розглядається як датчик клітинної енергії та метаболізму. Накопичені дані свідчать про те, що SIRT1 бере участь у розвитку ендокринних і метаболічних захворювань [31]. Було встановлено, що флавоноїди підвищували рівень експресії SIRT1 і впливали на рівень Nrf2: нарингенін підвищував експресію білка Nrf2 і SOD2 і знижував експресію SOD1, тоді як гесперетин знижував експресію SOD1 і Nrf2. Загалом ці результати свідчать про те, що флаванони сприяють відновленню порушеної функції ЩЗ у літніх шурів [32].

Результати досліджень показали, що флавоноїд гесперидин значною мірою модулював розвиток гіпер-

тиреозу, про що свідчить значне зниження рівнів T4, FT4, T3, FT3, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6 та IL-10 з незначним підвищенням TSH і значним зростанням рівня CD4⁺. Також спостерігалось значне покращення окисного статусу — рівні SOD, GPx, CAT і GSH у сироватці різко підвищилися, що асоціюється зі значним падінням рівнів MDA і NO. Підсумовуючи, можна вказати на те, що гесперидин має антигіпертиреозну й антиоксидантну активність, а також регулює імунне запалення, що підтверджується покращенням фізіоархітектури ЩЗ, зменшенням запалення і пригніченням окисного стресу. Цей ефект може бути реалізований через імунні, запальні, апоптотичні та антиоксидантні модулюючі шляхи [33].

У підсумку результати досліджень показали, що добавки нарингеніну підвищують секрецію TSH шляхом регуляції експресії гена *SIRT1*, покращують синтетичну і секреторну здатність ЩЗ і здійснюють позитивний вплив на систему антиоксидантного захисту ЩЗ. Добавки гесперетину показали таку саму схему дії, особливо щодо експресії гена *SIRT1* у тиреотрофах гіпофіза, однак з більш м'яким ефектом порівняно з нарингеніном. Ці результати дають детальне уявлення про корисні ефекти поживних доз агліконів на вісь «гіпофіз — щитоподібна залоза».

Нарингенін і нарингін сприяють поглинанню ROS і вільних радикалів, що утворюються при дихальній активності мітохондрій. Вони також пригнічують дію запальних цитокінів і послаблюють запалення через інгібування NF- κ B і регуляцію адгезії лейкоцитів, а також запобігають утворенню токсичного пероксинітриду з NO. Вони діють через шлях AMPK/SIRT1, знижуючи рівень ROS і підвищуючи біодоступність NO, а також знижуючи активність PKC і експресію p65-NF- κ B [34].

Лютеолін, кемпферол та ін. Ефекти флавоноїду лютеоліну перевіряли на експериментальній мишачій моделі автоімунного тиреоїдиту. Встановлено, що лікування лютеоліном зменшує лімфоцитарну інфільтрацію ЩЗ і дегенерацію її фолікулів, а також зменшує фосфорилування STAT3 — свідчення того, що лютеолін можна використовувати як протизапальну природну сполуку для раннього лікування тиреоїдиту Хашимото. Крім того, було показано, що деякі фітостероли, ізофлаволи й аскорбінова кислота підвищують рівень ТГ у сироватці крові на різних моделях шурів [35]. Також було показано, що деякі флавоноїди з групи флавонолів підвищують активність дейодинази 2-го типу, причому найбільшу стимулюючу дію має кемпферол, який удесятеро збільшує ферментативну активність [10].

Окрім позитивного впливу флавоноїдів на здоров'я, у літературі є кілька застережливих повідомлень, які викликають занепокоєння щодо можливих побічних ефектів надмірного споживання деяких флавоноїдів [23].

На основі цих звітів було проведено кілька клінічних випробувань для оцінки валідності й клінічної ефективності екстрактів кореневища РА.

В Україні є рослинний препарат кореню РА Альба[®], який містить екстракт із стандартизованою кількістю біологічно активних речовин (кверцетин, низка біофлавоноїдів/поліфенолів, йод та інші), тропних до клітин ЩЗ.

Завдяки такому складу цей лікарський засіб дозволяє отримати бажані клінічні ефекти в лікуванні спектра тиреоїдних захворювань, таких як вузловий (багатовузловий) і дифузний зоб, гіпертиреоз і гіпотиреоз, а також може бути застосований у їх профілактиці.

У 2012 році було проведено три незалежні клінічні дослідження цього препарату. Під час першого випробування 55 пацієнтів з діагностованим гіпертиреозом, хронічним тиреоїдитом і дифузним нетоксичним зобом протягом 6 місяців отримували препарат *P.alba*, що містить 300 мг екстракту, двічі на день. Було виявлено, що це лікування зменшувало розмір ЩЗ і нормалізувало її функцію, знижувало рівень сироваткових антитіл проти рецептора тиреотропного гормону (АВ-гТSH) і скорочувало час, необхідний для стабілізації рівня ТSH у сироватці [36]. Друге дослідження включало 77 пацієнтів зі змішаним дифузним і доброякісним зобом, розділених на контрольну групу і групу лікування травами. Пацієнти контрольної групи отримували левотироксин або тиреостатичну терапію, а інша група також отримувала капсули, що містили 300 мг сухого екстракту кореневища РА, двічі на день, протягом 2 місяців поспіль. Порівняно з контрольною терапією екстракт значно зменшував соматичні симптоми гіпо- і гіпертиреозу. Також спостерігалися значні зміни в об'ємі вузлів [7]. В іншому дослідженні клінічна ефективність екстракту кореневища РА (300 мг, 2 капсули на день), доданого до основного лікування, була оцінена відповідно до міжнародних рекомендацій у 46 пацієнтів з дифузним токсичним зобом. Тримісячне лікування покращувало структуру щитоподібної залози, значно підвищувало рівень тиреотропного гормону і знижувало кількість АВ-гТSH і вільного Т4. Отже, включення в процес лікування препарату РА (Альба®) дає можливість досягнути більш швидкого клінічного ефекту. Автор пояснює одержані результати зниженням перекисного окиснення і стабілізацією мембран тиреоцитів за рахунок антиоксидантних властивостей РА. Подальше багаточентрове клінічне дослідження, проведене в Україні, яке включало 1107 пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, вузловим зобом або дифузним нетоксичним зобом, оцінювало вплив екстракту кореневища РА на об'єм щитоподібної залози. Проводили монотерапію сухим екстрактом кореневища протягом 6 місяців. У пацієнтів з усіма дослідженими порушеннями препарат зменшив об'єм ЩЗ мінімум на 15 %. Ефект був більш вираженим при більшому початковому об'ємі залози [37]. Крім того, пероральне застосування екстракту сухого кореневища РА педіатричним пацієнтам призвело до зменшення розміру ЩЗ і нормалізації її функції. В іншому клінічному дослідженні ефективність екстракту РА (коріння та кореневища) досліджували в 100 пацієнтів із субклінічним автоімунним тиреоїдитом, тобто 74 пацієнти мали субклінічний гіпотиреоз, що характеризується підвищеним рівнем ТSH при нормальному рівні вільного тироксину, а 26 пацієнтів мали субклінічний гіпертиреоз, що характеризується низьким або невизначеним рівнем ТSH при нормальному рівні вільного тироксину в сироватці крові. Усі пацієнти отримували по 300 мг екстракту двічі на день протягом 6 місяців. Наприкінці дослідження відбулася нормалізація рівня ТSH як у 1-й, так і в 2-й групі, що

супроводжувалося покращенням загального самопочуття. В обох досліджуваних групах спостерігалось вірогідне зменшення об'єму ЩЗ і поліпшення морфологічної структури тиреоїдної тканини [38].

Отже, в усіх дослідженнях отримані майже однакові результати: зменшення об'єму ЩЗ і розмірів вузлів, покращення функціонального стану ЩЗ при гіпотиреозі й гіпертиреозі, скорочення термінів лікування до досягнення мети. Ефективність застосування стандартизованого екстракту кореня РА при порушеннях стану ЩЗ, за даними експериментальних робіт, переважно пояснюється стабілізуючим впливом компонентів на мембрани тиреоцитів [6].

Додавання стандартизованого екстракту кореня РА до основної довготривалої терапії призводить до посилення ефективності лікування й швидшого досягнення бажаних результатів, що доведено в Національному дослідженні препарату Альба® (близько півтори тисячі пацієнтів), декількох клінічних дослідженнях у відомих наукових центрах України і експериментальних роботах [7, 36, 37].

З урахуванням основних терапевтичних ефектів РА та успішного досвіду її використання препарат Альба® може застосовуватись як для профілактики йодного дефіциту, так і в комплексному лікуванні ендемічного зоба, вузлового і багатовузлового нетоксичного зоба.

Екстракти родіоли рожевої

Екстракт коренів і кореневищ родіоли рожевої (*Rhodiola rosea L. (RR)*) є основним адаптогеном, який діє на підвищення стійкості організму до стресу, виснаження і втоми. Широкий спектр доклінічних досліджень *in vivo* та *ex vivo*, проведених на клітинних лініях і моделях тварин, з'ясував кілька біохімічних і фармакологічних ефектів RR щодо зниження стресу [41].

Rhodiola rosea L. має довгу історію використання в традиційній медицині для стимуляції нервової системи, лікування спричиненої стресом втоми та депресії, підвищення фізичної працездатності й продуктивності праці, а також лікування шлунково-кишкових захворювань та імпотенції. Більшість проведених досліджень пов'язані з вивченням ефективності RR щодо когнітивних функцій і розумової діяльності, включно з різними симптомами життєвого стресу, втоми й виснаження. Сприятливий вплив цієї лікарської рослини на підвищення фізичної працездатності також було оцінено щодо професійних спортсменів і нетренованих осіб. Більше того, незважаючи на те, що більшість доказів отримано з доклінічних випробувань, кілька клінічних досліджень додатково продемонстрували відновлюючий вплив RR на серцево-судинну систему й репродуктивну систему шляхом усунення неспецифічного стресового пошкодження і відновлення або лікування порушених фізіологічних процесів і дисфункцій. Загалом одержані результати забезпечують обнадійливу основу для клінічної ефективності препаратів RR в управлінні різними аспектами станів, спричинених стресом [42].

Родіола рожева (*Rhodiola rosea L.*) належить до рослин сімейства товстянкових (*Crassulaceae*). Трав'яниста багаторічна рослина з жовтими квітками в природі росте на

великих висотах у сухому піщаному ґрунті, на морських скелях і в ущелинах гірських скель арктичних регіонів Європи та Азії, а також у східних прибережних районах Північної Америки. RR з'явилася як цінна лікарська рослина в традиційній і народній медицині низки країн Європи та Азії [43, 44]. Тривале медичне використання RR стимулювало широкі сучасні наукові дослідження, що призвели до ідентифікації RR як адаптогену, який неспецифічно підвищує резистентність організму, не порушує нормальні біологічні параметри і має нормалізуючий вплив на фізіологію. Термін «адаптоген» визначали як агент, який дозволяє організму протидіяти несприятливим фізичним, хімічним або біологічним стресорам шляхом формування неспецифічної резистентності. Для успішної боротьби зі стресом і стресовими ситуаціями необхідна адаптація — здатність організму протистояти стресору, реагуючи на це зниженням або відсутністю характерних порушень гомеостазу. Рослинні адаптогени мають здатність керувати фізіологічними процесами, започатковуючи загальний процес адаптації, щоб впоратися зі стресовою ситуацією більш ресурсним способом [42, 45].

На підставі тривалого використання в традиційній медицині та численних наукових досліджень у 2011 році Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило традиційне використання RR як адаптогена для тимчасового полегшення симптомів, пов'язаних зі стресом, таких як втома, виснаження і загальне відчуття слабкості [45]. У даний час наукові й клінічні дослідження, які проводяться в багатьох країнах, значною мірою підтвердили, що RR є ефективним психостимулятором, загальнозміцнюючим і антистресовим засобом. Це було успішно підтверджено в дослідженнях, пов'язаних з депресією та тривогою, стресом, втомою, серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), фізичною силою і витривалістю, імпотенцією, висотною хворобою та розладами нервової системи [42].

Фітохімічний склад *R. rosea* L.

Дослідження хімічного складу кореневищ RR виявили щонайменше 140 виділених сполук [43], які належать до кількох різних груп фітохімічних речовин. Фенілпропаноїди — розавін, розин, розарин; похідні фенілетаноїдів — салідрозид, *p*-тирозол; флавоноїди — родіолін, родіонідин, родіонін, родіозин, родалідин, трицин; похідні монотерпену — розиридол, розиридин, родіолозиди А-Е; тритерпени — даукостерин, бета-ситостерин; кетони — кверцетин, кемпферол, антоціан, ізокверцитрин, рутин, флавоноїдний глікозид, глікозид коричневого спирту; кумарини — кумарин, 7-гідроксикумарин; фенольні органічні кислоти — галова кислота, хлорогенова кислота, гідроксикорична кислота, міристинова кислота, урсолова кислота, масляна кислота; полісахариди — арабіноза, глюкоза, маноза, галактоза, рамноза; амінокислоти — треонін, валін, лейцин, ізолейцин, лізин, триптофан, фенілаланін, гліцин, гістидин, метіонін, тирозин, цистеїн, аспарагінова кислота, валін, пролін, серин, глутамінова кислота, аргінін; вітаміни — А, С, D, Е, В; неорганічні елементи — К, Na, Mg, Ba, Al, Ca, Cu, Fe, Zn, Sn, Mo, Mn, Cr, P, Ni, V; інше — крохмаль, білок, жир, дубильні речовини [42, 43, 46].

Фармакологічні ефекти

Нейропротекторні ефекти. Астенія і стійкість. Найяскравішим показанням до застосування екстрактів RR є лікування астеничних станів, серед яких: зниження працездатності внаслідок фізичного або розумового напруження, розумова й фізична втома, порушення сну, поганий апетит, дратівливість, гіпертонія, головні болі тощо [43, 44]. Подвійна дія рослини на когнітивну стимуляцію та емоційне заспокоєння створює переваги як для негайної когнітивної діяльності, так і для пам'яті, а також для тривалого збереження функцій мозку [45]. Низка клінічних випробувань підтвердили ці ефекти. Так, досліджували вплив тривалого прийому стандартизованого екстракту кореневища RR на аспекти розумової працездатності та втоми в здорових осіб. Загальну розумову працездатність вимірювали шляхом розрахунку індексу втоми, який відображав результати складних перцептивних і когнітивних церебральних функцій, таких як асоціативне мислення, увага, швидкість візуального і слухового сприйняття та короточасна пам'ять. У групі лікування RR спостерігалось статистично значуще покращення індексу втоми [47]. Усі вимірювання показали значне, послідовне і стійке поліпшення симптомів стресу, втоми, якості життя, настрою, концентрації, функціональних порушень і загальний терапевтичний ефект. У двох окремих дослідженнях вивчали вплив RR на студентів під час іспитів. Студенти, які отримували RR, продемонстрували значне поліпшення фізичної форми, нервово-моторних функцій, розумової діяльності та загального самопочуття. У групі лікування також продемонстровано статистично значуще зниження розумової втоми, включаючи покращення режиму сну та зменшення потреби в сні, більшу стабільність настрою та більшу мотивацію до навчання. Було показано, що RR покращує всі аспекти хронічної втоми та симптомів, пов'язаних з виснаженням. Вивчаючи ці ефекти RR, провели дослідження з пацієнтами із симптомами вигорання (виснаження, депресія, безсоння, втома або зниження працездатності). Повідомлялося про значне полегшення цих симптомів після застосування RR протягом 8 тижнів, а також про дуже хорошу переносимість препарату. Подібні позитивні результати прийому RR були одержані в численних дослідженнях [42]. Здатність RR підвищувати неспецифічну резистентність і проявляти нейропротекторні властивості пояснюється її впливом на рівні та активність кількох компонентів стрес-залежної системи, включно з моноамінними нейромедіаторами, такими як серотонін і катехоламін, і опіоїдними пептидами, такими як β-ендорфіни. Було виявлено, що введення RR стимулює в ЦНС рецептори норадреналіну, серотоніну, дофаміну й ацетилхоліну [48].

Тривога і депресія. Одержані обнадійливі результати щодо використання рослинних препаратів RR для лікування легкої та помірної депресії та генералізованої тривоги. Як згадувалося раніше, RR використовується в традиційній медицині для полегшення симптомів повсякденних стресових факторів, включно з тривогою, стресом, втомою і депресією [43]. Перешкоджаючи фізіологічній реакції на стрес, RR може пом'якшувати тривогу й покращувати настрій.

Молекулярні механізми, задіяні в антидепресивних ефектах екстрактів RR, були вивчені в численних доклінічних дослідженнях [41, 48, 49]. У всебічному огляді [49] повідомлялося, що RR стимулює експресію та вивільнення нейропептиду Y в нейрогліальних клітинах, контролює понад 50 генів, залучених до регуляції поведінки, настрою та депресивних розладів, і пов'язана з певними ключовими медіаторами відповіді на стрес: регуляцією гомеостазу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та модуляцією сигнальних шляхів, пов'язаних з рецепторами G-білка [41, 50]. Інші дослідження показали, що RR діє як інгібітор MAO-A (monoamine oxidase inhibitors) і MAO-B, що підтверджує докази на користь антидепресантної і прокогнітивної дії препарату. У депресивних щурів екстракт RR підвищував рівень серотоніну й індукував проліферацію нервових стовбурових клітин у гіпокампі, відновлюючи пошкоджені нейрони гіпокампа [50].

Вплив на фізичну силу й витривалість. RR давно використовується для підвищення фізичної працездатності та витривалості до фізичного стресу. Професійні спортсмени протягом кількох десятиліть ефективно використовують RR як безпечну нестероїдну харчову добавку для підвищення витривалості та сприяння швидкому відновленню м'язів. Низка наукових досліджень на особах, які не займаються спортом і піддаються максимальному фізичному навантаженню, а також на професійних спортсменах показали, що препарат RR підвищував фізичну працездатність і різко скорочував час відновлення між високоінтенсивними вправами. Показано, що RR посилює регенерацію клітин і енергетичний обмін шляхом збільшення синтезу АТФ, РНК, білка та амінокислот. Отже, найважливіші клінічні випробування свідчать про ефективність RR у підвищенні розумової та фізичної працездатності [42, 51].

Вплив на захворювання ЩЗ. Для вивчення антигіпотиреоїдного потенціалу екстракту коріння RR, що містить салідрозид, використовували модель мерказолілового гіпотиреозу. Показано, що екстракт із вмістом салідрозиду є безпечним і ефективним засобом корекції гіпотиреозу, вірогідно знижуючи рівень тиреотропного гормону й підвищуючи рівень тиреоїдних гормонів. При сумісному застосуванні екстракту родіоли з йодистим калієм терапевтичний ефект екстракту посилюється в 1,3 раза [52].

Кардіопротекторні ефекти. Кардіопротекторні ефекти RR були широко досліджені в доклінічних випробуваннях і включають таке: запобігання пошкодженню серця, викликаному стресом, зниження рівня катехоламінів і циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у міокарді, а також зниження швидкості вивільнення катехоламінів у надниркових залозах [53]. Крім того, пероральне введення олігомерних проантоціанідинів RR у хворих на атеросклероз щурів гальмувало прогресування атеросклерозу шляхом регуляції метаболізму ліпідів, відновлення антиоксидантної здатності, послаблення вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів, а також поліпшення ендотеліальної дисфункції, системи оксиду азоту [54]. Припускають, що RR має деякі кардіопротекторні переваги, які не властиві іншим адаптогенам. Її здатність пом'якшувати спричинене

стресом пошкодження і дисфункцію серцево-судинної тканини може зробити RR адаптогеном вибору для пацієнтів з підвищеним ризиком ССЗ [42].

Захисна дія RR на ендотеліальні клітини судин. Було показано, що салідрозид сприяє експресії факторів релаксації ендотелію судин і покращує функцію ендотелію судин, пригнічуючи експресію генів HIF-1 α і ET-1 і сприяючи експресії eNOS. У той же час RR підвищує експресію HIF-1 α , HIF-1 β і VEGF під час ішемії або гіпоксії, впливаючи на ангіогенез у міокарді щурів з гострим інфарктом [55].

Окиснювальний стрес. При виникненні ішемії-реперфузії міокарда в ішемізованій частині виникає окиснювальний стрес. Показано, що RR не тільки пригнічує лактатдегідрогеназу і малоновий діальдегід у крові, печінці та м'язах щурів, але також підвищує активність відновленого глутатіону і SOD у крові. Застосування салідрозиду може послабити загальний ступінь патології міокарда, інфільтрацію запальних клітин і локальний вогнищевий некроз [46].

Ефекти щодо репродуктивної системи. Стрес є перешкодою для репродуктивної функції, оскільки може зупинити діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, яка контролює репродуктивну систему. На даний момент клінічних випробувань, які підтверджують ці ефекти RR, усе ще вкрай мало, але вони показали, що екстракти RR здатні відновлювати овуляцію в жінок з аменореєю, і були випадки, коли жінки змогли завагітніти після прийому RR. Кілька досліджень на тваринах продемонстрували вплив RR на фертильність і статеву функцію. Екстракт RR посилював дозрівання яйцеклітин у самок щурів і стимулював анаболічний ефект у самців низки видів — посилення нарощування м'язів і зміцнення статевих залоз, подібно до дії низьких доз тестостерону. У більшості тварин, які отримували RR, кількість зростаючих фолікулів, об'єм ооцита, накопичення РНК у цитоплазмі ооцита, проліферація вистилки, залозистих клітин рогів матки й підготовка слизової оболонки матки до запліднення збільшувалися. Крім того, екстракт RR збільшував середню масу рогів матки й середню масу яєчників. У чоловіків з еректильною дисфункцією і/або передчасною еякуляцією прийом екстракту RR значно покращував статеву функцію [42].

Екстракти шоломниці байкальської

Scutellaria baicalensis Georgi є однією з найважливіших рослин у китайській медицині й використовується протягом століть. Такі сполуки, як байкалін, його аглікон байкалеїн, вогонін і ороксилін А — основні компоненти, виділені з коренів *S.baicalensis*, вони широко застосовуються в лікуванні різноманітних захворювань [56].

Захисні ефекти щодо запальних захворювань. Запалення є захисною реакцією в локалізованій ділянці. Стимуляція IKK β і IKK α і транслокація NF- κ B до ядра призводить до збільшення секреції прозапальних, протизапальних цитокінів і хемокінів для захисту від шоку або травми [57]. Нещодавно було продемонстровано, що байкалеїн значно полегшував легеневий фіброз у щурів шляхом зниження експресії SMAD2/3 і TGF- β 1, мікроРНК-21, α -SMA і вмісту гідроксипроліну [58]. Крім того,

лікування байкаліном зменшувало в мишей відкладення колагену, легеневиий коефіцієнт і рівень гідроксипроліну через шлях ERK1/2. Байкалін є потенційним засобом від ревматоїдного артриту, він пригнічує запальний каскад, індукований IL-17, блокує прикріплення лімфоцитів до синовіальних клітин і знижує експресію IL-6, TNF- α , молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) і молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1). Байкалін продемонстрував профілактичну дію проти харчової алергії в мишей шляхом полегшення ознак анафілаксії, діареї, температури прямої кишки і через активацію В-клітин і зниження рівня IgE в сироватці крові, а також сприяння функції кишкового бар'єра шляхом регулювання щільних з'єднань в епітеліальних клітинах Caco-2. Основний механізм профілактики включає модуляцію поляризації макрофагів через пригнічення білка, відомого як регуляторний фактор інтерферону 5 (IRF5), і посилення експресії IRF4 при коліті, спричиненому декстраном сульфатом натрію [59].

Антидепресивна дія байкаліну. Введення мишам LPS викликало поведінку, схожу на депресію, а лікування байкаліном помітно зменшувало тривалість їхньої нерухомості в поведінкових тестах. Отже, байкалін може нормалізувати депресію [60]. Крім того, після лікування байкаліном вироблення мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), який є критичним регулятором виживання нейронів, значно зменшилося. Раніше повідомлялося, що байкалін демонструє антидепресивну дію через інгібування MAO A, ферменту, який відіграє вирішальну роль у регуляції ЦНС. Дослідження показують, що байкалін сприяє дозріванню нейронів і рятує нейрони від апоптозу шляхом інгібування активації сигнального шляху GSK3 β /NF- κ B/NLRP3 у мишей із хронічним непередбачуваним легким стресом [59, 61].

Антиоксидантна активність. Серед інших важливих біологічних властивостей байкаліну варто відзначити, що він має антиоксидантні й протизапальні властивості [62]. Окиснювальний стрес відіграє важливу роль у патогенезі хронічних захворювань, таких як респіраторні й серцево-судинні захворювання, діабет і неврологічні розлади. Ця активність байкаліну в основному зумовлена його здатністю поглинати ROS за допомогою різних механізмів, зокрема шляхом ослаблення активності NF- κ B [63] і пригнічення експресії різних запальних цитокінів і ферментів, таких як COX, TNF, інтерлейкіни, NO. Є дані, що байкалін успішно пригнічує індуковану H₂O₂ цитотоксичність і апоптоз у меланоцитах людини PIG3V, скасовуючи нокдаун Nrf2. Крім того, байкалін сприяв експресії та транслокації в ядро Nrf2 і його таргетного гена, оксигенази-1 (HO-1) [56].

Протизапальна дія при нейродегенеративних захворюваннях. Нейропротекторні ефекти байкаліну при хворобі Альцгеймера (AD) і хворобі Паркінсона (PD) були широко досліджені *in vitro* та *in vivo*. За рахунок антиоксидантної та протизапальної дії він пригнічує агрегацію специфічних для захворювання амілоїдних білків, знижує ексайтотоксичність, посилює нейрогенез і диференціювання клітин, а також має антиапоптозний ефект. Так, введення байкаліну захищало мишей від нейротоксичності, спричиненої 1-метил-4-фе-

ніл-1,2,3,6-тетрагідропіридином (MPTP), і гальмувало апоптоз шляхом полегшення мітохондріальної дисфункції дофамінергічних нейронів. Байкалін послаблював апоптоз, пригнічував ROS нейронів і полегшував паркінсонізм у клітинах SH-SY5Y, стимульованих 6-гідроксидопаміном (6-OHDA) [67].

Одержані дані створюють міцну основу для того, щоб використовувати байкалін для лікування нейродегенеративних захворювань. Важливо те, що клінічні дослідження фази I байкаліну підтвердили, що він є безпечним і добре переноситься. Усі ці властивості вказують на те, що терапевтичні наслідки байкаліну можуть виявитися успішними для уповільнення або навіть припинення подальшого прогресування нейродегенеративних захворювань ЦНС. Байкалін має потенціал для використання окремо або в комбінації з існуючими препаратами для пацієнтів з AD і PD [68].

Захисні ефекти байкаліну і байкаліну на мітохондріальну функцію. Показано, що байкалін/байкалін послаблює мітохондріальну дисфункцію. Байкалін покращував життєздатність клітин і захист мітохондрії від 6-OHDA-індукованої токсичності в клітинах нейробластоми SH-SY5Y. Крім того, попередня обробка байкаліном захищала мітохондрії від токсичності, спричиненої N-ацетилцистеїном. Байкалін знижував окиснювальний стрес і зменшував запалення через пригнічення NF- κ B і його низхідних генів і запобігав набряку мітохондрій [59].

Поєднання екстрактів двох речовин, що діють як адаптогени, нейропротектори і антиоксиданти (RR і байкалін), з екстрактом перстачу білого було використано в дієтичній добавці Ендомар («Омніфарма»). Завдяки адаптогенним і нейропротекторним властивостям препарату рекомендовано його призначення пацієнтам з дисфункціями щитоподібної залози і супутніми астеноневротичними розладами і депресивними станами. Рекомендовано призначення препарату дорослим по 1 капсулі 1–2 рази на день тривалістю 3 місяці.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Інформація про фінансування. Стаття підготована в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та за підтримки компанії «Омніфарма».

Інформація про внесок кожного автора. Булдигіна Ю.В., Пушкарьов В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

Список літератури

1. Augustynowicz D., Podolak M., Latté K.P., Tomczyk M. *New Perspectives for the Use of Potentilla alba Rhizomes to Treat Thyroid Gland Impairments. Planta Med.* 2023a. Vol. 89. № 1. P. 19–29. doi: 10.1055/a-1663-6461. PMID: 34715695.
2. Augustynowicz D., Lemieszek M.K., Strawa J.W., Wiater A., Tomczyk M. *Phytochemical Profiling of Extracts from Rare Potentilla Species and Evaluation of Their Anticancer Potential. Int. J. Mol. Sci.* 2023b. Vol. 24. № 5. P. 4836. doi: 10.3390/ijms24054836. PMID: 36902263; PMCID: PMC10002591.

3. Augustynowicz D., Latte K.P., Tomczyk M. Recent phytochemical and pharmacological advances in the genus *Potentilla L. sensu lato* — An update covering the period from 2009 to 2020. *J. Ethnopharmacol.* 2021. Vol. 266. P. 113412.
4. Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Babenko A.N., Mizina P.G., Mkhitarov V.A., Job K.M. et al. Effects of a new thyrotropic drug isolated from *Potentilla alba* on the male reproductive system of rats and offspring development. *BMC Complement Med. Ther.* 2021. Vol. 21. № 1. P. 31. doi: 10.1186/s12906-020-03184-z. PMID: 33441114; PMCID: PMC7807504.
5. Паньків В.І. Синдром тиреотоксикозу: нові клінічні можливості корекції тиреоїдної дисфункції. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020. № 16. С. 58-62. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129.
6. Камінський О.В. Чи достатньо використовувати монотерапію препаратами йоду для лікування захворювань щитоподібної залози? *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2022. Т. 18. № 6. С. 6-13.
7. Кваченюк А.Н., Кваченюк Е.Л. Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы. *Лечебное дело.* 2012. № 3-4. С. 99-104. PMID: 23356147.
8. de Souza Dos Santos M.C., Gonçalves C.F., Vaisman M., Ferreira A.C., de Carvalho D.P. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food Chem. Toxicol.* 2011. Vol. 49. № 10. P. 2495-502. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.074. PMID: 21745527.
9. Kowalik K., Paduch R., Strawa J.W., Wiater A., Wlizio K., Wasko A. et al. *Potentilla alba* extracts affect the viability and proliferation of non-cancerous and cancerous colon human epithelial cells. *Molecules.* 2020. 25. 3080. doi: 10.3390/molecules25133080.
10. Gonçalves C.F.L., de Freitas M.L., Ferreira A.C.F. Flavonoids, Thyroid Iodide Uptake and Thyroid Cancer — A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 6. P. 1247. doi: 10.3390/ijms18061247. PMID: 28604619; PMCID: PMC5486070.
11. Tomczyk M., Latté K.P. *Potentilla* — a review of its phytochemical and pharmacological profile. *J. Ethnopharmacol.* 2009. Vol. 122. № 2. P. 184-204. doi: 10.1016/j.jep.2008.12.022. PMID: 19162156.
12. Shikov A.N., Lazukina M.A., Pozharitskaya O.N., Makarova M.N., Golubeva O.V., Makarov V.G. et al. Pharmacological evaluation of *Potentilla alba L.* in mice: adaptogenic and central nervous system effects. *Pharm. Biol.* 2011. Vol. 49. № 10. P. 1023-8. doi: 10.3109/13880209.2011.560162. PMID: 21428737.
13. Shikov A.N., Narkevich I.A., Flisyuk E.V., Luzhanin V.G., Pozharitskaya O.N. Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates. *J. Ethnopharmacol.* 2021. Vol. 268. P. 113685. doi: 10.1016/j.jep.2020.113685. PMID: 33309919.
14. Пушкаръов В.М., Ковзун О.І., Пушкаръов В.В., Гуда Б.Б., Тронько М.Д. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF-κB (огляд літератури та власних даних). *Журнал НАМН України.* 2015. Т. 21. № 3-4. С. 287-298.
15. Stathatos N. Anatomy and Physiology of the thyroid Gland. In: Luster M., Duntas L.H., Wartofsky L., eds. *The Thyroid and its Diseases.* Cham: Springer. 2019. P. 3-12. doi: 10.1007/978-3-319-72102-6_1.
16. Duntas L.H., Tseleni-Balafouta S. Classification of thyroid Diseases. In: Luster M., Duntas L.H., Wartofsky L., eds. *The Thyroid and its Diseases.* Cham: Springer. 2019. P. 87-99. doi: 10.1007/978-3-319-72102-6_7.
17. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for iodine. *EFSA J.* 2014. Vol. 12. P. 3660. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3660.
18. Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillén-Grima F., Galofré J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 3. P. 923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409. PMID: 24423323.
19. Al-Snafi A.E. A review on *Lycopus europaeus*: a potential medicinal plant. *IOSR J. Pharm.* 2019. Vol. 9. P. 80-88.
20. European Medicines Agency (EMA). *Bladderwrack.* EMA/661584/2016. Accessed July 28, 2021: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/fucus-vesiculosus-thallus>.
21. Abdreshov S.N., Demchenko G.A., Mamataeva A.T., Atanbaeva G.K., Mankibaeva S.A., Akhmetbaeva N.A. et al. Condition of Adrenergic Innervation Apparatus of the Thyroid Gland, Blood and Lymph Vessels, and Lymph Nodes during Correction of Hypothyroidism. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021. Vol. 171. № 2. P. 281-285. doi: 10.1007/s10517-021-05212-5. PMID: 34173919.
22. Архипова Э.В., Водопьянова А.М., Колхир В.К. Влияние экстракта сухого лапчатки белой на течение экспериментального гипотиреоза. *Бюллетень ВСИЦ СО РАМН.* 2011. № 1(77). С. 116-118.
23. Giuliani C., Bucci I., Di Santo S., Rossi C., Grassadonia A., Piantelli M. et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food Chem. Toxicol.* 2014. Vol. 66. P. 23-9. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.016. PMID: 24447974.
24. Sun Y., Xie W., Kang N., Yi J., Ruan X., Hu L. et al. To Explore the Inhibitory Mechanism of Quercetin in Thyroid Papillary Carcinoma through Network Pharmacology and Experiments. *Dis. Markers.* 2022. Vol. 2022. P. 9541080. doi: 10.1155/2022/9541080. PMID: 36510497; PMCID: PMC9741536.
25. Al Zarzour R.H., Kamarulzaman E.E., Saqallah F.G., Zakaria F., Asif M., Abdul Razak K.N. Medicinal plants' proposed nanocomposites for the management of endocrine disorders. *Heliyon.* 2022. Vol. 8. № 9. P. e10665. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10665. PMID: 36185142; PMCID: PMC9520215.
26. Hong F., Zhao M., Xue L.L., Ma X., Liu L., Cai X.Y. et al. The ethanolic extract of *Artemisia anomala* exerts anti-inflammatory effects via inhibition of NLRP3 inflammasome. *Phytomedicine.* 2022. Vol. 102. P. 154163. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154163. PMID: 35597027.
27. Benvenega S., Ferrari S.M., Elia G., Ragusa F., Patrizio A., Paparo S.R. et al. Nutraceuticals in Thyroidology: A Review of *in Vitro*, and *in Vivo* Animal Studies. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 5. P. 1337. doi: 10.3390/nu12051337. PMID: 32397091; PMCID: PMC7285044.
28. Gonçalves C.F.L., de Freitas M.L., Fortunato R.S., Miranda-Alves L., Carvalho D.P., Ferreira A.C.F. Rutin Scavenges Reactive Oxygen Species, Inactivates 5'-Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase, and Increases Sodium-Iodide Symporter Expression in Thyroid PCCL3 Cells. *Thyroid.* 2018. Vol. 28. № 2. P. 265-275. doi: 10.1089/thy.2016.0585. PMID: 29160164.
29. Kandemir F.M., Ileriturk M., Gur C. Rutin protects rat liver and kidney from sodium valproate-induced damage by attenuating oxidative stress, ER stress, inflammation, apoptosis and autophagy. *Mol. Biol. Rep.* 2022. Vol. 49. № 7. P. 6063-6074. doi: 10.1007/s11033-022-07395-0. PMID: 35352204.
30. Rahmani S., Naraki K., Roohbakhsh A., Hayes A.W., Karimi G. The protective effects of rutin on the liver, kidneys, and heart by counteracting organ toxicity caused by synthetic and natural compounds. *Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 11. № 1. P. 39-56. doi: 10.1002/fsn3.3041. PMID: 36655104; PMCID: PMC9834893.
31. Lu C., Zhao H., Liu Y., Yang Z., Yao H., Liu T. et al. Novel Role of the SIRT1 in Endocrine and Metabolic Diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2023. Vol. 19. № 2. P. 484-501. doi: 10.7150/ijbs.78654. PMID: 36632457; PMCID: PMC9830516.

32. Miler M., Živanović J., Ajdžanović V., Milenković D., Jarić I., Šošić-Jurjević B. et al. Citrus Flavanones Upregulate Thyrotroph Sirt1 and Differently Affect Thyroid Nrf2 Expressions in Old-Aged Wistar Rats. *J. Agric. Food Chem.* 2020. Vol. 68. № 31. P. 8242-8254. doi: 10.1021/acs.jafc.0c03079. PMID: 32657124.
33. Ashry M., Askar H., Obiedallah M.M., Elankily A.H., Galal El-Sahra D., Zayed G. et al. Hormonal and inflammatory modulatory effects of hesperidin in hyperthyroidism-modeled rats. *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1087397. doi: 10.3389/fimmu.2023.1087397. PMID: 37020549; PMCID: PMC10067561.
34. Adetunji J.A., Fasae K.D., Awe A.I., Paimo O.K., Adegoke A.M., Akintunde J.K. et al. The protective roles of citrus flavonoids, naringenin, and naringin on endothelial cell dysfunction in diseases. *Heliyon.* 2023. Vol. 9. № 6. P. e17166. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17166. PMID: 37484296; PMCID: PMC10361329.
35. Pistollato F., Masias M., Agudo P., Giampieri F., Battino M. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2019. Vol. 1443. № 1. P. 3-19. doi: 10.1111/nyas.13980. PMID: 30381840.
36. Киселева И.А., Теплая Е.В., Каминский А.В. Применение растительного препарата «Альба» в лечении больных с патологией щитовидной железы. *Лікарська справа.* 2012. № 8. С. 116-119.
37. Паньків В.И., Гурьянов В.Г., Петровская Л.Р. Динамика размеров щитовидной железы у больных диффузным и узловым зобом, аутоиммунным тиреодитом на фоне монотерапии препаратом Альба® в различных регионах Украины. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. Т. 13. № 8. С. 526-535. doi: 10.22141/2224-0721.13.8.2017.119265.
38. Чернявская И.В., Романова И.П., Дорош Е.Г. Подходы к лечению субклинических форм тиреодной патологии. *Проблеми ендокринної патології.* 2017. № 60. С. 49-56. doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.08.
39. Гоцко М.Є., Сергієнко В.О., Бобрович І.В., Макаровська Р.Є., Сергієнко О.О. Досвід застосування комплексного фітопрепарату на основі перстачу білого у лікуванні пацієнтів з хронічним аутоімунним тиреоїдитом. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019. Т. 4. № 2(154). С. 83-87. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-83-87.
40. Волошин О.І., Плащук Т.О., Волошина Л.О., Паньків І.В., Юзвенко В.С. Імовірність впливу професійних хімічних факторів на розвиток гіпотиреозу та інших уражень організму людини. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020. № 16. С. 227-230. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205271.
41. Anghelescu I.G., Edwards D., Seifritz E., Kasper S. Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2018. Vol. 22. № 4. P. 242-252. doi: 10.1080/13651501.2017.1417442. PMID: 29325481.
42. Ivanova Stojcheva E., Quintela J.C. The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. *Molecules.* 2022. Vol. 27. № 12. P. 3902. doi: 10.3390/molecules27123902. PMID: 35745023; PMCID: PMC9228580.
43. Panossian A., Wikman G., Sarris J. *Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy.* *Phytomedicine.* 2010. Vol. 17. № 7. P. 481-93. doi: 10.1016/j.phymed.2010.02.002. PMID: 20378318.
44. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Wagner H., Verpoorte R., Heinrich M. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *J. Ethnopharmacol.* 2014. Vol. 154. № 3. P. 481-536. doi: 10.1016/j.jep.2014.04.007. PMID: 24742754.
45. European Medicines Agency; Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment Report on *Rhodiola rosea* L., *Rhizoma et Radix*; Document Reference. EMA/HMPC/232100/2011; European Medicines Agency: Amsterdam, The Netherlands, 2011.
46. Chen Y., Tang M., Yuan S., Fu S., Li Y., Li Y. et al. *Rhodiola rosea*: A Therapeutic Candidate on Cardiovascular Diseases. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022. Vol. 2022. P. 1348795. doi: 10.1155/2022/1348795. PMID: 35265260; PMCID: PMC8898776.
47. Edwards D., Heufelder A., Zimmermann A. Therapeutic effects and safety of *Rhodiola rosea* extract WS® 1375 in subjects with life-stress symptoms — results of an open-label study. *Phytother. Res.* 2012. Vol. 26. № 8. P. 1220-5. doi: 10.1002/ptr.3712. PMID: 22228617.
48. van Diermen D., Marston A., Bravo J., Reist M., Carrupt P.A., Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *J. Ethnopharmacol.* 2009. Vol. 122. № 2. P. 397-401. doi: 10.1016/j.jep.2009.01.007. PMID: 19168123.
49. Amsterdam J.D., Panossian A.G. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine.* 2016. Vol. 23. № 7. P. 770-83. doi: 10.1016/j.phymed.2016.02.009. PMID: 27013349.
50. Chen Q.G., Zeng Y.S., Qu Z.Q., Tang J.Y., Qin Y.J., Chung P. et al. The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons in cerebral hippocampus of depressive rats. *Phytomedicine.* 2009. Vol. 16. № 9. P. 830-8. doi: 10.1016/j.phymed.2009.03.011. PMID: 19403286.
51. Lu Y., Deng B., Xu L., Liu H., Song Y., Lin F. Effects of *Rhodiola Rosea* Supplementation on Exercise and Sport: A Systematic Review. *Front. Nutr.* 2022. Vol. 9. P. 856287. doi: 10.3389/fnut.2022.856287. PMID: 35464040; PMCID: PMC9021834.
52. Korbozova N.K., Kudrina N.O., Zhukova N.A., Grazhdanikov A.E., Blavachinskaya I.V., Seitimova G.A. et al. Antihypothyroid Effect of Salidroside. *Molecules.* 2022. Vol. 27. № 21. P. 7487. doi: 10.3390/molecules27217487. PMID: 36364314; PMCID: PMC9657580.
53. Lee W.J., Chung H.H., Cheng Y.Z., Lin H.J., Cheng J.T. *Rhodiola*-water extract induces β -endorphin secretion to lower blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Phytother. Res.* 2013. Vol. 27. № 10. P. 1543-7. doi: 10.1002/ptr.4900. PMID: 23192943.
54. Zhou Q., Han X., Li R., Zhao W., Bai B., Yan C. et al. Anti-atherosclerosis of oligomeric proanthocyanidins from *Rhodiola rosea* on rat model via hypolipemic, antioxidant, anti-inflammatory activities together with regulation of endothelial function. *Phytomedicine.* 2018. Vol. 51. P. 171-180. doi: 10.1016/j.phymed.2018.10.002. PMID: 30466614.
55. Gao Q., Shao M. Salidroside improve the contractoin and dilatation function of vascular endotheliocyte. *Shaanxi Medical Journal.* 2017. Vol. 46. № 2. P. 304-306.
56. Chmiel M., Stompor-Gorący M. Promising Role of the *Scutellaria baicalensis* Root Hydroxyflavone-Baicalein in the Prevention and Treatment of Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. № 5. P. 4732. doi: 10.3390/ijms24054732. PMID: 36902160; PMCID: PMC10003701.
57. Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ. Res.* 2018. Vol. 123. № 7. P. 849-867. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378. PMID: 30355080; PMCID: PMC6248882.
58. Gao Y., Lu J., Zhang Y., Chen Y., Gu Z., Jiang X. Baicalein attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through inhibition of miR-21. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. № 6. P. 649-54. doi: 10.1016/j.pupt.2013.03.006. PMID: 23523661.

59. Hu Z., Guan Y., Hu W., Xu Z., Ishfaq M. An overview of pharmacological activities of baicalin and its aglycone baicalein: New insights into molecular mechanisms and signaling pathways. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2022. Vol. 25. № 1. P. 14–26. doi: 10.22038/IJBMS.2022.60380.13381. PMID: 35656442; PMCID: PMC9118284.
60. Liu H.T., Lin Y.N., Tsai M.C., Wu Y.C., Lee M.C. Baicalein Exerts Therapeutic Effects against Endotoxin-Induced Depression-like Behavior in Mice by Decreasing Inflammatory Cytokines and Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels. *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11. № 5. P. 947. doi: 10.3390/antiox11050947. PMID: 35624812; PMCID: PMC9137772.
61. Tong M., Wu X., Zhang S., Hua D., Li S., Yu X. et al. Application of TPGS as an efflux inhibitor and a plasticizer in baicalein solid dispersion. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022. Vol. 168. P. 106071. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106071. PMID: 34774716.
62. Janeczko M., Gmur D., Kochanowicz E., Górka K., Skrzypek T. Inhibitory effect of a combination of baicalein and quercetin flavonoids against *Candida albicans* strains isolated from the female reproductive system. *Fungal. Biol.* 2022. Vol. 126. P. 407–420. doi: 10.1016/j.funbio.2022.05.002.
63. Yan J.J., Du G.H., Qin X.M., Gao L. Baicalein attenuates the neuroinflammation in LPS-activated BV-2 microglial cells through suppression of pro-inflammatory cytokines, COX2/NF- κ B expressions and regulation of metabolic abnormality. *Int. Immunopharmacol.* 2020. Vol. 79. P. 106092. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106092. PMID: 31863920.
64. Fu Y., Luo J., Jia Z., Zhen W., Zhou K., Gilbert E. et al. Baicalein Protects against Type 2 Diabetes via Promoting Islet β -Cell Function in Obese Diabetic Mice. *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. P. 846742. doi: 10.1155/2014/846742. PMID: 25147566; PMCID: PMC4132321.
65. Pu P., Wang X.A., Salim M., Zhu L.H., Wang L., Chen K.J. et al. Baicalein, a natural product, selectively activating AMPK α (2) and ameliorates metabolic disorder in diet-induced mice. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol. 362. № 1–2. P. 128–38. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.002. PMID: 22698522.
66. Zhang X., Du L., Zhang W., Yang Y., Zhou Q., Du G. Therapeutic effects of baicalein on rotenone-induced Parkinson's disease through protecting mitochondrial function and biogenesis. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 9968. doi: 10.1038/s41598-017-07442-y. PMID: 28855526; PMCID: PMC5577282.
67. Mu X., He G., Cheng Y., Li X., Xu B., Du G. Baicalein exerts neuroprotective effects in 6-hydroxydopamine-induced experimental parkinsonism in vivo and in vitro. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009. Vol. 92. № 4. P. 642–8. doi: 10.1016/j.pbb.2009.03.008. PMID: 19327378.
68. Li Y., Zhao J., Hölscher C. Therapeutic Potential of Baicalein in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2017. Vol. 31. № 8. P. 639–652. doi: 10.1007/s40263-017-0451-y. PMID: 28634902.

Отримано/Received 02.08.2023

Рецензовано/Revised 04.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.09.2023 ■

Information about authors

Yu. Buldygina, MD, PhD, Senior Research Fellow, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9219-2737>

V. Pushkarev, Doctor of Biology, chief researcher of Department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

Conflicts of interests. Not declared.

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Sciences of Ukraine according to the plan of research works of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and with the support of the OmniPharma company.

Information about the contribution of each author. Buldygina Yu.V., Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and writing of text.

Yu.V. Buldygina, V.M. Pushkarev

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

Possibilities of using phytotherapeutic drugs in the treatment of thyropathies

Abstract. In contrast to synthetic pharmaceuticals based on a single chemical substance, many herbal medicines exert their beneficial effects through the additive or synergistic effects of several chemical compounds acting on one or more target sites associated with a physiological process. The synergism of bioactive compounds plays a significant role in this process. Data received indicate that *Potentilla alba* L. is a rich source of polyphenols with a wide spectrum of action. Human studies support the ethnomedicinal use of *Potentilla alba* L. as monotherapy or as a component of comprehensive therapy for various thyroid lesions. *Rhodiola rosea* L. (RR) is well proven in the traditional medical system of European and Asian countries, with a reputation for improving mental and physical performance, reducing symptoms of fatigue and depression, increasing work productivity, as well as antioxidant and anti-inflammatory effects. Scientists have discovered that effective medicinal ingredients from RR are mainly phenyl-alkyl glycosides: salidroside, tyrosol and polysaccharides. Modern research has clearly established RR as a phytomedicinal plant with an adaptogenic effect, which is able to

increase the body's non-specific resistance to physical and mental stress and normalize its functions. Preclinical and clinical studies of its stimulating and anti-stress properties have undoubtedly confirmed the effectiveness of using RR to control all the above-mentioned conditions and disorders. As a natural drug, RR is characterized by low toxicity and side effects. Baicalein is one of the most powerful antioxidants found in *Scutellaria baicalensis*, with significant anti-inflammatory effects. Its high anticancer potential is also confirmed. In addition, baicalein has been shown to be beneficial in the treatment of metabolic diseases such as diabetes, inflammatory bowel disease, hepatitis, autoimmune encephalomyelitis, kidney disease, rheumatoid arthritis, cardiovascular and respiratory diseases, including allergic and asthmatic ones. There is evidence that baicalein may help treat disorders of the nervous system, including neurological diseases, by preventing the destructive changes in neurons caused by oxidative stress.

Keywords: thyroid gland; polyphenols; adaptogens; *Potentilla alba* L.; *Rhodiola rosea* L.; *Scutellaria baicalensis* Georgi

УДК 616.611:616.379-008.64

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Перспективи використання препаратів леспедези (*Lespedeza sp.*) для лікування патології нирок та інших діабетичних ускладнень

Резюме. *Lespedeza sp.* — це рослина, що належить до сімейства бобових. У традиційній народній медицині її використовують для лікування нефриту, азотемії, запалення, діабету і розладів діурезу. Містить багато дубильних речовин, флавоноїдів і споріднених поліфенольних сполук, таких як геністеїн, кверцетин, даїдзеїн, катехін, рутин, лютеолін, нарингін, які зумовлюють терапевтичні властивості рослини. Екстракти леспедези (ЕЛ) мають антиоксидантну, антитирозиназну, протизапальну, естрогенну, антимікробну, протигрибкову активність, поліпшують пам'ять при лікуванні когнітивної дисфункції. Крім того, ЕЛ використовуються як терапевтичний засіб для запобігання діабетичній нефропатії, зменшують спричинене гіперглікемією запалення, окиснювальний стрес, пошкодження і фіброз печінки, пригнічують ріст клітин карциноми легенів і раку простати. Ліки на травах все частіше використовуються для лікування хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН). Застосовуються в першу чергу антагоністи ангіотензину, неспецифічні ренопротектори й імуномодуючі/адаптогенні трави. Систематизація наукових даних щодо фітохімічного складу, фармакологічної активності й застосування в медицині рослин роду *Lespedeza* дозволяє використовувати ЕЛ для лікування захворювань нирок. Виявлені значні переваги настоянки леспедези як для пацієнтів з гострою хворобою нирок, так і для пацієнтів із ХХН. Флавоноїди леспедези поліпшують білково-енергетичний обмін, що дає сприятливий нефропротекторний ефект і уповільнює прогресування ХХН, зберігаючи нормальну екскреторну функцію. Також ЕЛ посилюють діурез, усувають набряки, зменшують рівень азотемії та альбумінурії, підвищують виділення натрію, сприяють поліпшенню ниркової фільтрації та виведенню азотистих продуктів із сечею. Перевагами ЕЛ у нормалізації капілярної проникності ниркових клубочків є м'яка сечогінна дія, що запобігає значній втраті електролітів на відміну від синтетичних діуретиків. Отже, клінічні й доклінічні випробування препаратів леспедези демонструють їх перспективність для лікування ХХН, діабетичної нефропатії, серцево-судинних захворювань і хвороб печінки. Перевагою цих препаратів є багатоплановість, системність дії, що зближує їх з гліфлозінами, а також відсутність побічних ефектів.

Ключові слова: препарати леспедези; захворювання нирок; діабетичні ускладнення

Відомо, що деякі трави допомагають зберегти функцію нирок, діючи як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Такими є *Lespedeza capitata* (леспедеза головчаста), *Lespedeza bicolor* та інші представники виду *Lespedeza sp.* Показано, що проантоціанідини з *L. capitata* інгібують АПФ *in vitro*. Декілька ранніх європейських клінічних досліджень показали, що ін'єкції очищеного флавоноїду та екстракту проантоціанідину з *L. capitata* мали сприятливий вплив на людей із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) [1, 2].

Загальна характеристика

Lespedeza capitata Michx. — це рослина, що належить до сімейства бобових, з глибоким стрижневим коренем, поверхневим розгалуженим корінням і прямоходячими або висхідними стеблами, виростає до 1,5 м. Листки чергуються, перисті з трьома листочками. Вони густо опушені, що надає рослині сріблястого відтінку. Квіти білі або фіолетові, утворюють кінцеві головки, а плоди — короткі однонасінні стручки. Батьківщиною рослини є східна частина Північної Америки, вона поширена на луках і в

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Пушкарьов Володимир Михайлович, доктор біологічних наук, провідний 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; контактний тел.: +38 (044) 254 12 40

For correspondence: Pushkarev Volodymyr, PhD, doctor of biology, leading researcher of the department of fundamental and applied problems of endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; phone: +38 (044) 254 12 40

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

рідколіссях. Вона невибаглива до ґрунту, стійка до високих температур і здатна поліпшувати азотистий баланс ґрунту. Корінні американці використовували надземні частини леспедези при ревматизмі та невралгії, листовий чай — як сечогінний засіб, а коріння — як протиотруту при отруєнні [3, 4]. Зараз як ліки використовують квітучі верхівки. Дослідження, неодноразово проведені на багатьох видах роду, підтверджують високий вміст дубильних речовин, флавоноїдів і споріднених поліфенольних сполук, таких як геністеїн, кверцетин, даїдзеїн, катехін, рутин, лютеолін, нарингін, що зумовлюють більшість терапевтичних властивостей рослини [2, 5].

Lespedeza bicolor Turcz. — це рослина, значно поширена в Східній Азії, США та Австралії. У традиційній народній медицині цю рослину використовують для лікування нефриту, азотемії, запалення, гіперпігментації, виснаження енергії, діабету та розладів діурезу [6, 7]. Крім того, екстракти леспедези (ЕЛ) мають антиоксидантну, антигистаміну, протизапальну, естрогенну, антимікробну, протигрибкову активність і запобігають карієсу [6, 8]. Нещодавно було показано, що ЕЛ виявляють потужний ефект щодо поліпшення пам'яті при лікуванні когнітивної дисфункції, спричиненої β -амілоїдом, на тваринних моделях [9, 10]. Крім того, цей екстракт був описаний як багатообіцяючий терапевтичний засіб для запобігання діабетичній нефропатії в моделях, індукованих метилглюксалем (MGO), як *in vitro*, так і *in vivo* [11]. Примітно, що ЕЛ зменшував спричинене гіперглікемією запалення, окиснювальний стрес, пошкодження, а також фіброз печінки [12]. Активність флавоноїдів, що поглинають вільні радикали, може бути використана в продуктах проти старіння шкіри, щоб захистити від деградації дермального колагену, тоді як дренаж тканин може бути корисним для боротьби із целюлітом [3]. Нарешті, цей екстракт пригнічував ріст клітин карциноми легенів LU-1 і раку простати LNCaP. Однак даних щодо сполук, які відповідають за біологічну активність екстракту, мало, і ще менше — щодо механізмів дії цих речовин. Раніше були виділені кілька поліфенольних сполук з кори стебла леспедези, які пригнічували ріст ракових клітин людини НТВ-19, Кузе-30 і НЕРР-2 [13]. Перші відомості щодо механізмів дії були отримані для птерокарпанів, куместанів і арилбензофуранів, нещодавно виділених з леспедези. Було виявлено, що ці природні сполуки сприяють загибелі клітин шляхом індукції зупинки клітинного циклу на стадії G1, зниження рівня Vcl-2 та індукції розщеплення PARP у клітинах раку крові Jurkat [14 Thuy19].

Вплив на систему виділення Патогенез хронічної хвороби нирок

Нирки відіграють ключову роль у гомеостазі через фільтрацію, реабсорбцію та секрецію. Приблизно в 40 % пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) розвиваються діабетична хвороба нирок, альбумінурія та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Діабетична хвороба нирок пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і смерті. Дослідження показали, що поліпшення способу життя шляхом зменшення споживання натрію, обмеження білка і контроль глікемії ефективно запобігають про-

гресуванню діабетичної нефропатії. Показано, що інгібітори ренін-ангіотензинової системи ефективні щодо гальмування розвитку нефропатії [15].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) визначається як структурне і/або функціональне порушення однієї або обох нирок, що зберігається понад 3 місяці. Понад 850 млн осіб у всьому світі страждають від цієї чи іншої форми захворювання нирок, що вдвічі перевищує кількість осіб, які живуть із цукровим діабетом (422 млн). Поширеність ХХН у всьому світі становить 10,4 % серед чоловіків і 11,8 % серед жінок. Стандартизований за віком коефіцієнт смертності через дисфункцію нирок становить 21 випадок на 100 000 осіб [16].

ХХН є необоротним і, зрештою, прогресуючим захворюванням. Клінічно ХХН призводить до втрати маси тіла і зменшення м'язової маси. Поліурія і полідипсія виникають через нездатність нирок регулювати водний баланс. Можуть спостерігатися гіпорексія, анорексія, блювання, галітоз, виразковий стоматит і гастроентерит. Також може виникати протеїнурія, яка пов'язана з поганим прогнозом і більш швидким прогресуванням ХХН. Після встановлення діагнозу ХХН стадії визначаються шляхом оцінки концентрації креатиніну в сироватці крові та непрямого визначення артеріального тиску. На сьогодні єдиним фармакологічним підходом до лікування ХХН є лікування її симптомів, наприклад нудоти та анорексії, і спроби зменшити внутрішньоклубочкову гіпертензію. Отже, дієтичне лікування стає ключовим у лікуванні ХХН для відновлення основних фізіологічних параметрів крові та сечі [17].

Найпоширенішими причинами ХХН є старіння, діабет, гіпертонія та спосіб життя [18]. Загальні патогенетичні механізми включають тубулоінтерстиціальний фіброз і хронічне запалення, тубулярну атрофію, гломерулосклероз і протеїнурію [19]. Хронічне запалення виникає через серію сигнальних шляхів, які включають васкулатуру та імунну систему, що призводить до накопичення медіаторів запалення в тканинах. Фіброз — це багатогранна клітинна реакція, головним чином керується різними профіброзними й запальними цитокінами, такими як трансформуючий фактор росту β (TGF- β), фактор некрозу пухлини α (TNF- α), тромбоцитарний фактор росту, фактор росту фібробластів 2 і деякі інтерлейкіни (IL) [20]. Фіброз і запалення посилюються окисним стресом [21]. Іншим ключовим механізмом фіброзу нирок є епітеліально-мезенхімальний перехід, який індукується різними факторами, включно з TGF- β , IL-1 β і ангіотензином II [22, 23].

Гіпоксія та запалення співіснують і взаємодіють при ХХН. Гіпоксія сприяє запаленню, збільшуючи проникність судин, що є важливим процесом для руху запальних клітин, який сприяє виробленню медіаторів запалення. Деякі важливі запальні сигнальні шляхи при ХХН включають мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК), ядерний фактор транскрипції каппа В (NF- κ B), р65 і деякі IL. NF- κ B є ключовим гравцем у продукції прозапальних цитокінів і хемокінів, таких як TNF- α , IL-1 β , IL-6, ліганд хемокінового мотиву 2 і макрофагальний запальний білок 2 [24]. Гіпоксія індукує транскрипційний фактор HIF, який відіграє ви-

рішальну роль у запаленні й фіброзі під час ХХН шляхом визначення транскрипції генів, активації багатьох сигнальних шляхів та епігенетичної регуляції, а також сприяє патогенезу супутніх захворювань ХХН, таких як анемія та аномальний ангиогенез [25]. Тканинна гіпоксія також спричиняє мітохондріальну дисфункцію та окиснювальний стрес, що призводить до утворення активних форм кисню та активних форм азоту. Іншими основними причинами окисного стресу є протеїнурія, уремичні токсини, гіперглікемія та підвищена активність ниркової ангиотензинової системи [21, 23].

Одним з останніх напрямків дослідження патогенезу ХХН є континуум хронічного ураження після репарації гострого ураження нирок (АКІ) [26]. АКІ включає апоптоз і/або некроз каналцевих епітеліальних клітин. При тривалій травмі АКІ може супроводжуватися дезадаптивним відновленням, яке прогресує до хронічного запалення, розрідження судин, втрати нефронів, фіброзу і, нарешті, до ХХН. Однією з основних причин АКІ є ішемія-реперфузія. Ішемія також спричиняє вивільнення пошкодженими клітинами молекул молекулярного патерну, пов'язаних з пошкодженням (DAMP). DAMP сприяють запальній реакції і посилюють її [27]. Медіатори запалення, такі як індукцйбельна синтаза оксиду азоту, а також про- та антиапоптогенні сигнальні шляхи теж задіяні в процесі прогресування захворювання від АКІ до ХХН [23].

Дія леспедези

Ліки на травах все частіше використовуються для лікування хворих із ХХН. Застосовуються багато категорій трав, у першу чергу антагоністи ангиотензину, неспецифічні ренопротектори та імуномодулюючі/адаптогенні трави [2, 28]. Узагальнення й систематизація сучасних

наукових даних щодо ресурсних характеристик, господарського значення, морфологічних особливостей, фітохімічного складу, фармакологічної активності й застосування в науковій і народній медицині рослин роду *Lespedeza*, а також лікарських засобів і біологічно активних добавок, розроблених на їх основі, дозволяють широко використовувати їх для лікування осіб із захворюваннями нирок, перш за все ХХН [16, 29].

Леспедеза головчаста широко відома своїми захисними властивостями щодо нирок [1, 2]. Дослідження *in vitro*, проведене на клітинній лінії проксимальних каналців LLC-PK1, виявило відмінність між флавоноїдами, які проявляють захисну дію на клітини, та іншими, неактивними сполуками. Дійшли висновку, що кількість і положення фенольних гідроксильних груп відіграє вирішальну роль у цитопротекторних властивостях цих сполук [3].

Були проаналізовані спостереження за пацієнтами, яким призначали настоянку свіжої трави *L.capitata* з 2002 по 2010 рік (табл. 1). Пацієнти із захворюваннями нирок, яких спостерігали автори на практиці протягом восьми років, отримували настоянку як частину комплексної, індивідуальної трав'яної формули в кожному випадку. Крім того, використовувалися інші методи лікування (добавки і дієта загалом; деякі пацієнти вже приймали різні фармацевтичні препарати), але настоянка на основі *L.capitata* приймалася постійно. Лікування було ефективним у багатьох пацієнтів з різноманітними проблемами в поєднанні зі змінами дієти, дієтичними добавками й ліками [2].

У дослідженні брав участь 21 пацієнт — 14 чоловіків і 7 жінок. Рік народження 1927–2001, в основному 1940–1950 роки. Дозування — від 0,5 до 7,5 мл настоянки. Тривалість лікування — від 0,5 до 48 місяців [2].

Таблиця 1. Ефект настоянки *L.capitata* щодо ниркових захворювань

Діагноз	Результат
Діабетична нефропатія	Креатинін сироватки стабільний, без діалізу
Гіпертонічна нефропатія	Уповільнене зростання креатиніну сироватки, пацієнт безсимптомний
Ідіопатична, безсимптомна одностороння неактивна нирка	Зниження рівня креатиніну в сироватці
Гіпертонічна нефропатія	Стабілізація рівня креатиніну в сироватці
Статус посттравматичний, нефректомія, гломерулонефрит	Падіння креатиніну сироватки, зменшення набряків, зниження артеріального тиску
Статус постнефректомії з приводу нирково-клітинного раку (I стадія)	Стабільний сироватковий креатинін та артеріальний тиск
Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові після трансуретральної резекції сечового міхура	Креатинін сироватки нормалізовано
IgA-нефропатія	Пацієнт обходився без діалізу протягом 2 років
IgA-нефропатія з гострою нирковою недостатністю	Креатинін сироватки крові нормалізувався, залишкова протеїнурія зберігалася
IgA-нефропатія	Стабільна протеїнурія, стабільний креатинін сироватки, стабільний кров'яний тиск
IgA-нефропатія	Протеїнурія зникла, креатинін сироватки нормалізувався
Сечокам'яна хвороба з гострою нирковою недостатністю	Виведення каменів з нирок, нормальний сироватковий креатинін
Ідіопатична хронічна ниркова недостатність	Різке зниження протеїнурії, стабільний креатинін сироватки

У всіх цих випадках був відзначений суттєвий позитивний вплив препаратів леспедези. У 4 випадках результат не прослідковували, ще в 4 — з діабетичною нефропатією, нирково-клітинним раком і природженим гідронефрозом з ХХН — помітного ефекту не спостерігалось [2].

Інший клінічний випадок із практики ілюструє ефект препарату леспедези головчастої в пацієнта із ХХН III ступеня, діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією. Після одного місяця прийому препарату щоденно тричі на день у пацієнта на 28 % зросла розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, знизилась рівні креатиніну і сечовини [4].

Очевидно, що ці випадки надають попередні докази того, що принаймні для деяких пацієнтів лікування препаратами леспедези в поєднанні з іншими методами може бути цінним і потребує подальшого дослідження. Крім того, не було явного негативного ефекту препаратів леспедези.

Були заявлені значні переваги настоянки леспедези як для пацієнтів з гострою хворобою нирок, так і для пацієнтів із ХХН. Флавоноїди леспедези поліпшують білково-енергетичний обмін, що було продемонстровано на багатьох моделях гострої ниркової недостатності. Корекція білкового обміну дає сприятливий нефропротекторний ефект та уповільнює прогресування ХХН, зберігаючи нормальну екскреторну функцію [4]. Також екстракт леспедези головчастої посилює діурез, усуває набряки, зменшує рівень азотемії та альбумінурії, підвищує виділення натрію та меншою мірою — калію, сприяє поліпшенню ниркової фільтрації та виведенню азотистих продуктів із сечею. Перевагами фітотерапії в нормалізації капілярної проникності ниркових клубочків є м'яка сечогінна дія, що запобігає значній втраті електролітів на відміну від синтетичних діуретиків [2, 4].

Застосування препаратів леспедези в комплексному лікуванні пацієнтів з ХХН 3-ї стадії на тлі ЦД 2-го типу протягом 3 місяців позитивно вплинуло на азотовидільну та водовидільну функцію нирок, що відобразилось у поліпшенні ШКФ. При цьому препарат леспедези не викликав негативних змін у показниках біохімічного дослідження крові, загального аналізу крові, загального аналізу сечі, із боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту. Концентрація сироваткового калію знаходилась у межах референтних значень протягом усього періоду спостереження за пацієнтами [16].

ЕЛ застосовуються для лікування хронічного гломерулонефриту з порушенням функції нирок і при азотемії позаниркового генезу. При гострому автоімунному гломерулонефриті препарати леспедези знижують рівні креатиніну, підтримують швидкість клубочкової фільтрації та ефективну реабсорбцію в каналцях, поліпшуючи кліренс сечовини і показники біохімічного аналізу крові [4, 30]. Препарат леспедези успішно використовується при лікуванні гіперазотемії, для лікування захворювань сечостатевої системи, загального поліпшення функціонального стану нирок. Призначення препарату також сприяє більш швидкому відновленню після інфекційних процесів сечостатевої системи. Найкращі результати було досягнуто у хворих із латентною і

компенсованою стадіями ХХН, тому для сповільнення її прогресування препарат доцільно призначати на ранніх стадіях зниження функції нирок [2, 4, 30].

Однією з важливих сполук, що містить ЕЛ, є кверцетин. Основними механізмами нефропротекторної дії кверцетину є протидія ішемії та гіпоксії, некрозу та апоптозу, нормалізація концентраційної функції нирок, підтримка швидкості клубочкової фільтрації, посилення діурезу і кровопостачання нирок, гемореологічна дія, нормалізація фібринолізу, протеолізу, нітроксидергічних процесів, ендотеліопротекторний та антигіпертензивний ефекти, антиоксидантні та мембранопротекторні властивості, протизапальна активність, вплив на каскад арахідонової кислоти, протидія гломерулосклерозу, гіпоазотемічна, антипротеїнурична, імуотропна дія. У клініці доведено позитивну дію кверцетину при хронічному гломерулонефриті: зменшення протеїнурії, гематурії, рівня простагландину F_{2α} [31].

Вважається, що основним флавоном леспедези є леспеканітозид, або ізоорієнтин, що був отриманий з комерційно доступного флорацетофенону. Леспеканітозид впливає на зниження рівня сечовини при позанирковій азотемії. Ізоорієнтин завдяки своєму потужному антиоксидантному ефекту зменшує прояви гострого ураження нирок нефротоксичними препаратами цисплатину *in vivo* та *in vitro*. Нефротоксичність багатьох лікарських препаратів реалізується шляхом індукції некрозу й апоптозу. Захисний ефект ізоорієнтину здійснюється через посилення регуляції SIRT1 і SIRT6, що експресуються в подоцитах та епітелії каналців, і транслокації протеїну Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), що регулює експресію антиоксидантів і зменшує прояви оксидативного стресу. Відсутність Nrf2 посилює нефротоксичний ефект препаратів, призводячи до ураження нирок і прискорення втрати функції. Вивчення шляхів фармакологічної активації протеїну Nrf2 запропоновано як нова потенційна ланка терапії гострого ураження нирок і запобігання йому, при цьому прямий ефект ізоорієнтину є багатообіцяючою знахідкою [4, 32, 33].

Антидіабетичний ефект

Діабет є критичним метаболічним синдромом, пов'язаним з порушенням метаболізму глюкози, що викликає хронічне пошкодження і дисфункцію різних органів, таких як кровоносні судини, серце, нерви, очі, печінка і нирки. Відомо, що ЕЛ мають протидіабетичну дію; однак основні молекулярні механізми при пошкодженні скелетних м'язів, викликаному гіперглікемією, неясні. Запалення та окиснювальний стрес, спричинені ЦД2, сприяють не тільки резистентності до інсуліну, але й атрофії м'язів через зниження синтезу м'язового білка і посилення деградації білка, що призводить до слабкості й саркопенії. Дослідження показали, що добавка ЕЛ має позитивний вплив на спричинене гіперглікемією пошкодження скелетних м'язів шляхом активації 5'-аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК)/сиртуїну (SIRT)/коактиватора γ -рецептора 1 α , що активується проліфератором PGC1 α (proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC1 α), з яким асоційований енергетичний метаболізм у мишей із ЦД2. Діабет був

викликаний високожировою дієтою з 2-разовою ін'єкцією стрептозотоцину (30 мг/кг маси тіла) у мишей C57BL/6J. Після індукції діабету (рівень глюкози в крові натще ≥ 140 мг/дл) мишам вводили ЕЛ у низькій (100 мг/кг/день) або високій дозі (250 мг/кг/день) через зонд протягом 12 тижнів. Додатки екстракту поліпшували толерантність до глюкози і знижували рівень гемоглобіну А1с у мишей із цукровим діабетом 2-го типу. Більше того, додавання ЕЛ підвищувало рівень білка субодиноці 1 рецептора інсуліну та Akt, що супроводжувалося посиленням транслокації транспортера глюкози 4 у мишей із ЦД2. Крім того, ЕЛ збільшував мітохондріальний біогенез шляхом активації SIRT1, SIRT3, SIRT4 і PGC1 α в діабетичних скелетних м'язах. Також додатки леспедези зменшували окиснювальний стрес і запалення в мишей із цукровим діабетом 2-го типу. Отже, дослідження показало, що ЕЛ може бути потенційним терапевтичним засобом для регуляції пов'язаного з AMPK/SIRT/PGC1 α енергетичного метаболізму при ЦД2 [34].

Кемпферитрин, який міститься в ЕЛ, є інсуліно-міметиком і коригує гіперглікемію в діабетичних щурів, сприяє поглинанню глюкози скелетними м'язами здорових тварин [35].

Інсулінорезистентність у пацієнтів з діабетом може бути викликана недостатнім впливом естрогену з можливим розвитком ожиріння. Із запобіжною метою екстракт леспедези потенційно може бути використаний як альтернатива естрогену, оскільки він знижує прояви інсулінорезистентності та таким чином запобігає розвитку ожиріння [4, 6, 36, 37].

Вплив леспедези на серцево-судинні захворювання

Вважається, що наявність у рослині флавоноїдного глікозиду гоморієнтину пояснює гіпоазотемічний і гіпохолестеринемічний ефекти, запобігаючи атеросклеротичним змінам [38]. Крім того, відомо, що димерний проціанідин діє як гіпотензивний засіб через інгібування АПФ і запобігання утворенню ангіотензину II.

Інгібування леспедезою запальних процесів дозволяє знизити ефект глюкотоксичності й уникнути індукованої MGO дисфункції ендотелію судин завдяки запобіганню формуванню вільних кінцевих продуктів глікації. Це особливо актуально для пацієнтів з діабетом, у яких дисфункція ендотелію посилює гіпертензію та прискорює розвиток ХХН. Антигіпертензивний ефект рослинного екстракту реалізується за рахунок не лише пригнічення дії ангіотензинперетворюючого ферменту, але й загальної гіповолемії, поліпшення ниркового кровотоку, розширення периферичних судин і запобігання дисфункції ендотелію, що сприятливо впливає на лікування гіпертензії, яка є частим супутником захворювань нирок [4, 6, 34].

Екстракт леспедези знижує ефекти оксидативного стресу і має мембраностабілізуючий антиапоптозний ефект. Саме тому було зроблено спробу дослідити ефект антиапоптозних властивостей леспедези на ендотелій судин [4, 6, 36, 37].

Водний екстракт *Lespedeza cuneata* G. Don. викликав вазорелаксацію попередньо скороченої фенілефріном аорти залежно від дози. Інкубація неушкоджених енто-

телиєм кілець грудної аорти з ЕЛ збільшувала продукцію cGMP. Релаксація судин, викликана ЕЛ, також помітно послаблювалася в присутності верапамілу або дилтіазему, але не блокувалася попереднім лікуванням індометацином, глібенкламідом, тетраетиламонієм, атропіном або пропранололом. Результати свідчать про те, що леспедеза розширює гладеньку мускулатуру судин через ендотелійзалежний сигналінг NO-cGMP [36].

Вплив леспедези на захворювання печінки

Результати продемонстрували, що ЕЛ ефективно послаблює пошкодження печінки шляхом регуляції ліпогенезу, пов'язаного з окиснювальним стресом, запаленням і фіброзом при цукровому діабеті 2-го типу. Відповідно до результатів аналізу ВЕРХ, концентрація геністеїну, дайдзеїну, кверцетину й нарингеніну в ЕЛ була визначена приблизно як 0,053; 0,165; 0,853 і 0,08 мг/г відповідно [6]. У дослідженнях *in vitro* ці природні сполуки показали антиоксидантну дію та проявили антидіабетичний і антиліпогенний потенціал [39, 40]. Високі дози ЕЛ знижували рівні HbA1c разом із RAGE, що розглядалися як індекс хронічних гіперглікемічних станів [41], хоча низькі дози ЕЛ знижували лише HbA1c, який є більш корисним клінічним біомаркером діабету. Отже, можна зробити висновок, що ЕЛ може бути перспективним для послаблення гіперглікемічного стану при ЦД 2-го типу.

Досліджували, як ЕЛ впливає на аномальний метаболізм ліпідів, спричинений гіперглікемією. Відомо, що рівень AMPK, яка відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, знижується при діабеті [42–44]. AMPK знижує експресію SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein 1), який є основним фактором транскрипції для синтезу жирних кислот. SREBP1 призводить до збільшення експресії ліпогенних ферментів, таких як ACC і FAS [43–45]. Крім того, AMPK може змінювати співвідношення NAD⁺/NADH і, відповідно, стимулювати експресію SIRT1 [42–44]. Активація SIRT1 також призводить до посилення окиснення жирних кислот через PPAR α і PGC1 α , а також до зниження запальної відповіді через регуляцію NF- κ B. Попередні дослідження показали, що поліфеноли в натуральних продуктах активують сигнальний шлях AMPK-SIRT1, який ініціює ліпогенез і β -окиснення [43, 44, 46]. Це дослідження вперше виявило, що лікування ЕЛ незалежно від дозування підвищувало рівень білка AMPK, що може збільшити продукцію NAD⁺ шляхом β -окиснення і призвести до активації SIRT1 у мишей із ЦД2 [12, 47].

Крім того, додатки ЕЛ зменшували окиснювальний стрес, спричинений гіперглікемією. Утворення AGE при гіперглікемії призводить до утворення RAGE в клітинній мембрані [44]. Активований RAGE збільшує ROS, що згодом призводить до хронічного окиснювального стресу. Як згадувалося раніше, додавання ЕЛ у високій дозі знижувало рівні експресії RAGE у діабетичних мишей. Попереднє дослідження також показало позитивну дію ЕЛ на індуковану MGO (methylglyoxal) експресію RAGE у тканині нирок, що згодом гальмувало взаємодію AGE-RAGE [48]. Ці результати свідчать про те, що ЕЛ знижує кількість продуктів глікації, які можуть спри-

чиняти ускладнення при діабеті. Крім того, відомо, що ЕЛ проявляє антиоксидантну дію шляхом поглинання нітритів у нормальних мишей [49]. Наші дані показали, що вміст 4-HNE і білкових карбонілів, характерних біомаркерів окисного стресу [50], був значно збільшений у групі з діабетом порівняно з недіабетичними тваринами. Додатки ЕЛ незалежно від дозування знижували рівень 4-HNE, але лише висока доза ЕЛ знижувала рівень білкових карбонілів у діабетичних мишей. Крім того, лікування ЕЛ зменшувало окиснювальний стрес шляхом регуляції Nrf2 і його низхідних ферментів, включно з каталазою, у тканинах діабетичних мишей [12].

Підвищений окиснювальний стрес безпосередньо сприяє запаленню через активацію NF-κB, який регулює експресію медіаторів запалення [44, 51, 52]. Лікування ЕЛ значно послаблювало активацію NF-κB і пов'язаних з ним запальних білків, включно з IL-1β, IL-6 та iNOS, у мишей із цукровим діабетом, але лише висока доза ЕЛ знижувала рівні COX-2 і MCP-1, що свідчить про те, що ЕЛ позитивно впливає на гіперзапалення, пов'язане з активацією NF-κB при діабеті. Також відомлялося, що ЕЛ здатний інгібувати утворення NO шляхом інгібування NF-κB *in vitro* [53]. Як згадувалося раніше, в ЕЛ є активними геністеїн, кверцетин, дайдезін і нарингенін, і попередні дослідження показали, що ці сполуки інгібують активацію NF-κB разом зі зниженням експресії iNOS і продукції NO *in vitro* та *in vivo* [12].

Механізми дії екстрактів леспедези

Захворювання нирок, пов'язане з діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом, характеризується чітким запальним фенотипом. Спричинене гіперглікемією запалення може викликати хронічні ураження з гістологічними і функціональними дефектами нирок [54]. Гіперглікемія призводить до гіперпродукції активних форм кисню (ROS), які викликають окиснювальний стрес у різних органах при діабеті [55]. Окиснювальний стрес через неконтрольований рівень глюкози в крові призводить до активації NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like pyrin domain containing receptor 3). Недавні дослідження показали, що активація інфламасом NLRP3 у ниркових клітинах сприяє запаленню і хронічному пошкодженню нирок [56]. NLRP3 діє як молекулярний сенсор, який реагує на такі фактори, як молекулярні патерни, пов'язані з патогенами (PAMP — pathogen-associated molecular patterns), і молекулярні патерни, пов'язані з небезпекою (DAMP — damage-associated molecular patterns). У відповідь на ці загрози NLRP3 може рекрутувати асоційовані з апоптозом плямисті білки, включно з доменом рекрутування каспази (ASC — apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) і прокаспазою-1. Активовані інфламасом NLRP3 спричиняють процесинг інтерлейкіну-1β розщепленою каспазою-1 і беруть участь у запальній відповіді [56].

Прозапальні цитокіни включають фактор некрозу пухлини α, який активується вільними радикалами, залученими в прозапальний сигналінг шляхом зв'язування з рецепторами TNF-α на поверхні клітин каналців. Це викликає активацію NF-κB через фосфорилювання IκB,

що забезпечує ядерну транслокацію NF-κB. Активація NF-κB індукуює запальні цитокіни, включно з IL-6 та IL-1β, і максимізує запальну відповідь [44, 51, 52, 57, 58]. Хемокіни, включно з MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), також беруть участь у запальній відповіді шляхом рекрутування активних чинників запальних клітин і молекул адгезії, включно з молекулою міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1). Медіатори запалення беруть участь у прикріпленні лейкоцитів, які можуть вивільняти протеолітичні ферменти, які призводять до пошкодження нирок [59], що сприяє втраті їх функції і життєздатності. Зрештою, надмірний окиснювальний стрес і хронічне запалення прискорюють опосередковане радикалами пошкодження, що призводить до деградації клітин і пошкодження нирок [60].

Було окремо показано, що пуринергічний рецептор 2X7 (P2X7 R) та інфламасом NLRP3 відіграють важливу роль у двох моделях метаболічної хронічної хвороби нирок. Крім того, NLRP3 були причетні до хронічного стерильного запалення низького рівня, що характеризує метаболічні розлади, хоча механізми, задіяні в активації інфламасом за цих умов, досі невідомі. Тому досліджували роль P2X7 R (через активацію інфламасом NLRP3) у запаленні й пошкодженні нирок, викликаних дієтою з високим вмістом жиру — моделлю метаболічного синдрому. На високожировій дієті миші з втраченим P2X7 R демонстрували послаблені ниркові функціональні й структурні зміни. Також зменшувалися запалення, фіброз і окиснювальний/карбонільний стрес порівняно з тваринами дикого типу за відсутності суттєвих відмінностей у метаболічних параметрах. Це було пов'язано з пригніченням регуляції компонентів запалення NLRP3 — ASC, прокаспази-1, проінтерлейкіну-1β і проінтерлейкіну-18, а також гальмуванням активації запалення, про що свідчить зниження швидкості утворення зрілої каспази-1, тоді як зрілі IL-1β та IL-18 були відсутні. Посилена експресія NLRP3 і прокаспази-1, посттрансляційний процесинг прокаспази-1 і вивільнення IL-18 у відповідь на ліпополісахариди + 2'(3')-O-(4-бензоїл)бензоїл АТФ були ослаблені за умов мовчання P2X7 R у культивованих подоцитах (епітеліальні клітини в ниркових капсулах, які вкривають капіляри клубочків) миші. Експресія білків і мРНК P2X7 R, NLRP3 та ASC також була підвищеною в нирках пацієнтів з діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом, про що свідчить гістологічно задокументоване захворювання нирок. Ці дані свідчать про важливу роль пуринергічної системи, принаймні частково через активацію NLRP3-інфламасом, у процесі, що викликає «метаболічні» ниркові запалення й пошкодження, і визначають P2X7 R і NLRP3 як нові терапевтичні мішені [61].

Отже, пригнічення активації NLRP3 і подальшої гіперзапальної реакції є таргетною терапевтичною стратегією для зменшення пошкодження нирок [62].

Сигнальний шлях АМФ-активованої кінази/SIRT1/PGC1α також пов'язаний з пошкодженням нирок. Відомо, що SIRT1 захищає від діабетичної нефропатії. При діабеті ацетилювання p65 прискорює транскрипційну активність комплексу NF-κB. SIRT1 взаємодіє з субодиницею p65 комплексу NF-κB, деацетилює p65

і, отже, пригнічує активацію NF-κB. Попередні дослідження були зосереджені на тому факті, що SIRT1 пригнічує активацію NLRP3-інфламасом. Крім того, що SIRT1 зменшує втрату подоцитів і альбумінурію шляхом пригнічення експресії клаудину-1 у подоцитах [63, 64], SIRT1 також запобігав індукованому гіперглікемією мезангіальному розширенню шляхом інтенсифікації AMPK/ mTOR (mammalian target of rapamycin) сигнального шляху [65]. Крім того, PGC1α, низхідна молекула сигнального шляху AMPK/SIRT1, пригнічує надекспресію ROS і гіперзапалення нирок [57]. Отже, активація шляху AMPK/SIRT1/PGC1α може бути можливим механізмом, пов'язаним з лікуванням пошкодження нирок, спричиненого гіперглікемією.

Леспедеза традиційно використовується для лікування запалення сечовивідних шляхів, нефриту і діабету [9, 66]. Нещодавно деякі дослідження показали, що природні сполуки мають терапевтичний ефект при різних пошкодженнях органів. ЕЛ також містять багато сполук, таких як геністеїн, кверцетин, дайдзеїн, катехін, рутин, лютеолін і нарингін [5]. Було визначено, що ці природні фітохімічні речовини в екстракті леспедези мають антиоксидантну й протизапальну дію, а також знижують рівень глюкози в крові при гіперглікемії [53, 67]. Зокрема, різні поліфеноли, такі як геністеїн, кверцетин і нарингін, мають антиоксидантну функцію — є донорами електронів і активно поглинають ROS. Попередні дослідження показали, що ЕЛ послаблюють утворення кінцевих продуктів глікації (AGE), а також ендотеліальну дисфункцію, викликану глюкотоксичністю, спричиненою метилглюксалем *in vitro* [6]. Крім того, ЕЛ послаблювали індуковане MGO діабетичне ураження нирок *in vitro* та *in vivo* [57]. Отже, дослідження продемонстрували, що в мишей з ЦД2 ЕЛ здійснюють захисну дію щодо гіперзапалення, пов'язаного з NLRP3-інфламасомами. У високій дозі ЕЛ стимулювали активацію сигнального шляху AMPK/SIRT1/PGC1α і послаблювали окиснювальний стрес, хоча деякі молекулярні маркери вибірково регулювалися при різних дозах екстракту. Зрештою, це дослідження свідчить про те, що ЕЛ можуть мати користь для запобігання індукованому гіперглікемією запаленню нирок при діабеті та його полегшенню.

Крім того, антидіабетична дія препарату посилюється здатністю до корекції гіперглікемії та сприянням поглинанню глюкози скелетними м'язами [4, 6].

Препарати леспедези й інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iSGLT2, гліфлозини)

Привертає увагу подібність терапевтичних ефектів і механізмів дії препаратів леспедези та iSGLT2. Як і iSGLT2, препарати леспедези здійснюють терапевтичний вплив на хвороби нирок і печінки (фіброз, стеатоз, НАЖХП) [68], діабет і ожиріння, серцево-судинну систему тощо.

Подібними є і механізми їх дії. Як iSGLT2, так і препарати леспедези впливають на вміст ліпідів в крові, накопичення жиру в печінці та інших тканинах, гальмують продукцію мітохондріальних ROS і мітохондріальний окиснювальний стрес [69], що призводить до поліпшен-

ня функції судинних ендотеліальних клітин у пацієнтів з діабетом [70]. Механізми, що лежать в основі дії цих препаратів, можуть бути пов'язані із захистом функції ендотелію, антиоксидантним стресом, протизапальним ефектом. Вони знижують кількість прозапальних цитокінів, включно з IL-1β, IL-18, IL-6 і TNFα, а також молекул адгезії, таких як MCP-1, ICAM-1 і VCAM-1, шляхом пригнічення сигнального шляху NLRP3-інфламасом, NF-κB і через активацію AMPK/SIRT1/PGC1α-сигнального шляху і активацію сигнальних шляхів Nrf2/ARE [71–77].

Отже, інгібітори SGLT2 здатні впливати на рівень показників ліпідного обміну, функцію мітохондрій, запальні процеси, окисний стрес, функцію ендотелію та автофагію, що пов'язано зі зниженням ризику серйозних серцево-судинних ускладнень.

Висновки

Отже, клінічні та доклінічні випробування препаратів леспедези демонструють їх перспективність для лікування ХХН, діабетичної нефропатії, серцево-судинних захворювань і хвороб печінки. Перевагою цих препаратів є багатоплановість, системність дії, що зближує їх з гліфлозинами, а також відсутність побічних ефектів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Yarnell E. *Botanical medicines for the urinary tract. World J. Urol.* 2002. Vol. 20. № 5. P. 285–93. doi: 10.1007/s00345-002-0293-0. PMID: 12522584.
2. Yarnell E.L. *Botanical medicines used for kidney disease in the United States. Iran. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 6. № 6. P. 407–18. PMID: 23146977.
3. Cornara L., Xiao J., Burlando B. *Therapeutic Potential of Temperate Forage Legumes: A Review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016. Vol. 56. Suppl. 1. P. S149–61. doi: 10.1080/10408398.2015.1038378. PMID: 26507574.
4. Іванов Д.Д. *Як потенціювати дію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи? Нурки.* 2022. Т. 10. № 3. С. 156–161. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239593.
5. Maximov O.B., Kulesh N.I., Stepanenko L.S., Dmitrenok P.S. *New prenylated isoflavanones and other constituents of Lespedeza bicolor. Fitoterapia.* 2004. Vol. 75. № 1. P. 96–8. doi: 10.1016/j.fitote.2003.07.012. PMID: 14693230.
6. Do M.H., Lee J.H., Wahedi H.M. et al. *Lespedeza bicolor ameliorates endothelial dysfunction induced by methylglyoxal glucotoxicity. Phytomedicine.* 2017. Vol. 36. P. 26–36. doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.005. PMID: 29157823.
7. Dyshlovoy S.A., Tarbeeva D., Fedoreyev S. et al. *Polyphenolic Compounds from Lespedeza Bicolor Root Bark Inhibit Progression of Human Prostate Cancer Cells via Induction of Apoptosis and Cell Cycle Arrest. Biomolecules.* 2020. Vol. 10. № 3. P. 451. doi: 10.3390/biom10030451. PMID: 32183314; PMCID: PMC7175281.
8. Kim Y.R., Nam S.H. *Effects of a mouthwash containing Lespedeza cuneata extract on risk of dental caries: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Sci. Rep.* 2022 Dec 1. 12(1). 20761. doi: 10.1038/s41598-022-25162-w. PMID: 36456715; PMCID: PMC9715620.
9. Ko Y.H., Shim K.Y., Kim S.K. et al. *Lespedeza bicolor Extract Improves Amyloid Beta25–35-Induced Memory Impairments*

- by Upregulating BDNF and Activating Akt, ERK, and CREB Signaling in Mice. *Planta Med.* 2019. Vol. 85. № 17. P. 1363-1373. doi: 10.1055/a-1018-5402. PMID: 31618776.
10. Tarbeeva D.V., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S. et al. Polyphenolic Compounds from *Lespedeza bicolor* Protect Neuronal Cells from Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11. № 4. P. 709. doi: 10.3390/antiox11040709. PMID: 35453394; PMCID: PMC9025851.
11. Do M.H., Lee J.H., Cho K. et al. Therapeutic Potential of *Lespedeza bicolor* to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familial Diabetic Nephropathy. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. № 8. P. 1138. doi: 10.3390/jcm8081138. PMID: 31370192; PMCID: PMC6723630.
12. Kim Y., Lee H., Kim S.Y., Lim Y. Effects of *Lespedeza bicolor* Extract on Regulation of AMPK Associated Hepatic Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 8. № 12. P. 599. doi: 10.3390/antiox8120599. PMID: 31795363; PMCID: PMC6943630.
13. Tarbeeva D.V., Fedoreyev S.A., Veselova M.V. et al. Cytotoxic polyphenolic compounds from *Lespedeza bicolor* stem bark. *Fitoterapia*. 2019. Vol. 135. P. 64-72. doi: 10.1016/j.fitote.2019.04.003. PMID: 31004693.
14. Thuy N.T.T., Lee J.E., Yoo H.M., Cho N. Antiproliferative Pterocarpanes and Coumestans from *Lespedeza bicolor*. *J. Nat. Prod.* 2019. Vol. 82. № 11. P. 3025-3032. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00567. PMID: 31675225.
15. Iijima Y., Nakayama M., Miwa T. et al. Nephroprotective Effects of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Intern. Med.* 2023. Vol. 62. № 5. P. 681-688. doi: 10.2169/internalmedicine.6685-20. PMID: 36858619; PMCID: PMC10037009.
16. Кушніренко С.В., Іванов Д.Д., Ротова С.О., Кушніренко О.В. Ренопротекторні можливості *Lespedeza capitata* у хворих на хронічну хворобу нирок із цукровим діабетом 2-го типу. *Нирки*. 2022. Т. 10. № 3. С. 162-168. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239594.
17. Di Cerbo A., Iannitti T., Guidetti G., Centenaro S., Canello S., Cocco R. A nutraceutical diet based on *Lespedeza* spp., *Vaccinium macrocarpon* and *Taraxacum officinale* improves spontaneous feline chronic kidney disease. *Physiol. Rep.* 2018. Vol. 6. № 12. P. e13737. doi: 10.14814/phy2.13737. PMID: 29906338; PMCID: PMC6003637.
18. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017. Vol. 389. № 10075. P. 1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. PMID: 27887750.
19. Schnaper H.W. The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2017. Vol. 24. № 2. P. 107-116. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.011. PMID: 28284376; PMCID: PMC5351778.
20. Djurdjaj S., Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Mol. Aspects Med.* 2019. Vol. 65. P. 16-36. doi: 10.1016/j.mam.2018.06.002. PMID: 29909119.
21. Duni A., Liakopoulos V., Roumeliotis S., Peschos D., Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 15. P. 3711. doi: 10.3390/ijms20153711. PMID: 31362427; PMCID: PMC6695865.
22. Lovisa S., Zeisberg M., Kalluri R. Partial Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Other New Mechanisms of Kidney Fibrosis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 27. № 10. P. 681-695. doi: 10.1016/j.tem.2016.06.004. PMID: 27372267.
23. Khan M.A., Kassianos A.J., Hoy W.E., Alam A.K., Healy H.G., Gobe G.C. Promoting Plant-Based Therapies for Chronic Kidney Disease. *J. Evid. Based Integr. Med.* 2022. Vol. 27. P. 2515690X221079688. doi: 10.1177/2515690X221079688. PMID: 35243916; PMCID: PMC8902019.
24. Chen L., Deng H., Cui H. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017. Vol. 9. № 6. P. 7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208. PMID: 29467962; PMCID: PMC5805548.
25. Liu J., Wei Q., Guo C. et al. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 5. P. 950. doi: 10.3390/ijms18050950. PMID: 28468297; PMCID: PMC5454863.
26. Guzzi F., Cirillo L., Roperto R.M., Romagnani P., Lazzeri E. Molecular Mechanisms of the Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition: An Updated View. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 19. P. 4941. doi: 10.3390/ijms20194941. PMID: 31590461; PMCID: PMC6801733.
27. Poluzzi C., Nastase M.V., Zeng-Brouwers J. et al. Biglycan evokes autophagy in macrophages via a novel CD44/Toll-like receptor 4 signaling axis in ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2019. Vol. 95. № 3. P. 540-562. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.037. PMID: 30712922.
28. Kiliš-Pstrusińska K., Wiela-Hojeńska A. Nephrotoxicity of Herbal Products in Europe-A Review of an Underestimated Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. № 8. P. 4132. doi: 10.3390/ijms22084132. PMID: 33923686; PMCID: PMC8074082.
29. Лисюк Р.М., Дармограй Р.Є. Рослини роду *Lespedeza* як перспективні джерела сучасних лікарських засобів. *Фітотерапія*. 2015. № 2. С. 31-5.
30. Штриголь С.Ю., Товчига О.В. Біологічно активні речовини та препарати рослинного походження з нефропротекторною активністю. *Фармаком*. 2010. № 1. С. 140-155.
31. Товчига О.В., Ролік С.М., Штриголь С.Ю. Препарати з нефропротекторною дією: огляд фармацевтичного ринку України. *Укр. біофармацевт. журн.* 2011. Т. 13. № 2. С. 29-35.
32. Fan X., Wei W., Huang J., Liu X., Ci X. Isoorientin Attenuates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity Through the Inhibition of Oxidative Stress and Apoptosis via Activating the SIRT1/SIRT6/Nrf-2 Pathway. *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 264. doi: 10.3389/fphar.2020.00264. PMID: 32256355; PMCID: PMC7093647.
33. Попова Н.В., Дихтярев С.И., Маслова Н.Ф., Литвиненко В.И., Алмакаева Л.Г. Лечение заболеваний почек фитохимическими препаратами. *Фітотерапія*. 2011. № 4. С. 40-44.
34. Lee H., Kim S.Y., Lim Y. *Lespedeza bicolor* extract supplementation reduced hyperglycemia-induced skeletal muscle damage by regulation of AMPK/SIRT/PGC1 α -related energy metabolism in type 2 diabetic mice. *Nutr. Res.* 2023. Vol. 110. P. 1-13. doi: 10.1016/j.nutres.2022.12.007. PMID: 36638746.
35. Jorge A.P., Horst H., de Sousa E., Pizzolatti M.G., Silva F.R. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14C-glucose uptake in rat soleus muscle. *Chem. Biol. Interact.* 2004. Vol. 149. № 2-3. P. 89-96. doi: 10.1016/j.cbi.2004.07.001. PMID: 15501431.
36. Lee J.K., Kang D.G., Lee H.S. Vascular relaxation induced by aqueous extract of *Lespedeza cuneata* via the NO-cGMP pathway. *J. Nat. Med.* 2012. Vol. 66. № 1. P. 17-24. doi: 10.1007/s11418-011-0546-6. PMID: 21607822.
37. Lee J.H., Parveen A., Do M.H., Lim Y., Shim S.H., Kim S.Y. *Lespedeza cuneata* protects the endothelial dysfunction via eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs. *Phytomedicine*. 2018 Sep 15. 48. 1-9. doi: 10.1016/j.phymed.2018.05.005. Epub 2018 May 9. PMID: 30195866.
38. Burlando B., Verotta L., Cornara L., Bottini-Massa E. *Herbal Principles in Cosmetics: Properties and Mechanisms of Action*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2010. 460 p.
39. Chen S., Jiang H., Wu X., Fang J. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators*

- Inflamm.* 2016. Vol. 2016. P. 9340637. doi: 10.1155/2016/9340637. PMID: 28003714; PMCID: PMC5149671.
40. Al-Dosari D.I., Ahmed M.M., Al-Rejaie S.S., Alhomida A.S., Ola M.S. Flavonoid Naringenin Attenuates Oxidative Stress, Apoptosis and Improves Neurotrophic Effects in the Diabetic Rat. *Retina. Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 10. P. 1161. doi: 10.3390/nu9101161. PMID: 29064407; PMCID: PMC5691777.
41. Do M.H., Hur J., Choi J., Kim Y., Park H.Y., Ha S.K. *Spatholobus suberectus* Ameliorates Diabetes-Induced Renal Damage by Suppressing Advanced Glycation End Products in db/db Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 9. P. 2774. doi: 10.3390/ijms19092774. PMID: 30223524; PMCID: PMC6163801.
42. He L., Zhou X., Huang N. et al. AMPK Regulation of Glucose, Lipid and Protein Metabolism: Mechanisms and Nutritional Significance. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017. Vol. 18. № 6. P. 562-570. doi: 10.2174/1389203717666160627071125. PMID: 27356941.
43. Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Тронько Н.Д. Роль АМРК и mTOR в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина (обзор литературы). *Проблеми ендокринної патології.* 2016. № 3. С. 77-90.
44. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом «Медкнига», 2018. 264 с.
45. Li Y., Xu S., Mihaylova M.M. et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 2011. Vol. 13. № 4. P. 376-388. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.009. PMID: 21459323; PMCID: PMC3086578.
46. Joven J., Espinel E., Rull A. et al. Plant-derived polyphenols regulate expression of miRNA paralogs miR-103/107 and miR-122 and prevent diet-induced fatty liver disease in hyperlipidemic mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1820. № 7. P. 894-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.03.020. PMID: 22503922.
47. Miyase T., Sano M., Yoshino K., Nonaka K. Antioxidants from *Lespedeza homoloba* (II). *Phytochemistry.* 1999 Sep. 52(2). 311-9. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00194-6. PMID: 10513404.
48. Lee Y.S., Chang Z., Park S.C., Lim N.R., Kim N.W. Antioxidant activity and irritation response of *Lespedeza bicolor*. *J. Toxicol.* 2005. Vol. 21. P. 115-119.
49. Dong X.G., An Z.M., Guo Y., Zhou J.L., Qin T. Effect of triptolide on expression of oxidative carbonyl protein in renal cortex of rats with diabetic nephropathy. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2017. Vol. 37. № 1. P. 25-29. doi: 10.1007/s11596-017-1689-9. PMID: 28224432.
50. Pieper C.M., Roza A.M., Henderson J.D. Jr, Zhu Y.R., Lai C.S. Spatial distribution and temporal onset of NF- κ B activation and inducible nitric oxide synthase within pancreatic islets in the pre-diabetic stage of genetic, diabetic-prone BB rats: attenuation by drug intervention decreases inflammatory cell infiltration and incidence of diabetes. *Inflamm. Res.* 2004. Vol. 53. № 1. P. 22-30. doi: 10.1007/s00011-003-1223-3. PMID: 15021977.
51. Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Пушкарьов В.В., Гуда Б.Б., Тронько М.Д. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF- κ B (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2015. Т. 21. № 3-4. С. 287-298.
52. Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Пушкарьов В.В., Тронько Н.Д. Механізми патогенезу атеросклерозу у хворих на діабет. Роль NF- κ B (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології.* 2017. № 2. С. 64-76. doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.10.
53. Lee S.J., Hossaine M.D., Park S.C. A potential anti-inflammatory activity and depigmentation effect of *Lespedeza bicolor* extract and its fractions. *Saudi J. Biol. Sci.* 2016. Vol. 23. № 1. P. 9-14. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.01.016. PMID: 26858533; PMCID: PMC4705262.
54. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 12. № 12. P. 2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116. PMID: 28522654; PMCID: PMC5718284.
55. Ratliff B.B., Abdulmahdi W., Pawar R., Wolin M.S. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 2016. Vol. 25. № 3. P. 119-46. doi: 10.1089/ars.2016.6665. PMID: 26906267; PMCID: PMC4948213.
56. Minutoli L., Puzzo D., Rinaldi M. et al. ROS-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation in Brain, Heart, Kidney, and Testis Ischemia/Reperfusion Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. Vol. 2016. P. 2183026. doi: 10.1155/2016/2183026. PMID: 27127546; PMCID: PMC4835650.
57. Park J.E., Lee H., Kim S.Y., Lim Y. *Lespedeza bicolor* Extract Ameliorated Renal Inflammation by Regulation of NLRP3 Inflammasome-Associated Hyperinflammation in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9. № 2. P. 148. doi: 10.3390/antiox9020148. PMID: 32050658; PMCID: PMC7071116.
58. Song W., Wei L., Du Y., Wang Y., Jiang S. Protective effect of ginsenoside metabolite compound K against diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B/p38 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice. *Int. Immunopharmacol.* 2018. Vol. 63. P. 227-238. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.027. PMID: 30107367.
59. Zheng Z., Zheng F. Immune Cells and Inflammation in Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. P. 1841690. doi: 10.1155/2016/1841690. PMID: 26824038; PMCID: PMC4707326.
60. Granata S., Dalla Gassa A., Bellin G., Lupo A., Zaza G. Transcriptomics: A Step behind the Comprehension of the Polygenic Influence on Oxidative Stress, Immune Deregulation, and Mitochondrial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. P. 9290857. doi: 10.1155/2016/9290857. PMID: 27419142; PMCID: PMC4932167.
61. Solini A., Menini S., Rossi C. et al. The purinergic 2X7 receptor participates in renal inflammation and injury induced by high-fat diet: possible role of NLRP3 inflammasome activation. *J. Pathol.* 2013. Vol. 231. № 3. P. 342-53. doi: 10.1002/path.4237. PMID: 23843215.
62. Kim S.M., Kim Y.G., Kim D.J. et al. Inflammasome-Independent Role of NLRP3 Mediates Mitochondrial Regulation in Renal Injury. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 2563. doi: 10.3389/fimmu.2018.02563. PMID: 30483252; PMCID: PMC6240646.
63. Zhou L., Xu D. Y., Sha W.G. et al. High glucose induces renal tubular epithelial injury via Sirt1/NF- κ B/microR-29/Keap1 signal pathway. *J. Transl. Med.* 2015. Vol. 13. P. 352. doi: 10.1186/s12967-015-0710-y. PMID: 26552447; PMCID: PMC4640239.
64. Chou X., Ding F., Zhang X., Ding X., Gao H., Wu Q. Sirtuin-1 ameliorates cadmium-induced endoplasmic reticulum stress and pyroptosis through XBP-1s deacetylation in human renal tubular epithelial cells. *Arch. Toxicol.* 2019. Vol. 93. № 4. P. 965-986. doi: 10.1007/s00204-019-02415-8. PMID: 30796460.
65. Cetrullo S., D'Adamo S., Tantini B., Borzi R.M., Flamigni F. mTOR, AMPK, and Sirt1: Key Players in Metabolic Stress Management. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2015. Vol. 25. № 1. P. 59-75. doi: 10.1615/critrevukaryotgeneexpr.2015012975. PMID: 25955819.
66. Release Brochure for Kanoka roundhead lespedeza (*Lespedeza capitata*). USDA-Natural Resources Conservation Service, Manhattan PMC, Manhattan, KS 66502. Published: December 2011.

67. Rask-Madsen C., King G.L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab.* 2013 Jan 8. 17(1). 20-33. doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.012. PMID: 23312281; PMCID: PMC3546345.
68. Zhou P., Tan Y., Hao Z., Xu W., Zhou X., Yu J. Effects of SGLT2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. P. 1144838. doi: 10.3389/fendo.2023.1144838. PMID: 36936142; PMCID: PMC10014961.
69. Левчук Н.І., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М., Тронько М.Д. Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу на метаболізм ліпідів у хворих на цукровий діабет (огляд літератури). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2023. Т. 29. № 1–2. С. 5–21. doi: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-1.
70. Mone P., Varzideh F., Jankauskas S.S. et al. SGLT2 inhibition via empagliflozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress: insights from frail hypertensive and diabetic patients. *Hypertension*. 2022. Vol. 79. P. 1633–43.
71. Nakatsu Y., Kokubo H., Bumdelger B. et al. The SGLT2 Inhibitor Luseogliflozin Rapidly Normalizes Aortic mRNA Levels of Inflammation-Related but Not Lipid-Metabolism-Related Genes and Suppresses Atherosclerosis in Diabetic ApoE KO Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 8. P. 1704. doi: 10.3390/ijms18081704. PMID: 28777298; PMCID: PMC5578094.
72. Nasiri-Ansari N., Nikolopoulou C., Papoutsis K. et al. Empagliflozin Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in High Fat Diet Fed ApoE(-/-) Mice by Activating Autophagy and Reducing ER Stress and Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. № 2. P. 818. doi: 10.3390/ijms22020818. PMID: 33467546; PMCID: PMC7829901.
73. Rahadian A., Fukuda D., Salim H.M. et al. Canagliflozin Prevents Diabetes-Induced Vascular Dysfunction in ApoE-Deficient Mice. *J. Atheroscler. Thromb.* 2020. Vol. 27. № 11. P. 1141–1151. doi: 10.5551/jat.52100. PMID: 32101837; PMCID: PMC7803832.
74. Podestà M.A., Sabiu G., Galassi A., Ciceri P., Cozzolino M. SGLT2 Inhibitors in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11. № 2. P. 279. doi: 10.3390/biomedicines11020279. PMID: 36830815; PMCID: PMC9953060.
75. Nishiyama A., Kitada K. Possible renoprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. P. 1115413. doi: 10.3389/fmed.2023.1115413. PMID: 36968844; PMCID: PMC10033659.
76. Mancini S.J., Boyd D., Katwan O.J. et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. P. 5276. doi: 10.1038/s41598-018-23420-4. PMID: 29588466; PMCID: PMC5869674.
77. Li C., Zhang J., Xue M. et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. Vol. 18. № 1. P. 15. doi: 10.1186/s12933-019-0816-2. PMID: 30710997; PMCID: PMC6359811.

Отримано/Received 17.06.2023

Рецензовано/Revised 05.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.07.2023 ■

Information about authors

Sokolova L.K., MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Pushkarev V.M., Doctor of Biological Sciences, PhD, Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

Tronko M.D., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the SI "V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

Conflicts of interests. No declared.

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

SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Prospects for the use of Lespedeza preparations (Lespedeza sp.) for the treatment of kidney pathology and other diabetic complications

Abstract. Lespedeza sp. it is a plant of the pea family. In traditional folk medicine, it is used to treat nephritis, azotemia, inflammation, diabetes, and diuresis. It contains many tannins, flavonoids and related polyphenolic compounds, such as genistein, quercetin, daidzein, catechin, rutin, luteolin, naringin, which determine the therapeutic properties of the plant. Lespedeza extracts (LE) have antioxidant, antityrosinase, anti-inflammatory, estrogenic, antimicrobial, antifungal activity, improve memory in the treatment of cognitive dysfunction. In addition, LE is used as a therapeutic agent to prevent diabetic nephropathy, reduces hyperglycemia-induced inflammation, oxidative stress, liver damage and fibrosis, inhibits the growth of lung carcinoma and prostate cancer cells. Herbal medicines are increasingly being used to treat patients with chronic kidney disease (CKD). Angiotensin antagonists, nonspecific renoprotectors, and immunomodulatory/adaptogenic herbs are primarily used. Systematization of scientific data on the phytochemical composition, pharmacological activity, and medicinal use of the Lespedeza genus

plants allow the use of LE for the treatment of kidney diseases. The significant advantages of Lespedeza tincture for patients with acute kidney disease and those with CKD have been revealed. Lespedeza flavonoids improve protein-energy metabolism, which has a favorable nephroprotective effect and slows down the progression of CKD, preserving normal excretory function. LE also increases diuresis, eliminates edema, reduces the level of azotemia and albuminuria, increases sodium excretion, improves renal filtration and excretion of nitrogenous products with urine. The advantage of LE in normalizing the capillary permeability of the renal glomeruli is a mild diuretic effect, which prevents a significant loss of electrolytes, unlike synthetic diuretics. Thus, clinical and preclinical trials of lespedeza drugs demonstrate their prospects for the treatment of CKD, diabetic nephropathy, cardiovascular and liver diseases. The advantages of these drugs are versatility, systemic action, which brings them closer to gliflozins, as well as the absence of side effects.

Keywords: lespedeza drugs; kidney disease; diabetic complications

УДК 616.441-008.61

Камінський О.В.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Субклінічний гіпертиреоз: лікувати чи спостерігати?

Резюме. Субклінічний гіпертиреоз є тимчасовим проміжним клінічним станом між нормальним функціональним станом щитоподібної залози (ЩЗ) і маніфестним тиреотоксикозом, діапазон меж тиреотропного гормону (ТТГ) — 0,1–0,39 мМО/л. На сьогодні існуючі рекомендації пропонують пасивно спостерігати в цьому періоді за зміною рівнів ТТГ у крові, але в найближчі тижні — місяці в переважній більшості пацієнтів субклінічний гіпертиреоз дуже швидко трансформується в маніфестний, перетинаючи межу ТТГ нижче за 0,1 мМО/л, що потребує використання тиреостатиків. Однак ми пропонуємо при субклінічному гіпертиреозі не втрачати час і застосовувати терапевтичну стратегію, спрямовану на відомі патогенетичні ланки: дефіцит йоду, селену й вітаміну D, в ідеальному випадку використовуючи їх одночасно. Вирішальним засобом лікування є стандартизований великодозовий екстракт кореня перстачу білого, який дозволяє повернути близько 60 % пацієнтів до еутиреїдного стану. З огляду на те, що частою причиною виникнення гіпертиреозу є йодний дефіцит, особливо за наявності вузлів у ЩЗ, існує необхідність застосування препаратів йоду в безпечних фізіологічних профілактичних дозуваннях у межах 150–200 мкг/добу. Для збільшення ефективності доцільно поєднати препарати йоду з препаратами селену, що знизить імовірність утворення вільних радикалів. У той же час селен знижує напругу в імунній системі. Дуже зручно використовувати в такій ситуації існуючий в Україні комбінований препарат йоду/селену в дозі 150 мкг/75 мкг відповідно один раз на день. Таким чином ми впливаємо на декілька патогенетичних ланок розвитку гіпертиреозу. Часто дисфункція ЩЗ може супроводжуватись дефіцитом/нестачею вітаміну D, а автоімунні захворювання (автоімунний тиреоїдит, тиреотоксикоз) завжди пов'язані з ним. Вітамін D є головним регулятором імунної системи, при його нестачі розвивається її дисфункція. Без використання цього вітаміну в клінічно ефективних дозуваннях (4000–5000 МО щодня) в короткочасний період субклінічного гіпертиреозу значно зменшуються шанси на повернення до еутиреїдного стану. Вирішальне значення для нормалізації функції ЩЗ при наявному субклінічному гіпертиреозі має використання препарату Альба. Застосування препарату Альба дозволяє приблизно в 60 % випадків таких порушень повернути пацієнтів до стану еутиреозу незалежно від наявності або відсутності вузлового/багатовузлового зоба. Ефективність такого лікування збільшується при максимально ранньому використанні препарату Альба у дозі 2 капсули на день, а бажаний результат може бути досягнутий протягом перших декількох місяців. Рекомендованим мінімальним терміном прийому препарату є період 6 місяців, по змозі — подовження до одного року та більше.

Ключові слова: субклінічний гіпертиреоз; йодна недостатність; селен; вітамін D; фітотерапія

Вступ

Суттєву роль у зростанні захворюваності населення України відіграють ендокринні порушення, особливо щитоподібної залози (ЩЗ). Перш за все до таких масових захворювань відносять вузловий зоб, хронічний автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, гіпертиреоз. Їх виник-

нення спричиняє зниження працездатності населення, зменшення якості й тривалості життя, потребує значних фінансових витрат на лікування і реабілітацію хворих. Попередні й останні дослідження, проведені провідними науковими установами всього світу, встановили масове зростання патології ЩЗ, особливо в регіонах,

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Камінський Олександр Валентинович, д.м.н., старший науковий співробітник, завідувач відділу радіаційної ендокринології, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна, e-mail: endocriner@gmail.com

For correspondence: Oleksiy V. Kaminskyi, MD, PhD, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Illienka st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com

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

які зазнають дії негативних чинників довкілля, у тому числі у зв'язку з природним дефіцитом йоду і селену, який існує на всій території України й більшості регіонів Європи. У світі значна увага приділяється боротьбі з дефіцитом природних нутрієнтів (йоду, селену, вітаміну D тощо), а також з тютюнопалінням, що є необхідними заходами для запобігання тиреоїдній патології її лікування.

Гормони ЩЗ є життєво необхідними і принципово важливими для нормальної роботи всіх органів і систем організму без жодних винятків. Дисбаланс тиреоїдних гормонів, навіть незначний, завжди призводить до змін функціонування будь-яких клітин, що супроводжується в пацієнтів низкою скарг на самопочуття й лабораторно-біохімічними змінами (концентрації гормонів, ліпідів тощо). Часто виникають скарги на слабкість, надмірну втому, безсоння, сонливість вдень, зміни артеріального тиску, порушення менструального циклу, запори або проноси, сухість шкіри або пітливість, аритмії та багато інших ознак. Кожна з цих скарг окремо спостерігається при інших порушеннях, однак виявлення декількох у того самого пацієнта може свідчити про наявність гіпотиреозу (нестачу тиреоїдних гормонів) або гіпертиреозу (надлишок цих гормонів).

Незначні зміни в рівнях гормонів ЩЗ навіть у межах референтного (лабораторного) діапазону призводять до підвищення ризиків виникнення серцево-судинних і нервових захворювань, у тому числі онкологічних (рак шлунка, щитоподібної і молочних залоз) [1]. Відомим фактом є відсутність фолікулярного раку ЩЗ і зменшення частоти папілярного раку в регіонах, де немає нестачі йоду.

Йод є ключовим мікроелементом для синтезу гормонів ЩЗ, через що впливає на формування інтелекту в дітей і його підтримку в підлітків, дорослих і осіб похилого віку. У зв'язку з нестачею йоду коефіцієнт розумового розвитку (IQ) може знижуватися до 15 балів (середній рівень IQ в Україні 94 бали, а в країнах Європи — 100 балів), а також впливає на продуктивність праці дорослих людей і їхню здатність знайти роботу.

Відомо, що дефіцит йоду і селену формує йододефіцитні стани і захворювання, такі як вузловий зоб, субклінічний гіпотиреоз і гіпертиреози. У Міжнародній класифікації хвороб нового, 11-го перегляду значна увага приділена йододефіцитним порушенням: синдрому уроджених йододефіцитних розладів, йод-дефіцит-пов'язаним тиреоїдним захворюванням і суміжним порушенням, субклінічному йододефіцитному гіпотиреозу.

Висновки досліджень вказують, що низьке споживання йоду збільшує ризик підвищеної активності ЩЗ для підтримки еутиреозу [2]. Іншими словами, йодний дефіцит стимулює гіпертиреоз. Дехто вважає, що тільки надлишок йоду може викликати гіпертиреоз, і це дійсно відбувається при значному надлишку (понад 5000 мг/день), однак і надлишок, і нестача йоду призводять у пацієнтів до різних порушень функції ЩЗ залежно від генетичних і соматичних передумов.

У свавців є висока чутливість до дефіциту йоду й низька чутливість до його надлишку, що сформовано еволюційно.

Недавнє датське дослідження (публікація 2019 р.) продемонструвало, що йодування солі зменшило в країні ризики тиреотоксикозу вдвічі. Ці нові дані з Данії свідчать про зниження захворюваності на тиреотоксикоз в середньому на 50 % через 15 років після початку обов'язкового йодування солі, а в осіб, старших за 60 років, — на 70 % [3, 4].

Ендогенний легкий, або субклінічний, гіпертиреоз пов'язаний з підвищеним ризиком смерті від ішемічної хвороби серця, випадків фібриляції передсердь, серцевої недостатності, переломів і надмірної смертності, особливо в пацієнтів з рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові < 0,1 мМО/л [5].

Постійно низькі концентрації ТТГ через 1 рік після встановлення діагнозу хвороби Грейвса (маніфестного тиреотоксикозу) асоціювалися зі збільшенням смертності незалежно від методу лікування (HR 1,55; 95% ДІ 1,08–2,24) [6].

Тобто гормони ЩЗ є надто важливими для підтримки нормальної роботи організму, що впливає на якість і тривалість життя людей, однак їх синтез значною мірою залежить від чинників зовнішнього середовища. Навіть незначне відхилення їх рівня від вузького діапазону нормальних значень (субклінічні порушення) призводить до гормонально-метаболічних змін в інших тканинах і системах і появи низки скарг на самопочуття в пацієнтів. Тиреотоксикоз і навіть легкий (субклінічний) гіпертиреоз пов'язані з вищим ризиком серцево-судинних проблем і остеопорозу [6], тоді як гіпотиреоз асоціюється з дисліпідемією, атеросклерозом, а також підвищеним ризиком серцево-судинних подій [7]. Тобто будь-який гіпертиреоз є загрозою і потребує лікування.

Періодично з'являються публікації і рекомендації, які пропонують розширити межі нормальних значень для гормонів ЩЗ, однак такі автори часто не мають достатнього клінічного досвіду або не є ендокринологами, які вивчали різноманіття попередніх наукових досліджень, вони не знайомі зі станом пацієнтів, які мають коливання рівнів гормонів і не можуть завагітніти навіть при незначній зміні концентрації тиреотропного гормону. Саме вузький діапазон нормальних значень будь-яких гормонів та іонів у крові забезпечує нормальне функціонування органів і систем, що ми називаємо «ідеальним цільовим клінічним рівнем», і він відрізняється від так званих референтних лабораторних рівнів, які дуже часто не мають наукового підґрунтя, отриманого в клінічних контрольованих дослідженнях. Наприклад, більшість авторитетних організацій, таких як Американська тиреоїдна асоціація (АТА), вважають за нормальний рівень ТТГ для здорових осіб у діапазоні 0,4–4,0 мМО/л (коефіцієнт перерахунку 1 : 1). Однак бажаний цільовий (клінічний) діапазон для вагітних жінок є обмеженим у першому триместрі, він має становити 0,1–2,5 мМО/л. Досвідчені ендокринологи при застосуванні замісної гормональної терапії при гіпотиреозі використовують межі ТТГ 0,5–2,5 мМО/л.

У голландських рекомендаціях для лікарів загальної практики згадується, що при оптимальному прийомі препаратів ТТГ має бути у діапазоні 0,5–2,0 мМО/л, а вТ₄ — бути «високономральним» [7, 8].

Попередні епідеміологічні дослідження рівнів ТТГ серед здорового населення виявили середній рівень 0,5–2,5 мМО/л. Третє національне дослідження здоров'я і харчування NHANES III (1988–1994 рр.) у США показало, що лабораторний референтний діапазон, визначений на основі значень у нормальній популяції, становив 0,4–4,12 мМО/л. У Сполученому Королівстві рекомендації, що видані Асоціацією клінічної біохімії, пропонують використовувати стандартний діапазон 0,4–4,0 мМО/л. Крім того, рекомендації Національної академії клінічної біохімії Британії (NACB) стверджують, що понад 95 % здорових еутиреоїдних суб'єктів мали концентрацію ТТГ у сироватці 0,4–2,5 мМО/л [9].

Настанова 22 NACB прямо стверджує, що референтні інтервали ТТГ повинні формуватися лабораторними виробниками при дослідженні від 95% довірчих меж логарифмічних трансформованих значень принаймні 120 ретельно обстежених здорових еутиреоїдних добровольців без видимого зоба або такого, що пальпується, без сімейного анамнезу дисфункції ЩЗ, з негативними тиреоїдними аутоантитілами, які також не приймають жодних ліків, що впливають на гіпоталамічну вісь [8]. Думаємо, далеко не всі лабораторні виробники дотримуються цього.

Більшість дискусій останнім часом зосереджено на тому, як визначити верхню межу ТТГ, припускається, що верхня межа норми повинна бути знижена до 2,5 мМО/л.

Існуючі рекомендації з діагностики порушень функції ЩЗ не враховують індивідуальну чутливість людей до надлишку/нестачі тиреоїдних гормонів. Одні особи будуть добре почуватися при рівнях ТТГ понад 10 мМО/л або нижче за 0,1 мМО/л, більшість відчують зміни ТТГ при субклінічних рівнях понад 2,5 мМО/л (неможливість завагітніти, коливан-

ня тиску, аритмії, погане самопочуття) або нижче за 0,4 мМО/л (тахікардія, аритмії, шлунково-кишкові розлади).

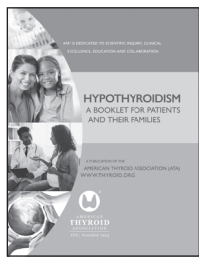
Нижче (рис. 1) наводимо нормальні цільові значення рівнів тиреотропного гормону в різних клінічних обставинах.

Особливе практичне питання — лікувати чи не лікувати субклінічний гіпертиреоз (у межах ТТГ 0,1–0,39 мМО/л). Коли рівень ТТГ становить нижче за 0,1 мМО/л, усі рекомендації говорять про потребу в застосуванні тиреостатиків, за винятком післяродового тиреоїдиту. Маніфестний гіпертиреоз потребує медикamentозного лікування, оскільки супроводжується низкою клінічних проявів надлишку тиреоїдних гормонів (коливання тиску, випадіння волосся, постійна тахікардія, схуднення тощо). При субклінічному гіпертиреозі ці скарги можуть також бути, а в деяких пацієнтів їх майже немає. Однак навіть при мінімальних зовнішніх проявах гіпертиреоз збільшує загрозливі серцево-судинні ризики (аритмія, декомпенсація серцевої недостатності).

Субклінічний гіпертиреоз, який інюді в публікаціях називають легким, є клінічним станом, при якому знижується рівень ТТГ нижче за норму (0,1–0,39 мМО/л), однак без зміни рівнів тиреоїдних гормонів (вТ₃, вТ₄), хоча на практиці останні інколи можуть бути вже надмірно збільшеними. Теоретично маніфестний гіпертиреоз (тиреотоксикоз) вже супроводжується зміною рівня ТТГ (нижче за 0,1 мМО/л) зі збільшенням тиреоїдних гормонів і потребує активного застосування тиреостатиків.

Що стосується зміни ТТГ при гіпертиреозі, то пацієнт знаходиться в проміжному стані між нормою і маніфестним гіпертиреозом упродовж деякого часу, який може тривати декілька тижнів — місяців. При тому, що рівень ТТГ має змінюватися кожні 3 тижні. Цей недовгий період можна використати з користю при своєчасному виявленні й повернути пацієнта в лави здорових осіб, застосувавши патогенетичне лікування причин захворювання. В іншому випадку можна спостерігати, як знижується ТТГ, і чекати рівня маніфестації.

Пацієнти	ТТГ (мМО/л)
Які не приймають препарати тироксину або тиреостатики	0,4–4,0
Невагітні жінки, які не приймають препарати тироксину, але планують вагітність у даний час	0,5–2,5
Приймають препарати тироксину	0,5–2,5 (компенсація)
Вагітні, які приймають препарати тироксину	Менше за 2,5 (компенсація)
Приймають тиреостатики	1,0–3,5 (компенсація)



European Thyroid Journal
Guidelines
 2021 European Thyroid Association
 Guideline on Thyroid Disorders prior
 and during Assisted Reproduction

Рисунок 1. Нормальні цільові значення рівнів тиреотропного гормону при різних клінічних станах

З огляду на те, що частою причиною виникнення гіпертиреозу є йодний дефіцит, особливо за наявності вузлів в ЩЗ, існує необхідність застосування препаратів йоду в безпечних фізіологічних профілактичних дозах у межах 150–200 мкг/добу. Для збільшення ефективності доцільно поєднати препарати йоду з препаратами селену, що знизить імовірність утворення вільних радикалів. У той же час селен знижує напругу в імунній системі. Дуже зручно використовувати в такій ситуації існуючий в Україні комбінований препарат йоду/селену в дозі 150 мкг/75 мкг відповідно один раз на день. Таким чином ми впливаємо на декілька патогенетичних ланок розвитку гіпертиреозу.

Часто дисфункція ЩЗ може супроводжуватись дефіцитом/нестачею вітаміну D, а автоімунні захворювання (автоімунний тиреоїдит, тиреотоксикоз) завжди пов'язані з ним. Вітамін D є головним регулятором імунної системи, при його нестачі розвивається її дисфункція. Якщо не використовувати цей вітамін у клінічно ефективних дозуваннях (4000–5000 МО щодня) в короткочасний період субклінічного гіпертиреозу, значно зменшуються шанси на повернення до еутиреїдного стану.

Вирішальне значення для нормалізації функції ЩЗ при наявному субклінічному гіпертиреозі має використання препарату Альба. Застосування Альба дозволяє приблизно в 60 % випадків таких порушень повернути пацієнтів до стану еутиреозу незалежно від наявності або відсутності вузлового/багатовузлового зоба. Ефективність такого лікування збільшується при максимально ранньому використанні Альба в дозі 2 капсули на день, а бажаний результат може бути досягнутий протягом перших декількох місяців. Рекомендованим мінімальним терміном прийому препарату є період 6 місяців, по змозі — подовження до одного року та більше.

Можна казати, що препарат Альба є «препаратом останньої надії» для пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом.

Препарат Альба є високодозовим стандартизованим екстрактом кореня рослини перстачу білого, що містить низку біологічно активних речовин і мі-

кроелементів, тропних до тиреоїдних клітин, які мають протизапальні, антиоксидантні, антимуагенні й мембраностабілізуючі властивості. Клінічна ефективність Альби підтверджена в декількох наукових дослідженнях. Навіть при маніфестному тиреотоксикозі препарат скорочував терміни лікування й значно прискорював зниження рівнів антитіл до рецепторів ТТГ, що є тиреостимулюючими.

Що ми отримуємо завдяки додаванню препарату стандартизованого екстракту кореня перстачу білого Альба до стандартної схеми лікування тиреоїдної патології? Біологічно активні компоненти (альбінін і подібні), які містяться в перстачі, пригнічують проліферативні процеси в тиреоїдній тканині, що пояснює ефективність їх застосування при наявності гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ та інших тканинах. Додавання стандартизованого екстракту кореня перстачу білого до основної довготривалої терапії призводить до посилення ефективності лікування й швидшого досягнення бажаних результатів, що доведено в Національному дослідженні препарату Альба (близько півтори тисячі пацієнтів), декількох клінічних дослідженнях у відомих наукових центрах України і експериментальних роботах [10–13]. В усіх дослідженнях отримані майже однакові результати: зменшення об'єму ЩЗ і розмірів вузлів, поліпшення функціонального стану ЩЗ при гіпотиреозі й гіпертиреозі, скорочення термінів лікування до досягнення мети. Ефективність застосування стандартизованого екстракту кореня перстачу білого при порушеннях стану ЩЗ, за даними експериментальних робіт, пов'язана зі стабілізуючим впливом компонентів на мембрани тиреоцитів.

У лікарів є можливість застосування рослинних препаратів, що не лише містять йод та інші мікроелементи, але й завдяки біологічно активним складовим забезпечують лікувальний ефект. Для прискорення процесів апоптозу в клітинах аденоми нам потрібні додаткові лікувальні засоби. До таких засобів можна віднести препарат стандартизованого екстракту кореня перстачу білого Альба. Його застосування в дозі 600 мг/день

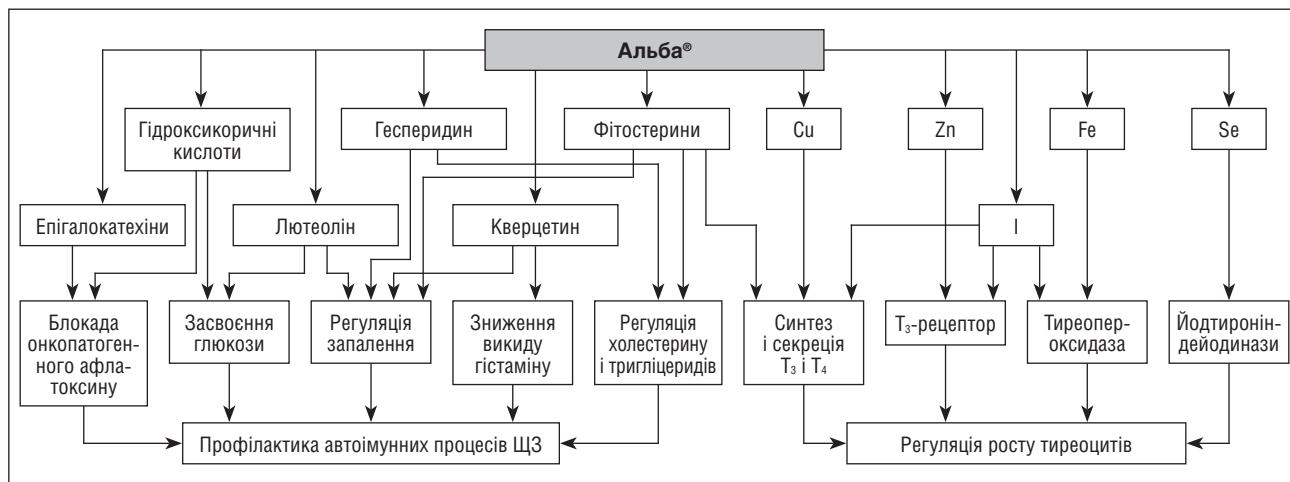


Рисунок 2. Вплив молекулярних компонентів стандартизованих екстрактів перстачу білого на функціонування щитоподібної залози (Громова О.А. та співавт., 2012)

протягом тривалого часу (понад 6–12 місяців) є безпечним і ефективним у лікуванні тиреоїдної патології. Його можна використовувати в комбінації з іншими лікувальними заходами (препаратами йоду, гормонів, тиреостатиків) одночасно, досягаючи максимального терапевтичного тиреоїдного ефекту. Така комбінація є найбільш дієвою.

Корені перстачу білого (*Potentilla alba*) містять не лише мікроелементи, але й велику кількість біологічно активних компонентів — біофлавоноїдів, поліфенолів (до 33 % від власного складу), альбінін та інші речовини, встановлено присутність сапонінів, флавоноїдів (рутин, кверцетин, лутеолін, апігенін, кофеїнова, хлорогенова й ферулова кислоти), танінів (до 20,5 % від власного складу), більшість з яких мають значні антиоксидантні властивості, що сприяють зниженню рівнів пероксид-радикалів, гідроксильних радикалів і деградації фосфоліпідів, а також демонструють антимуутагенні, протизапальні й імуномодулюючі властивості [14–17] (рис. 2).

Отже, субклінічний гіпертиреоз є тимчасовим проміжним клінічним станом між нормальним функціональним станом ЩЗ і маніфестним тиреотоксикозом, діапазон меж ТТГ — 0,1–0,39 мМО/л. Сьогодні існуючі рекомендації пропонують пасивно спостерігати в цьому періоді за зміною рівнів ТТГ у крові, але в найближчі тижні — місяці в переважній кількості пацієнтів субклінічний гіпертиреоз дуже швидко трансформується в маніфестний, перетинаючи межу ТТГ нижче за 0,1 мМО/л, що потребує використання тиреостатиків. Однак ми пропонуємо при субклінічному гіпертиреозі не втрачати час і застосовувати терапевтичну стратегію, спрямовану на відомі патогенетичні ланки: дефіцит йоду, селену і вітаміну D, в ідеальному випадку використовуючи їх одночасно. Вирішальним засобом лікування є стандартизований великодозовий екстракт кореня перстачу білого — препарат Альба, який дозволяє повернути близько 60 % пацієнтів до еутиреїдного стану.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Taylor P.N., Razvi S., Pearce S.H., Dayan C.M. Clinical review: a review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. 3562–3571. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1315>.
2. Manousou S., Andersson M., Eggertsen R. et al. Iodine deficiency in pregnant women in Sweden: a national cross-sectional study. *European Journal of Nutrition.* 2020. 59. 2535–2545. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02102-5>.
3. Zimmermann M.B. Salt iodization halves risk of thyrotoxicosis in Denmark. 2019 Nov. 15(11). 632–633. DOI: 10.1038/s41574-019-0261-z.
4. Petersen M. et al. Changes in subtypes of overt thyrotoxicosis and hypothyroidism following iodine fortification. *Clinical Endocrinology.* 2019. 91. 652–659. <https://doi.org/10.1111/cen.14072>.
5. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L. et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2018 Aug. 7(4). 167–186. doi: 10.1159/000490384.
6. Okosieme O.E., Taylor P.N., Evans C. et al. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Apr. 7(4). 278–287. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30059-2.
7. Wouters H.J.C.M. et al. Epidemiology of thyroid disorders in the Lifelines Cohort Study (the Netherlands). *PLoS One.* 2020. 15(11). e0242795. Published online 2020 Nov 25. doi: 10.1371/journal.pone.0242795.
8. Sijbom M., van Lieshout J., Felix-Schollaart B., Burgers J.S., Bouma M. Summary of the 'Thyroid disorders' guideline of the Dutch College of General Practitioners' (NHG)]. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 2013. 157(35). A6667. PMID: 23985246.
9. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003. 13. 3–126.
10. Кваченюк А.Н., Кваченюк Е.Л. Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы. *Лечебное дело.* 2012. № 3–4. С. 99–104.
11. Паньків В.І. Використання фітотерапії в комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2012. № 2. С. 114–117.
12. Паньків В.І., Гурьянов В.Г., Петровская Л.Р. Динамика размеров щитовидной железы у больных диффузным и узловым зобом, аутоиммунным тиреоидитом на фоне монотерапии препаратом Альба® в различных регионах Украины. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. Т. 13. № 8. С. 526–535.
13. Киселева И.А., Теплая Е.В., Каминский А.В. Применение растительного препарата «Альба» в лечении больных с патологией щитовидной железы. *Лікарська справа.* 2012. № 8. С. 116–119.
14. Dorman H.J., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Hiltunen R. Antioxidant and pro-oxidant evaluation of a *Potentilla alba* L. rhizome extract. *Chem Biodivers.* 2011 Jul. 8(7). 1344–56.
15. Peppercorn M.A., Goldman P. Caffeic acid metabolism by gnotobiotic rats and their intestinal bacteria. *Proc. Natl Acad. Sci USA.* 1972. 69(6). 1413–1415.
16. Schutz K., Muks E., Carle R., Schieber A. Quantitative determination of phenolic compounds in artichoke-based dietary supplements and pharmaceuticals by high-performance liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 2006. 54(23). 8812–8817.
17. Shimoi K., Okada H., Furugori M., Goda T., Takase S., Suzuki M. et al. Intestinal absorption of luteolin and luteolin 7-O-beta-glucoside in rats and humans. *FEBS Lett.* 1998. 438(3). 220–224.

Отримано/Received 17.07.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2023 ■

Information about author

Oleksiy V. Kaminskyi, MD, PhD, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6692-2137>

Conflicts of interests. Not declared.

O.V. Kaminskyi

State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Subclinical hyperthyroidism: treatment or surveillance?

Abstract. Subclinical hyperthyroidism is a temporary intermediate clinical state between the normal functional state of the thyroid gland and manifest thyrotoxicosis, within the range of thyroid-stimulating hormone (TSH) limits of 0.1–0.39 mIU/l. Currently, the existing guidelines suggest passively monitoring changes in the blood TSH levels during this period, but in the coming weeks and months, subclinical hyperthyroidism will very quickly transform into manifest hyperthyroidism in most patients, crossing the TSH limit below 0.1 mIU/l, which requires the use of antithyroid drugs. However, we suggest do not waste time in case of subclinical hyperthyroidism, and apply a therapeutic strategy aimed at the known pathogenetic links: deficiency of iodine, selenium and vitamin D, ideally using them simultaneously. The decisive treatment is a standardized high-dose extract of *Potentilla alba* root, which allows to return about 60 % of patients to a euthyroid state. Since iodine deficiency is a frequent cause of hyperthyroidism, especially in the presence of thyroid nodules, there is a need to use iodine preparations in safe physiological preventive dosages of 150–200 µg/day. To increase the effectiveness, it is advisable to combine iodine preparations with selenium preparations, which will reduce the risk of free radical formation. At the same time, selenium reduces stress in the immune system. In such a situation, it

is very convenient to use the combined iodine/selenium preparation available in Ukraine at a dose of 150 µg/75 µg, once a day. In this way, we effect several pathogenetic links of hyperthyroidism. Often, thyroid dysfunction can be accompanied by vitamin D deficiency/insufficiency, and autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, thyrotoxicosis) are always associated with it. Vitamin D is the main regulator of the immune system, its deficiency causes dysfunction of the latter. Not using this vitamin in clinically effective dosages (4,000–5,000 IU daily) during the short-term period of subclinical hyperthyroidism significantly reduces the chances of returning to the euthyroid state. The use of Alba is of decisive importance for the normalization of thyroid function in subclinical hyperthyroidism. The use of Alba allows to return patients to a state of euthyroidism in approximately 60 % of cases of such disorders, regardless of the presence or absence of a nodular/multinodular goiter. The effectiveness of this treatment increases with the earliest possible use of Alba at a dose of 2 capsules per day, and the desired result can be achieved within the first few months. The recommended minimum period of taking the drug is 6 months, with the possibility of extension to one year or more.

Keywords: subclinical hyperthyroidism; iodine deficiency; selenium; vitamin D; phytotherapy

Єфіменко О.О.

Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

Підтримка вагінального здоров'я при дисгормональних порушеннях у жінок

Резюме. Зміни рівня гормонів на різних етапах життя жінки можуть призвести до порушення функції вульвовагінальної ділянки. У статті описано причини і патогенез вагінального дискомфорту і сухості піхви, пов'язаних зі змінами гормонального профілю. Особливий акцент зроблено на генітоуринарному менопаузальному синдромі (ГУМС), який є найпоширенішою причиною сухості піхви. Основна терапевтична мета при вагінальних проявах гормонального дисбалансу — полегшення симптомів і відновлення вагінального середовища. Вагінальні зволожувачі, що містять гіалуронову кислоту (ГК), визнаються однією з найефективніших стратегій для досягнення цієї мети. Ефективність і безпека використання ГК при ГУМС продемонстрована в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях і систематичних оглядах, вона порівнянна з ефективністю застосування естрогенів або плацебо. Це можлива альтернатива для жінок, які не можуть або не хочуть використовувати гормональне лікування. На ринку України наявний вагінальний зволожуючий засіб на основі ГК у вигляді вагінальних свічок (супозиторіїв) Верікса, що має регенеративні, антисептичні, протизапальні й імуностимулюючі властивості та використовується для швидкого відновлення і зволоження слизової оболонки піхви та шийки матки. Свічки Верікса позитивно впливають на відновлювальну, протизапальну й дозрівальну функції слизової оболонки піхви, сприяють усуненню суб'єктивних і клінічних проявів захворювання і профілактиці вагінальних інфекцій і запобігають рецидивуванню проявів атрофічного вагініту. Отже, застосування місцевих засобів з ГК, зокрема вагінальних свічок Верікса, може бути перспективною та ефективною терапевтичною опцією для вагінального зволоження і підтримання вагінального здоров'я на різних етапах життя жінок.

Ключові слова: гормональні порушення; жінки; зволоження; сухість піхви; вагінальні супозиторії

У сучасній медичній спільноті особлива увага приділяється проблемам, пов'язаним з дисгормональними порушеннями в жінок різного віку. Зміни рівня гормонів, які відбуваються на різних етапах життя жінки, можуть призвести до появи різноманітних симптомів і дискомфорту. Один з актуальних аспектів таких змін пов'язаний зі здоров'ям і функцією вульвовагінальної ділянки. Починаючи з дисгормональних змін після пологів і закінчуючи періодом менопаузи багато жінок стикаються зі зниженням вологості й дискомфортом у піхві. Ці незручності можуть суттєво позначитися на якості їхнього життя і загальному самопочутті.

Вагінальний дискомфорт і сухість піхви можуть виникати внаслідок генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС), а також після операції на матці або яєчниках, після вагітності й періоду годування груд-

дю, під час прийому контрацептивних препаратів, при синдромі передчасного виснаження яєчників, на тлі лікування онкологічних захворювань або за наявності інших причин дефіциту, коливань або змін рівня статевих гормонів [1–7]. Крім того, вагінальній сухості сприяють метаболічні розлади (наприклад, цукровий діабет, ожиріння), відсутність вагінальних пологів, запальні захворювання кишечника, хронічна серцева недостатність, зменшена сексуальна активність, куріння, зловживання алкоголем, відсутність фізичних вправ і стрес [2–4]. Також слід зауважити, що із сухістю піхви й диспареунією стикаються жінки на грудному вигодовуванні, що пов'язано зі зміною гормонального балансу в цей період. Молодих матерів треба попереджати про ці симптоми і давати їм відповідні поради щодо використання вагінальних лубрикантів і зволожувачів [1–7, 37].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Єфіменко Ольга Олександрівна, доктор медичних наук, лікар вищої категорії, акушер-гінеколог, старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ, Вознесеньський узвіз, 22, Україна, e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Yefimenko Olga Oleksivna, MD, PhD, Doctor of the Highest Category, Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher at the Department of Reproductive Health of the State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Voznesenskyi Descent, 22, Ukraine, e-mail: redact@i.ua

Найбільш частою причиною сухості вагіни є ГУМС, який виникає внаслідок зниження продукції естрогену яєчниками у жінок в період менопаузи. У дослідженні Cagnacci та співавт. за участі 747 жінок віком 40–55 років при ГУМС сухість вагіни була найпоширенішим генітоуринарним симптомом (64,0 %), за яким йшли диспареунія (54,5 %), свербіж (38,5 %), печіння (38,3 %) і дизурія (28,9 %) [5]. Схожі результати були в дослідженні REal Women’s Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs (REVIVE) у 3046 жінок з ГУМС у США: сухість піхви зареєстрована в 55 % учасниць [7]. У дослідженнях ятрогенної передчасної менопаузи в жінок після лікування раку молочної залози поширеність сухості вагіни становила 49 %; після білатеральної оофоректомії випадки сухості вагіни зустрічались у 24 % жінок [6].

ГУМС, раніше відомий як вульвовагінальна атрофія, атрофічний вагініт або урогенітальна атрофія, визначається як сукупність симптомів і ознак, пов’язаних зі зниженням рівня естрогену та інших статевих стероїдів і з анатомічними й функціональними змінами вульвовагінальних тканин і органів таза в період менопаузи й старіння. Синдром може включати такі генітальні симптоми, як сухість, печіння і подразнення, але не обмежується ними; сексуальні симптоми — відсутність змащення, дискомфорт або біль і порушення функції; симптоми невідкладності сечовипускання, дизурію та рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів. Жінки можуть мати деякі або всі ознаки й симптоми, які не пояснюються іншим діагнозом [8].

Синдром або його ознаки певним чином проявляються приблизно в 15–19 % жінок у пременопаузі і 40–57 % — у постменопаузі [3, 6, 9, 10]. Але рівень поширеності цього синдрому може бути недооціненим через чутливий характер проблеми: вважається, що реальна поширеність ГУМС може бути вищою [6, 9, 10]. За статистичними даними очікувана тривалість життя жінок вища, ніж чоловіків, і до 2030 року приблизно > 17 % населення матиме вік > 65 років, для клініцистів стає важливим питання наслідків зниження рівня ендogenous естрогену у жінок під час менопаузи [9].

Слизова оболонка нижніх відділів урогенітального тракту дуже чутлива до впливу естрогенів, зниження рівня яких є основною причиною формування ГУМС у жінок в період менопаузи. Достатній рівень цих гормонів забезпечує і підтримує добре кровопостачання слизової вагінальної оболонки і оптимальний рівень зволоження. Крім того, естрогени можуть викликати проліферацію шарів вагінальної стінки епітелію, а також гладких м’язових волокон і колагену, що підтримує складки вагіни. Епітелій слизової оболонки вагіни, багатий на глікоген, є живильним субстратом для бактерій вагінальної мікробіоти. Вагінальна мікробіота — це динамічна змінна система, представлена різноманітними бактеріями, життєдіяльність і баланс яких забезпечує вагінальний гомеостаз. Важливість мікробіоти у формуванні вагінального здоров’я не можна недооцінювати. Домінантним компонентом вагінальної мікробіоти є лактобактерії. Вироблення молочної кислоти в результаті життєдіяльності цих бак-

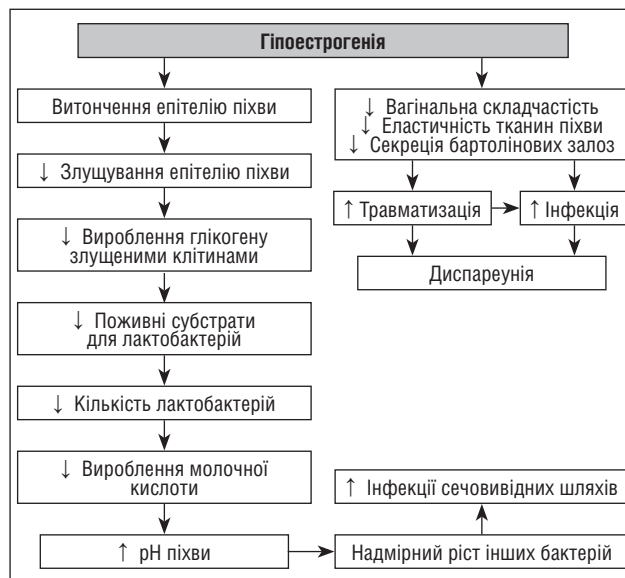


Рисунок 1. Патогенез ГУМС
(адаптовано з Hendaria M.P., Sari M., 2022)

терій забезпечує підтримку оптимального низького рН вагінальної рідини, захищаючи тим самим від інфекцій сечостатевих шляхів. При гіпоестрогенних станах вагінальний епітелій стоншується, втрачається його бар’єрна функція, знижується вагінальне згортання, еластичність тканин, знижується секреторна активність бартолінових залоз, порушується баланс вагінальної мікробіоти, що призводить до зменшення вагінального зволоження, травматизації слизової оболонки вагіни, запалення вагінальних стінок і неприємних відчуттів (рис. 1). Відчуття сухості часто супроводжується іншими скаргами, такими як печіння і біль у вагінальній ділянці, перед входом до піхви і в зовнішній частині статевих органів. У багатьох випадках статевий акт стає болісним через ці незручності. Це може акцентувати проблему еректильної дисфункції в чоловіків і навіть спонукати самотніх жінок утримуватися від встановлення стосунків з можливими новими партнерами. Отже, вагінальний дискомфорт і сухість піхви можуть мати істотний негативний вплив на міжособистісні відносини, якість життя, повсякденну діяльність і сексуальну функцію [1–7, 11].

Незважаючи на наявність різних варіантів лікування, несвоєчасне або неналежне лікування вагінальної сухості є поширеним явищем, і лише меншість жінок звертаються за консультацією до лікаря. За даними Наррі та співавт., лише 54 % жінок у менопаузі готові обговорити своє сексуальне здоров’я з фахівцем [12]. Згідно з результатами дослідження Palacios, 75 % пацієнток з ГУМС не звертаються по допомогу до фахівців [13]. Під час опитування, проведеного у Великій Британії серед жінок віком 55–85 років (n = 2045), 33 % жінок, які повідомили про диспареунію і/або вагінальну сухість, не зверталися за професійною консультацією, а 36 % вдавалися до використання безрецептурного засобу [3]. Про схожі результати також повідомив J.A. Simon: 37 % жінок із симптомами, пов’язаними з вагінальним дискомфортом, не проконсультувалися

з лікарем, і 40 % чекали 1 рік або більше, перш ніж зробити це [14]. Потенційними перешкодами щодо пошуку й використання оптимального лікування є низька поінформованість жінок щодо фізіологічних змін, пов'язаних з рівнем статевих гормонів в організмі, неналежна обізнаність щодо доступності ефективних і безпечних методів лікування, а також небажання/незручність обговорення з фахівцем симптомів інтимного характеру, стурбованість щодо безпеки лікування і недостатнє полегшення симптомів при застосуванні певних засобів [3].

Перед фахівцями в галузі жіночого здоров'я стоїть завдання раннього виявлення ГУМС та інших гіпоестрогенних станів і своєчасного введення етіопатогенетичного лікування. З точки зору обстеження важливо зібрати детальний анамнез для виявлення можливих причин, що включають вплив подразників (гігієнічні гелі, мило, сперміциди тощо), використання антиестрогенних препаратів, проведення оофоректомії або хіміотерапії [3–14].

Діагноз підтверджується вагінальним обстеженням і кольпоскопією, завдяки якій можна виявити атрофічний епітелій і тонкі, бліді крововиливи петехіального характеру, які виникають після легкого травмування або дотику. Необхідно також проводити бактеріологічні дослідження, визначати кислотність вагінального вмісту, проводити цитологічне дослідження вагінальних мазків і вираховувати індекс каріопікнозу [3–14].

Основна терапевтична мета в управлінні вагінальними проявами дисгормональних порушень — полегшити симптоми і відновити вагінальне середовище. Підтримка гормонального балансу, відсутність болю і дискомфорту в ділянці піхви, а також можливість продовжувати повноцінне статеве життя — це важливі складові задоволеності якістю життя у жінок у менопаузі. Результати досліджень продемонстрували, що з-поміж майже 100 тис. жінок у постменопаузальному періоді віком від 50 до 79 років 52 % мали сексуальні контакти після настання менопаузи. При цьому майже чверть заміжніх жінок віком від 70 до 79 років під час опитування відповіли, що все ще мають статеві стосунки [15]. Гінекологи повинні проактивно починати відкриту дискусію з пацієнтами щодо урогенітальних симптомів. Лікування слід починати в міру появи симптомів і підтримувати із часом. Вибір терапії залежить від вираженості симптомів захворювання і від уподобань і очікувань жінок.

Згідно із загальноприйнятими міжнародними стандартами рекомендаціями першої лінії для лікування легких і помірних вагінальних проявів гіпоестрогенних станів є негормональні вагінальні лубриканти, які слід використовувати перед статевим актом, і вагінальні зволожувачі з тривалим ефектом, які використовуються регулярно; у таких випадках важлива регулярна статева активність [2, 3, 16, 17]. Застосування підгрупи вагінальних зволожувачів, що містять гіалуронову кислоту (ГК), полісахарид з високою молекулярною масою, визнається як одна з найефективніших стратегій допомоги жінкам з вагінальними симптомами гіпоестрогенії. Ці засоби продемонстру-

вали значні клінічні результати в полегшенні симптомів ГУМС з точки зору ефективності, безпечності й переносимості.

ГК — це високомолекулярна речовина в класі глікозаміногліканів, яка є важливим компонентом багатьох тканин організму — сполучної, епітеліальної та нервової тощо. ГК має численні властивості; зокрема, при топічному застосуванні вона діє як зволожуючий, пом'якшувальний, мукоадгезивний, загоювальний і тканиновідновлювальний агент. ГК є основним компонентом позаклітинного матриксу, який може зв'язувати велику кількість води через свою особливу молекулярну структуру і властивості (у 1000 разів більше за свою вагу) [18–25]. При вагінальному застосуванні ГК закріплюється на стінках піхви і, зв'язуючи велику кількість молекул води, вивільняє ці молекули в тканину, викликаючи її гідратацію. Ця гідратація відбувається через пересування води й електролітів у вагінальну дермальну васкулатуру, спричиняючи розширення дрібних судин і збільшення кровопостачання слизової оболонки [20]. Ці властивості забезпечують мастильний і зволожуючий ефекти ГК, що сприяє підтримці належного рівня гідратації та пружності тканини статевих органів. Окрім цього, захисна плівка, яку утворює ГК на слизовій оболонці піхви й шийки матки, гальмує перикаріальну міграцію вірусів і бактерій, а також здійснює антиоксидантну дію, сповільнюючи дію вільних радикалів, що сприяє процесу загоєння і відновленню тканин [21].

Адгезія є необхідним першим кроком у мікробній колонізації та патогенезі. Наявні дані показують, що ГК завдяки своїм фізико-хімічним і біологічним властивостям чинить антиадгезивну/антибіоплівкову дію щодо деяких найпоширеніших бактерій [22]. ГК також може знижувати проліферацію грибів (наприклад, має антикандидозну активність проти вагінальних штамів *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*) і зменшувати інфікування здорових клітин деякими вірусними штамми (герпес та інші) [23, 24].

ГК вважається одним із ключових гравців у процесі регенерації тканин. Було доведено, що вона модулює через специфічні рецептори запалення, клітинну міграцію та ангиогенез, утворення грануляційної тканини, утворення епітелію та ремоделювання тканин, які є основними фазами загоєння ран. Дослідження показали, що більшість властивостей ГК залежить від її молекулярного розміру. Високомолекулярна ГК демонструє виражені протизапальні та імуносупресивні властивості. Ця біологічно активна сполука присутня на всіх етапах процесу загоєння рани не лише як компонент середовища рани, але і як фактор, який активно модулює регенерацію тканин [25, 26].

Місцеве використання ГК при ГУМС вивчали в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях і систематичних оглядах рандомізованих контрольованих досліджень (найвищий рівень доказовості 1A). G. Buzzaccarini та співавт. у систематичному огляді клінічних випробувань інтравульварних та інтравагінальних засобів, що містять ГК, проаналізували результати 17 оригінальних досліджень (від рандомізованих

контрольованих досліджень до поздовжніх (лонгitudинальних) досліджень). Було встановлено, що ГК ефективна в зменшенні вульвовагінальних симптомів (диспареунія, свербіж, печіння, сухість) і ознак (кровотеча, атрофія, підвищення рН піхви). Вона має властивості ефективного зволожувача для жінок з ГУМС, у яких є протипоказання до терапії естрогенами, і жінок з вульвовагінальними ознаками і симптомами, що впливають на сексуальне благополуччя [28]. Carlos Campagnaro M. dos Santos та співавт. в іншому систематичному огляді, проведеному відповідно до стандарту PRISMA, оцінювали вплив ГК на вагінальні прояви ГУМС порівняно з використанням вагінального естрогену (естріолу) у вигляді гелю або іншого типу вагінального гормону або плацебо. Було включено 5 рандомізованих контрольованих досліджень високої якості, у які загалом було залучено 335 жінок у період менопаузи або постменопаузи віком від 45 до 70 років. Аналіз результатів досліджень показав, що ефективність лікування ГК порівнянна з плацебо при атрофії епітелію, підвищенні рН піхви, диспареунії та порушенні дозрівання клітин. Це можлива альтернатива для жінок, які не можуть використовувати гормональне лікування [20]. Відповідно до рекомендацій міжнародних і національних товариств (наприклад, Міжнародного товариства вивчення вульвовагінальних захворювань (ISSVD), Північноамериканського товариства менопаузи (NAMS), Національної колегії акушерів і гінекологів Франції (CNGOF), Дослідницької групи з менопаузи та старіння (GEMVi) тощо) вагінальні зволожуючі засоби на основі ГК рекомендуються як перша лінія терапії в жінок, які страждають від сухості піхви, а також у жінок, які не можуть або не хочуть використовувати гормони, наприклад у жінок з раком в анамнезі [1, 17, 29].

Застосування місцевих засобів з ГК розглядається як позитивне доповнення комплексної терапії в пацієнток, які пережили гінекологічні онкозахворювання, рак молочної залози з вагінальною атрофією після променевої та хіміотерапії або постгормональної індукції. У тих, хто пережив рак молочної залози, виснаження ГК може посилюватися ад'ювантною терапією інгібіторами ароматази й селективними модуляторами рецепторів естрогенів (SERMs), таким чином потенційно прискорюючи розвиток симптомів, пов'язаних із ГУМС. У клінічних дослідженнях на тлі використання місцевих засобів з ГК спостерігали покращення статеві функції, здоров'я піхви, зменшення симптомів тривалих вульвовагінальних уражень. Дослідження встановили позитивну кореляцію між вагінальними супозиторіями з ГК і зменшенням вагінальної кровотечі, фіброзу й клітинної атипії. Варто зазначити, що після променевої терапії значно знижується здатність до оновлення вагінального епітелію, що призводить до підвищення уразливості слизової оболонки та вагінального болю. Процес відновлення епітелію слизової оболонки піхви є складним і, серед іншого, включає ангиогенез. Було показано, що ГК регулює ангиогенез шляхом впливу на експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF) і серин/треонінпротеїнкінази В (P-AKT) [34, 35].

На ринку України наявний вагінальний зволожуючий засіб на основі ГК у вигляді вагінальних свічок (супозиторіїв) українського виробництва — Верікса. Свічки Верікса — це комбінація 5 компонентів з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулюючими властивостями, що можуть використовуватись для швидкого відновлення й зволоження слизової оболонки піхви та шийки матки [30, 36].

До складу засобу Верікса входять такі активні інгредієнти: гіалуринова кислота — 5 мг, екстракт (чи олія) насіння центели азійської — 20 мг, екстракт календули — 60 мг, екстракт алое — 60 мг, ефірна олія чайного дерева — 2 мг. Уміст жиророзчинного компонента естерин В-02 сприяє поступовому вивільненню діючої речовини й рівномірному обволіканню, що підвищує терапевтичний ефект [30].

Екстракт алое сприяє підсиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні й протизапальні властивості, усуває запалення й подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки [30, 31, 36]. Окрім цього, алое містить вітамін С, який пригнічує ріст патогенних бактерій, забезпечує зниження рН піхви, сприяє відновленню оптимальних показників рН і підтримці нормальної мікрофлори піхви [30, 36].

Екстракт (або олія) насіння центели азійської є багатим джерелом природних біоактивних речовин, три-терпеноїдних сапонінів, флавоноїдів, фенольних кислот, тритерпенових стероїдів, амінокислот і цукрів. Він виявляє антиоксидантні, регенеративні й антисептичні властивості, стимулює синтез колагену, сприяє епітелізації та зміцненню стінок піхви [30, 32, 36]. У дослідженнях показано також, що азіатикозид, виділений з *Centella asiatica*, сприяє проліферації фібробластів і синтезу екстрацелюлярного матриксу при загоєнні ран. Він підвищує рівні мРНК і вироблення білків (наприклад, колагену типу I і III) [33].

Екстракт календули сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення, виявляє протигрибкові, антимікробні, захисні й імуностимулюючі властивості [30, 36].

Ефірна олія чайного дерева виявляє потужні протизапальні, протигрибкові й бактерицидні властивості. Біологічно активні речовини чайного дерева зволожують слизову оболонку піхви [30, 36].

Засіб Верікса застосовується [30]:

— у складі комбінованої терапії як регенеративний, антисептичний, протизапальний та імуностимулюючий засіб для відновлення слизової оболонки піхви;

— для підсилення відновлювальних процесів при атрофічних і дистрофічних змінах слизової оболонки піхви (ерозії та ін.);

— з метою профілактики дисбактеріозу при тривалому застосуванні кортикостероїдів, антибіотиків і запобігання запальним захворюванням унаслідок інфікування піхви після відвідування басейну, сауни або купання в водоймах;

— у складі комбінованої терапії при запальних процесах у піхві;

— при фізіологічній схильності до запальної реакції у випадках травми слизової піхви, при тривалій відсутності можливості виконати гігієнічні процедури (поїздки, походи);

— з метою відновлення слизової оболонки піхви після зтяжних пологів, використання агресивних методів лікування (діатермокоагуляції, лазерної терапії та кріотерапії шийки матки або піхви, абортів, введення сторонніх предметів);

— після вагінальних операцій, пов'язаних з випадінням стінок піхви, шийки й тіла матки;

— у складі комбінованої терапії для відновлення слизової оболонки при запальних станах піхви (бактеріальний вагіноз, неспецифічний кольпіт);

— при вікових змінах стану слизової оболонки (сухість слизової оболонки піхви, кольпіти та ін.).

Висновки

Підтримка гормонального балансу, відсутність болю і дискомфорту в ділянці піхви, достатнє вагінальне зволоження, а також можливість продовжувати повноцінне статеве життя — це важливі складові якості життя в жінок. Застосування місцевих засобів з ГК, зокрема вагінальних супозиторіїв Верікса, є перспективною та ефективною терапевтичною опцією для вагінального зволоження і підтримання вагінального здоров'я на різних етапах життя жінок.

Список літератури

1. Pérez-López F.R. et al. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol. Endocrinol.* 2021 Aug. 37(8). 746-752. doi: 10.1080/09513590.2021.1943346.
2. Henneicke-von Zepelin H.H. et al. Clinical trial shows lasting function of a new moisturizing cream against vaginal dryness. *Wien Med. Wochenschr.* 2017 May. 167(7-8). 189-195. English. doi: 10.1007/s10354-016-0536-0.
3. Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016 Apr. 19(2). 151-61. doi: 10.3109/13697137.2015.1124259.
4. Carati D. et al. Safety, efficacy, and tolerability of differential treatment to prevent and treat vaginal dryness and vulvovaginitis in diabetic women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2016. 43(2). 198-202.
5. Cagnacci A. et al.; writing group of the ANGEL study. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric.* 2019 Feb. 22(1). 85-89. doi: 10.1080/13697137.2018.1529748.
6. Calik-Ksepka A. et al. Signs and symptoms, evaluation, and management of genitourinary tract consequences of premature ovarian insufficiency. *Prz. Menopauzalny.* 2018 Sep. 17(3). 131-134. doi: 10.5114/pm.2018.78558.
7. Kingsberg S.A. et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J. Sex. Med.* 2013. 10. 1790-9
8. Portman D.J., Gass M.L.; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2014 Oct. 21(10). 1063-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
9. Gandhi J. et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016 Dec. 215(6). 704-711. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.
10. Potter N., Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric.* 2021 Feb. 24(1). 19-24. doi: 10.1080/13697137.2020.1820478.
11. Hendaria M.P., Maylita Sari M. The Role of Topical Treatment on Vaginal Tightening. *Periodical of Dermatology and Venereology Dec.* 2022. Vol. 34. № 3. doi:10.20473/bikk.V34.3.2022.203-209.
12. Nappi R.E., Panay N., Bruyniks N. et al. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric.* 2015. 18(2). 233-240.
13. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N. et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric.* 2018. 21(3). 286-291.
14. Simon J.A. et al. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause.* 2013. 20. 1043-8
15. Високомолекулярна гіалуронова кислота: природний компонент у терапії менопаузального синдрому. *Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія».* 2022. № 3-4 (49-50).
16. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005 Feb. 88(2). 222-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.11.003.
17. NAMS. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013. 20(9). 888-902
18. Nappi R.E. et al. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric.* 2020 Oct. 23(5). 519-524. doi: 10.1080/13697137.2020.1754386.
19. Piloto L., Gennari G., Zanellato A.M. Pharmaceutical compositions with hydrating and lubricating activity. U.S., 2017 Patent Application no. 15/038,924.
20. Dos Santos C.C.M. et al. Hyaluronic Acid in Postmenopause Vaginal Atrophy: A Systematic Review. *J. Sex Med.* 2021 Jan. 18(1). 156-166. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.10.016.
21. Costantino D., Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008 Nov-Dec. 12(6). 411-6.
22. Romanò C.L. et al. Hyaluronic Acid and Its Composites as a Local Antimicrobial/Anti-adhesive Barrier. *J. Bone Jt Infect.* 2017 Jan 1. 2(1). 63-72. doi: 10.7150/jbji.17705.
23. Zamboni F., Wong C.K., Collins M.N. Hyaluronic acid association with bacterial, fungal and viral infections: Can hyaluronic acid be used as an antimicrobial polymer for biomedical and pharmaceutical applications? *Bioact. Mater.* 2022 May 2. 19. 458-473. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.04.023.
24. Parolin C. et al. Anti-Candida Activity of Hyaluronic Acid Combined with Lactobacillus crispatus Lyophilised Supernatant: A New Antifungal Strategy. *Antibiotics (Basel).* 2021 May 25. 10(6). 628. doi: 10.3390/antibiotics10060628.
25. Casale M. et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016 Dec. 29(4). 572-582. doi: 10.1177/0394632016652906.

26. Litwiniuk M. et al. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds*. 2016 Mar. 28(3). 78-88.
27. Torretta S. et al. Topical administration of hyaluronic acid in children with recurrent or chronic middle ear inflammations. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016 Sep. 29(3). 438-42. doi: 10.1177/0394632016656012.
28. Buzzaccarini G. et al. Hyaluronic acid in vulvar and vaginal administration: evidence from a literature systematic review. *Climacteric*. 2021 Dec. 24(6). 560-571. doi: 10.1080/13697137.2021.1898580.
29. Trémollières F.A. et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022 Sep. 163. 62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008.
30. Інформація до застосування ВЕРІКСА свічки (супозиції) для відновлення слизової оболонки піхви. <https://behealth.com.ua/veriksa/>
31. Molazem Z. et al. Aloe vera gel and cesarean wound healing; a randomized controlled clinical trial. *Glob. J. Health Sci.* 2014 Aug 31. 7(1). 203-9. doi: 10.5539/gjhs.v7n1p203.
32. Ratz-Lyko A., Arct J., Pytkowska K. Moisturizing and Anti-inflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing Centella asiatica Extract. *Indian J. Pharm. Sci.* 2016 Jan-Feb. 78(1). 27-33. doi: 10.4103/0250-474x.180247.
33. Lu L. et al. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Int. J. Dermatol.* 2004 Nov. 43(11). 801-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02047.x.
34. Cosentino D., Piro F. Hyaluronic acid for treatment of the radiation therapy side effects: a systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018 Nov. 22(21). 7562-7572. doi: 10.26355/eur-rev_201811_16298.
35. Wierzbicka A. et al. Interventions Preventing Vaginitis, Vaginal Atrophy after Brachytherapy or Radiotherapy Due to Malignant Tumors of the Female Reproductive Organs-A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021 Apr 8. 18(8). 3932. doi: 10.3390/ijerph18083932.
36. Бенюк В.О., Курочка В.В., Олешко В.Ф., Момот А.А. Сучасний комплексний підхід у лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022. № 5(60).
37. Barrett G. et al. Women's sexual health after childbirth. *BJOG*. 2000 Feb. 107(2). 186-95. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11689.x.

Отримано/Received 10.08.2023

Рецензовано/Revised 11.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.09.2023 ■

О.О. Yefimenko

Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Maintaining vaginal health in women with hormonal disorders

Abstract. Changes in the level of hormones at various periods of a woman's life can lead to dysfunction of the vulvovaginal region. The article describes the causes and pathogenesis of vaginal discomfort and vaginal dryness associated with changes in the hormonal level. Special emphasis is made on the genitourinary syndrome of menopause, which is the most common cause of vaginal dryness. The main therapeutic goal in vaginal manifestations of hormonal imbalance is to relieve symptoms and restore the vaginal environment. Vaginal moisturizers containing hyaluronic acid (HA) are recognized as one of the most effective strategies for achieving this goal. The effectiveness and safety of HA use in the genitourinary syndrome of menopause has been demonstrated in randomized controlled clinical trials and systematic reviews and is comparable to the effectiveness of estrogen or placebo. It is a possible alternative for women who cannot or do not want to

use hormone therapy. Ukrainian Verixa™ vaginal suppositories is a vaginal moisturizer based on HA, it has regenerative, antiseptic, anti-inflammatory and immunostimulating properties and is used to quickly restore and moisturize the mucous membrane of the vagina and cervix. The obtained data show that Verixa™ suppositories have a positive effect on the restorative, anti-inflammatory and maturing functions of the vaginal mucosa, contribute to the elimination of subjective and clinical manifestations of the disease, prevent vaginal infections and the recurrence of manifestations of atrophic vaginitis. Thus, the use of topical HA products, in particular Verixa™ vaginal suppositories, can be a promising and effective therapeutic option for moisturizing and maintaining vaginal health at various stages of women's lives.

Keywords: hormonal disorders; women; moisturizing; vaginal dryness; vaginal suppositories

UDC 616.441

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1298>

M. Gorobeiko, A. Dinets

Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Verum Expert Clinic, Kyiv, Ukraine

Unexpected mapping of recurrent laryngeal nerve by fluorescence-guided surgery using near-infrared indocyanine green angiography

Abstract. Background. The recurrent laryngeal nerve (RLN) damage and parathyroid gland injury are the most severe complications of thyroid surgery. The possibility of RLN confirmation in the near-infrared spectrum after the injection of indocyanine green (ICG) was not yet been studied. **Aim:** to evaluate the ICG angiography for the identification of RLN during thyroid and parathyroid surgery. **Materials and methods.** ICG angiography of RLN was performed in 7 patients. An intraoperative neuromonitoring was applied as a method of controlling RLN. During the operation, parathyroid glands and RLN were identified by visual inspection (naked eye). To further confirm the location of the parathyroid glands by autofluorescence, an intravenous injection of ICG was performed with a concentration of 0.25 mg/kg followed by the application of the image-based system. **Results.** A good signal was achieved in the near-infrared spectrum from the RLN in all cases after the ICG injection. Sufficient blood perfusion of the RLN could be considered as a reasonable explanation for the exhibition of a good ICG near-infrared signal. **Conclusions.** ICG use might be a helpful approach for the confirmation of the RLN in addition to routine visual identification. Such function could be applied during fluorescence-guided surgery to evaluate the parathyroid gland autofluorescence. Visualization of RLN by ICG angiography is considered as an additional useful feature to prevent RLN injury.

Keywords: recurrent laryngeal nerve; autofluorescence of parathyroid glands; fluorescence-guided surgery; indocyanine green; thyroid surgery; parathyroid surgery; prevention of postoperative complications

Introduction

The recurrent laryngeal nerve (RLN) damage and parathyroid gland injury are the most severe complications of thyroid surgery, accounting from 0.3 to over 38 % [1–4]. The risk for such complications is higher in the case of neck dissection or reoperations, in the central neck compartment, as well as in case of large goiters due to changes in anatomic landmarks [5–8]. The parathyroid glands might be evaluated by using fluorescence-guided surgery (FGS), judging their near-infrared autofluorescence (NIRAF), which could be enhanced by the application of contrast dye indocyanine green (ICG) [9–12].

To prevent RLN damage, intraoperative neuromonitoring (IONM) is widely used in after visual confirmation by the naked eye [4, 13]. Intraoperative localization of parathyroid glands is also mainly under visual identification, which

could be a difficult task in case of reoperations or retrosternal localization [14–17]. Also, RLN detection is important to discriminate upper from lower parathyroid glands by evaluating their relation to the RLN in a patient with parathyroid adenomas [18]. The scientific discovery of the parathyroid autofluorescence in the NIRAF was given a new possibility for intraoperative parathyroid identification. A FGS is a useful approach to detecting parathyroid NIRAF by image-based or probe-based systems with or without a fluorophore. The commonly applied contrast fluorophore is ICG, which is a neurovascular dye [19]. The ICG is frequently used in FGS also to contrast various peripheral nerves [20, 21]. However, little is known about the role of the ICG to contrast the RLN.

The aim of this study was to evaluate the possibility of ICG angiography for the identification of the RLN during thyroid and parathyroid surgery.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Дінець Андрій Володимирович, PhD (медицина), доцент кафедри хірургії, Інститут біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна; Клініка Verum Expert, вул. Деміївська, 13, оф. 3, м. Київ, 03039, Україна; e-mail: andrii.dinets@gmail.com

For correspondence: Andrii Dinets, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Acad. Hlushkov Ave., 2, Kyiv, 03022, Ukraine; Verum Expert Clinic, Demiiivska st., 13, office 3, Kyiv, 03039, Ukraine; e-mail: andrii.dinets@gmail.com

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

Materials and methods

This prospective study cohort comprised 7 patients, who were surgically treated for thyroid and parathyroid neoplasms at the Department of Surgery, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Verum Expert Clinic (Kyiv, Ukraine). Preoperatively all patients underwent routine clinical investigations as demonstrated in our previous reports [14, 22]. Neck ultrasonography and fine needle aspiration biopsy were performed for all patients. Measurement of serum Ca^{2+} was performed before and on the next day after the operation, whereas parathormone was assessed on the 2nd day postoperatively. A capsular dissection technique was applied in all operations.

During the operation, parathyroid glands and RLN were identified by visual inspection (naked eye). To further confirm the location of the parathyroid glands by their NIRAF signal, an intravenous injection of ICG was performed with a concentration of 0.25 mg/kg (Diagnostic Green, Germany) followed by application of the image-based system Fluobeam-800 or Fluobeam LX (Fluoptics, France). Both image-based systems were equipped with a near-infrared laser camera, a console to adjust near-infrared signal, and a monitor with a touchscreen. Assessment of ICG near-infrared signal was performed in a dark room with operation lights off. NIRAF of the parathyroid glands and near-infrared signals from the adjacent tissues were evaluated 1–2 minutes after the intravenous injection of ICG by the manual holding of a near-infrared camera at a distance of 20 cm over the operation field [10, 23]. RLN was also confirmed by IONM by using C2 NerveMonitor, equipped with a straight bipolar fork-shaped stimulation probe and adhesive electrodes for the laryngeal tube (Inomed, Germany). IONM was applied after the visual identification of RLN, before and after ICG injection. The ICG signal was assessed within the area of the RLN location with simultaneous confirmation by IONM while evaluating the parathyroid glands. Quantitative measurements were not performed. Indirect laryngoscopy was performed before surgery and on the 2nd postoperative day for evaluation of possible vocal cord disorders.

Results

The RLNs were identified with confidence in 6 cases by visual inspection, whereas in one case we had some doubts about its location. In view of our goal, we performed careful dissection of the RLN at a distance of 3–5 cm from the point of entering the larynx in the first 5 patients (Fig. 1). Then, in the next two patients (cases 6–7) we performed regular steps without careful dissection of the RLN in order to check the ICG angiography of the RLN in the routine surgical settings (Fig. 2). In all cases, the RLN was confirmed by IONM after the dissection, then an injection of ICG was performed resulting in a distinct NIR signal from the RLN (Fig. 3, 4). In cases 6 and 7 (without careful dissection of the RLN) a good intensity NIR signal was also detected through the undissected tissues covering the RLN (Fig. 4). After several applications of the IONM probe, good signals were obtained from the RLN, containing ICG in the blood vessels supplying the nerve (Fig. 1, 2). The parathyroid glands were identified at visual inspec-



Figure 1. Photograph of the carefully dissected RLN (patient ID 1) within the distance of 3–5 cm from the point of entering the larynx (indicated by the dotted ellipse)

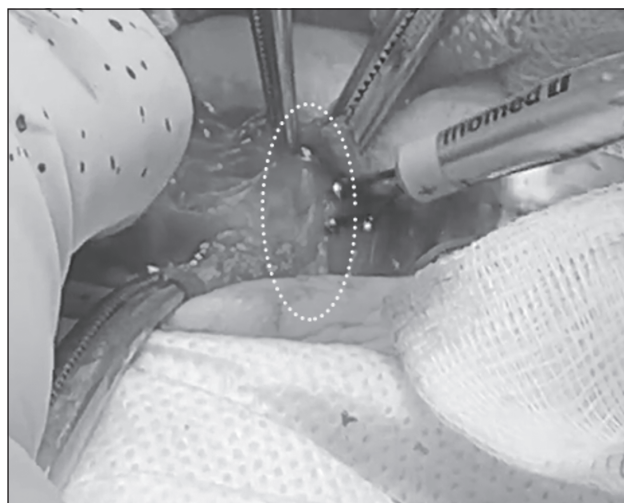


Figure 2. Photograph of the RLN (patient ID 6) without the careful dissection (indicated by the dotted ellipse)



Figure 3. Photograph of the RLN (patient ID 1) in the near-infrared spectrum showing strong signal after the ICG injection (indicated by the dotted ellipse)

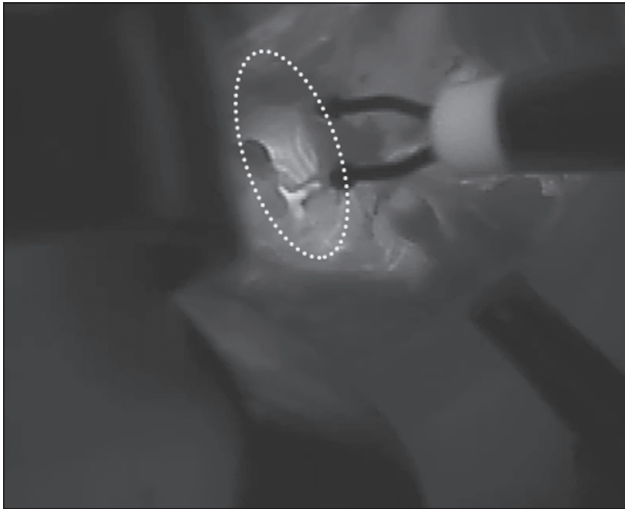


Figure 4. Photograph of the RLN (patient ID 6) in the near-infrared spectrum showing strong signal after the ICG injection through the undissected tissues (indicated by the dotted ellipse)

tion followed by confirmation of their NIRAF using the image-based system in all patients. Pathologic changes in vocal cords were not identified by indirect laryngoscopy pre- or postoperatively in all patients.

Discussion

Our study underlined the importance of intraoperative confirmation of the RLN by an alternative approach in addition to routine visual identification and IONM validation. To the best of our knowledge, this is the first study, evaluating the RLN by using ICG fluorophore.

Sufficient blood perfusion of the RLN could be considered as a reasonable explanation for the exhibition of a good ICG near-infrared signal. Our findings are in line with Tanaka et al., who showed a strong signal for ICG fluorescent angiography in the vastus lateralis motor nerve and suggested presentation of the axial blood perfusion in the nervous tissue [21]. Also, a review article by Wu et al. summarized the utility of FGS to highlight such peripheral nerves as thoracic sympathetic nerves and phrenic nerve by using ICG in addition to electromyography [19].

ICG application might be considered as a helpful approach for the confirmation of the RLN in addition to routine visual identification. Such a feature could be applied during FGS for NIRAF evaluation of the parathyroid glands. Although confirmation of the parathyroid glands could be performed by FGS without ICG angiography [23], the injection of the latter could significantly improve discrimination of the tissues, which is important for the dissection of the central neck compartment or in case of neck reoperations. Also, ICG is a neurovascular dye, so it is appropriate also for RLN visualization [19]. Our study has also revealed that ICG angiography did not interfere with the electromyographic properties of the RLN as judged by the good IONM signal. However, one should take into consideration the small study group, indicating that different findings of the relations between ICG angiography and IONM signal from RLN might be seen in larger cohorts.

The evidence from this study suggests points towards the idea for the RLN confirmation during the visualization of parathyroid glands by NIRAF since FGS is more frequently applied in routine surgical settings. This present finding might help to detect RLN in case of unavailable IONM. In our opinion, application of NIRAF could be used as an initial step before the revision of the zone of RLN location, aiming to reduce the risk of RLN damage or its tiny branches while dissecting tissue. However, the cost of the procedure should be considered as a possible obstacle for the routine application of NIRAF for the RLN confirmation, including in Ukraine [10, 23, 24]. Although it is more common for endocrine surgery centers to get machines for the FGS, it is not always covered by the insurance and additional cost for the regular expenses for the operation might be too high for the patients in case of ordinary thyroid or parathyroid surgery. However, the benefit of FGS is high in case of reoperations on a zone of the thyroid gland to decrease the risk of RLN palsy.

It is also worth mentioning, that RLN visualization and confirmation by the naked eye and IONM are not always associated with normal functioning of RLN as one may judge by the minor voice changes in early post-operative period. The possible problem of RLN functionality in these cases could be associated with edema of adjacent to nerve tissues or edema of RLN itself, microtrauma due to tissue dissection as well as electric trauma in case of repeated application of IONM probe. Still, in case of confirmed RLN integrity, the impaired functionality of the RLN is temporary event.

We admit that this study has some limitations. For example, our results were obtained from the small sample size. It is also worth to mention, that only two devices for FGS were available, whereas different results could be obtained from other image-based systems. On the other hand, analyses of published data to show that almost all FGS image-based systems have approximate technical specifications, except the PTeye fiber probe-based system.

Still, we believe that the overall clinical utility of ICG angiography for RLN detection is relatively low because the near-infrared signal is presented during a short period, and reinjection of the ICG is limited by its toxic effect. However, the possible uses of ICG angiography for RLN detection might be in the case of the need to differentiate upper parathyroid from lower glands by judging their relation to the RLN, which is a difficult task in case of the retrosternal parathyroid adenomas.

Conclusions

To sum up, our study has fully supported the importance of the employment of the apparatus tools, such as IONM for the verification of the RLN, as well ICG angiography and NIRAF for the parathyroid gland confirmation.

Visualization of the RLN by the ICG angiography might be considered during fluorescence-guided surgery for thyroid and parathyroid lesions. Although this RLN identification by the ICG angiography could not be suggested for application in routine clinical settings, this observation might be considered as an additional useful tool for the prevention of RLN injury. Further studies, which take the RLN evaluation by ICG angiography into account will need to be undertaken.

References

- Gunn A., Oyekunle T., Stang M., Kazaure H., Scheri R. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid Surgery: An Analysis of 11,370 Patients. *J. Surg. Res.* 2020 Nov. 255. 42–49. doi: 10.1016/j.jss.2020.05.017.
- Mansor W.N.W., Azman M., Remli R., Yunus M.R.M., Baki M.M. Primary Nonselective Laryngeal Reinnervation in Iatrogenic Acute Recurrent Laryngeal Nerve Injury: Case Series and Literature Review. *Ear Nose Throat J.* 2023 Mar. 102(3). 164–169. doi: 10.1177/0145561321993605.
- Stewart L.A., Kuo J.H. Advancements in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2021 Mar 17. 12. 20420188211000251. doi: 10.1177/20420188211000251.
- Higgins T.S., Gupta R., Ketcham A.S., Sataloff R.T., Wadsworth J.T., Sinacori J.T. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2011 May. 121(5). 1009–17. doi: 10.1002/lary.21578.
- Nabhan F., Dedhia P.H., Ringel M.D. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int. J. Cancer.* 2021 Sep 1. 149(5). 984–992. doi: 10.1002/ijc.33690.
- Lukinović J., Bilić M. Overview of Thyroid Surgery Complications. *Acta Clin. Croat.* 2020 Jun. 59 (Suppl. 1). 81–86. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.10.
- Stefanou C.K., Papathanakos G., Stefanou S.K., Tepelenis K., Kitsouli A. et al. Surgical tips and techniques to avoid complications of thyroid surgery. *Innov. Surg. Sci.* 2022 Oct 11. 7(3–4). 115–123. doi: 10.1515/iss-2021-0038.
- Iglesias P., Díez J.J. Endocrine Complications of Surgical Treatment of Thyroid Cancer: An Update. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017 Sep. 125(8). 497–505. doi: 10.1055/s-0043-106441.
- Weng Y.J., Jiang J., Min L., Ai Q., Chen D.B. et al. Intraoperative near-infrared autofluorescence imaging for hypocalcemia risk reduction after total thyroidectomy: evidence from a meta-analysis. *Head Neck.* 2021 Aug. 43(8). 2523–2533. doi: 10.1002/hed.26733.
- Gorobeiko M., Dinets A. Intraoperative detection of parathyroid glands by autofluorescence identification using image-based system: report of 15 cases. *J. Med. Case Rep.* 2021 Aug 9. 15(1). 414. doi: 10.1186/s13256-021-03009-8.
- Van Slycke S., Van Den Heede K., Brusselsaers N., Vermeersch H. Feasibility of Autofluorescence for Parathyroid Glands During Thyroid Surgery and the Risk of Hypocalcemia: First Results in Belgium and Review of the Literature. *Surg. Innov.* 2021 Aug. 28(4). 409–418. doi: 10.1177/1553350620980263.
- Kamada T., Yoshida M., Suzuki N., Takeuchi H., Takahashi J. et al. Introduction of VISIONSENSE® for indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy: report of a case. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2020. 75. 418–421. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.139.
- Alesina P.F., Meier B., Hinrichs J., Mohmand W., Walz M.K. Enhanced visualization of parathyroid glands during video-assisted neck surgery. *Langenbecks Arch. Surg.* 2018 May. 403(3). 395–401. doi: 10.1007/s00423-018-1665-2.
- Cherenko S.M., Dinets A., Bandura G.V., Sheptuha S.A., Larin O.S. Multiglandular parathyroid gland disease: an incidental discovery in normocalcemic patients during thyroid surgery. *Acta Endocrinol. (Bucharest).* 2017 Jul–Sep. 13(3). 349–355. doi: 10.4183/aeb.2017.349.
- Rutledge S., Harrison M., O'Connell M., O'Dwyer T., Byrne M.M. Acute presentation of a giant intrathyroidal parathyroid adenoma: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2016 Oct 19. 10(1). 286. doi: 10.1186/s13256-016-1078-1.
- Orloff L.A., Wiseman S.M., Bernet V.J., Fahey T.J. 3rd, Sha-ha A.R. et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018 Jul. 28(7). 830–841. doi: 10.1089/thy.2017.0309.
- Tzikos G., Polyzonis M., Miliadis K., Miliadis S., Passos I. et al. Double ipsilateral parathyroid adenomas, with one supernumerary and ectopic at the same time: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2021. 15(1). 198. doi: 10.1186/s13256-021-02711-x.
- Persky M., Fang Y., Myssiorek D. Relationship of the recurrent laryngeal nerve to the superior parathyroid gland during thyroidectomy. *J. Laryngol. Otol.* 2014 Mar 25. 1–4. doi: 10.1017/S0022215114000358.
- Wu Y., Zhang F. Exploiting molecular probes to perform near-infrared fluorescence-guided surgery. *View.* 2020. 1(4). 20200068. doi: 10.1002/VIW.20200068.
- He K., Zhou J., Yang F., Chi C., Li H. et al. Near-infrared Intraoperative Imaging of Thoracic Sympathetic Nerves: From Preclinical Study to Clinical Trial. *Theranostics.* 2018 Jan 1. 8(2). 304–313. doi: 10.7150/ithno.22369.
- Tanaka K., Okazaki M., Yano T., Miyashita H., Homma T., Tomita M. Quantitative evaluation of blood perfusion to nerves included in the anterolateral thigh flap using indocyanine green fluorescence angiography: a different contrast pattern between the vastus lateralis motor nerve and femoral cutaneous nerve. *J. Reconstr. Microsurg.* 2015 Mar. 31(3). 163–70. doi: 10.1055/s-0034-1390382.
- Cherenko S.M., Larin O.S., Gorobeyko M.B., Sichynava R.M. Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of surgical treatment. *World J. Surg.* 2004 Nov. 28(11). 1071–4. doi: 10.1007/s00268-004-7561-7.
- Gorobeiko M., Dinets A., Pominchuk D., Abdalla K., Prylutskiy Y., Hoperia V. Challenges of Differential Diagnosis Between Primary Hyperparathyroidism and Bone Metastases of Breast Cancer. *Clin. Med. Insights Case Rep.* 2022 Sep 20. 15. 11795476221125136. doi: 10.1177/11795476221125136.
- Gorobeiko M., Dinets A., Hoperia V., Abdalla K. Improved intraoperative verification of parathyroid glands by determining their autofluorescence in the infrared spectrum. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal (Ukraine).* 2021. 17(6). 465–471. doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243207.

Received 05.06.2023

Revised 27.07.2023

Accepted 08.08.2023 ■

Information about authors

Maksym Gorobeiko, MD, PhD, Head of Department of Surgery, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; Verum Expert Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: mak.spr15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1303-0076>

Andrii Dinets, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; Verum Expert Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrii.dinets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7519>

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. This study received no funding.

Горобейко М.Б., Дінець А.В.

Інститут біології та медицини, Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, м. Київ, Україна
Клініка Verum Expert, м. Київ, Україна

Неочікуване визначення зворотного гортанного нерва за допомогою флуоресцентно-керованої хірургії з використанням індоціаніну зеленого для ангіографії в ближній інфрачервоній ділянці

Резюме. Актуальність. Пошкодження зворотного гортанного нерва (ЗГН) і прищитоподібної залози є тяжким ускладненням операцій на щитоподібній залозі. Можливість підтвердження ЗГН у ближньому інфрачервоному спектрі після введення індоціаніну зеленого (ІЦЗ) не вивчалась. **Мета:** оцінити ангіографію з ІЦЗ для ідентифікації ЗГН під час хірургічного втручання на щитоподібній та прищитоподібній залозах. **Матеріали та методи.** Ангіографія із застосуванням ІЦЗ для ідентифікації ЗГН виконана 7 хворим. Як метод контролю ЗГН застосовували інтраопераційний нейромоніторинг. Під час операції при візуальному огляді (неозброєним оком) виявлено прищитоподібні залози та ЗГН. Для подальшого підтвердження розташування прищитоподібних залоз шляхом їх автофлуоресценції було проведено внутрішньовенну ін'єкцію ІЦЗ у концентрації 0,25 мг/кг із подальшим застосуванням апаратної системи флуоресцентно-керованої хірургії. **Результати.**

Сильний сигнал від ЗГН був ідентифікований в усіх випадках після ін'єкції ІЦЗ. Достатнє кровопостачання ЗГН можна розглядати як причину доброго сигналу в ближній інфрачервоній ділянці. Висновки. ІЦЗ є додатковим інструментом підтвердження ЗГН на додаток до звичайної візуальної ідентифікації. Такий підхід може бути застосований під час флуоресцентно-керованої хірургії для оцінки автофлуоресценції прищитоподібних залоз. Візуалізація ЗГН за допомогою ангіографії з ІЦЗ розглядається як додатковий корисний інструмент для запобігання такому інтраопераційному ускладненню, як пошкодження ЗГН.

Ключові слова: зворотний гортанний нерв; автофлуоресценція прищитоподібних залоз; флуоресцентно-керована хірургія; індоціанін зелений; хірургія щитоподібної залози; хірургія прищитоподібних залоз; профілактика післяопераційних ускладнень

UDC 616-056.52-06:612.43:577.175.823:616-056.5:616.89-008.1:616.8-009.836:616-008.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1299>

V.I. Tkachenko, T.O. Bagro

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The correlation between body weight, serotonin levels, mental health status, sleep disorders and metabolism in patients with obesity

Abstract. Background. The significant spread of obesity stimulates researchers to search for etiopathogenic treatment by studying the relationships and dependencies of the hormonal, neurochemical and psychosomatic components. The purpose of the study is to determine the correlation between body weight, serotonin level, mental health status, sleep disorders and metabolism in obese patients. **Materials and methods.** In a cohort, prospective study, 75 patients with obesity were observed for 6 months. They were divided into 2 groups depending on the detected psychosocial characteristics and sleep disorders with the appropriate treatment using a patient-oriented approach. The examination included studying body mass index (BMI), abdominal obesity indices (body surface area, waist/hip ratio, conicity index, a body shape index, abdominal volume index), blood pressure, lipid profile, fasting glucose, insulin, leptin, serotonin, assessment of psychosocial status and sleep quality with Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck's Depression Inventory (BDI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), quality of life using the SF-36 questionnaire. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, Statistica 12, Excel 2010. **Results.** At baseline, the patients had obesity class I and II. The calculated indices of abdominal obesity, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, scores of questionnaires of eating behavior, anxiety and depression, quality of sleep, sleepiness and leptin level exceeded the recommended values, while the level of serotonin, the scores of the SF-36 had low values that significantly improved in dynamics. Strong direct correlations at baseline were found between BMI, abdominal obesity indices, blood pressure, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, leptin, HADS, BDI, HAM-A, ESS, PSQI global score; a strong inverse (negative) relationship was noted between BMI and the levels of high-density lipoprotein and serotonin. A high negative correlation was found between serotonin and BMI, abdominal obesity indices (body surface area, a body shape index, abdominal volume index, conicity index), blood pressure, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, HADS, HAM-A, BDI, PSQI global score, sleep quality, latency, duration, efficiency and the ESS. **Conclusions.** The high BMI correlates with a low level of serotonin, increased level of anxiety and depression, drowsiness, deterioration of the quality of sleep and life, disorders of lipid and carbohydrate metabolism, which are mutually aggravating factors for the development of obesity and other non-infectious diseases; it must be taken into account when determining approaches to comprehensive patient-oriented treatment of obesity.

Keywords: obesity; serotonin; sleep disorder; anxiety; depression, correlation

Introduction

The rapid epidemiological spread of obesity in the world increasingly provokes scientists to search for pathogenetic treatment. Today, the pathogenetic neurochemical and hormonal mechanisms of regulation eating behavior and appetite are known [1]. Mostly, they can be provoked either by genetic predisposition, because 430 genes are known can increase body mass index (BMI) [2], or by response to

exogenous stimulation, which can be long-term stress, disruption of circadian rhythms, physical activity, profession, marital status, education, level of financial support [3].

The relationship of pathogenetic mechanisms is closed in a ring of dependencies at the level of the hypothalamus, so it is quite often difficult to determine the root cause of obesity. The centers of hunger, satiety, sleep-wake are located in the hypothalamus and are mostly mediated by the

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Ткаченко Вікторія Іванівна, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: witk@ukr.net

For correspondence: Victoria I. Tkachenko, MD, PhD, DrSc in Med, Professor, Department of Family Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: witk@ukr.net; phone: +38 (067) 757 45 96

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

serotonergic system. Preproorexin is expressed in the lateral hypothalamus, from which orexin-A (hypocretin-1) and orexin-B (hypocretin-2) are formed. They affect areas of the brain (hypothalamus, thalamus, hippocampus, midbrain nuclei, prefrontal cortex, suture nuclei) through G-protein bound receptors OX1R and OX2R [4]. The participation of these receptors in stressor mechanisms, regulation of eating behavior, metabolic processes, immune response has been proven [5], OX1R and OX2R are also peptides of the incretin gene, which includes glucagon-like peptide-1, the effectiveness of which in the treatment of obesity is increasing every year [6]. Insufficient concentration of orexin leads to excessive sleepiness and obesity [7]. While a decrease in serotonin leads to similar consequences, which may be due to the effect of chronic stress and increased levels of anxiety and depression. The influence of serotonin on the regulation of food consumption and body weight has been confirmed experimentally [8]. Cerebral levels of serotonin (5-HT) in animal models are inversely proportional to food intake and body weight, and some effective anti-obesity agents include serotonin transporter blockade [9].

Thus, the positive effect of serotonin agonist on the process of obesity treatment are proved [10]. Animal models showed that serotonin receptor agonists reduce the operant response to food [11]. An inverse correlation was found between the cerebral binding of the serotonin transporter and BMI [12]. Serotonin concentration was negatively associated with age, weight, BMI, fat mass [13]. Low levels of central serotonin (5-HT) found in overweight individuals lead to both increased food intake and compensatory regulation of cerebral 5-HT(2A) receptor density [14]. But these relationships remain insufficiently studied and are under study. In order to clarify this issue, it is necessary to analyze the relationship between the development of obesity and the state of physical and psycho-social health more and more carefully.

The purpose was to determine the correlation between body weight, serotonin level, mental health status, sleep disorders and metabolism in obese patients.

Materials and methods

A cohort, prospective study was conducted among 75 obese patients (BMI 30–40 kg/m²), aged 39.03 ± 0.93 years, women (n = 39) and men (n = 36), within 6 months. Inclusion criteria were: age from 25 to 54 years, BMI 25.0–39.9 kg/m².

Exclusion criteria: presence of excess body weight, age under 25 years and above 54 years, pregnancy, breastfeeding, pronounced allergic reactions in history (angioedema, bronchial asthma, generalized urticaria), chronic diseases (polycystic ovary syndrome, hypothyroidism, Cushing's syndrome, diabetes, resistant arterial hypertension, chronic kidney disease stage 2–5), refusal of the patient to participate in the study.

Patients with obesity were divided into 2 groups: I (37 people) and II (38 people) depending on the detected psychosocial characteristics and sleep disorders (shift work disorder). Sleep disorder was defined according to criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition and International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition (compliance with criteria A-D) [15, 16].

Treatment of obesity in patients included motivational counseling with a patient-oriented approach regarding healthy diet and lifestyle, physical activity, sleep hygiene, correction of risk factors in accordance with current clinical protocols. Patients with detected shift work sleep disorder additionally received armodafinil in a dose of 150 mg in accordance with the clinical guidelines American Academy of Sleep Medicine (2021) [17] and FDA recommendations [18].

All patients who participated in the study signed the informed consent Information for research subjects and informed consent form, which was approved by the Ethics Commission at Shupyk National Healthcare University of Ukraine (protocol No. 10 dated 12.23.2019).

The health status of the patients was assessed at the baseline and in the dynamics after 1, 3 and 6 months of treatment using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck's Depression Inventory (BDI), the Hamilton Scale (HAM-A), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), quality of life SF-36 questionnaire; anthropometric indicators — height, weight, waist circumference (WC), hip circumference (HC), calculated indices of abdominal obesity (body surface area (BSA), waist-to-hip ratio (WHR), conicity index (ConI), a body shape index (ABSI), abdominal volume index (AVI)), systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, laboratory indicators (lipidogram, fasting glucose, insulin, leptin, serotonin).

Statistical analysis of the obtained data was carried out using Student's and Pearson's tests using IBM SPSS Statistics, Statistica 12, descriptive statistics Excel 2010.

Results

At baseline the patients had obesity of the I and II degrees, the waist volumes of the patients exceeded the recommended values, calculated indices of abdominal obesity, indicators of lipid and carbohydrate metabolism, scores of questionnaires of eating behavior, anxiety and depression, quality of sleep, sleepiness and leptin level exceeded the reference values, while the level of serotonin, the scores of the quality of life questionnaire and the level of physical activity had low values, more detailed results are presented in Table 1 and previous publications of Tkachenko V.I., Bagro T.O. (2022–2023) [19].

The indicators of anxiety, depression, sleep quality and sleepiness differed between groups (Table 1), which formed the basis for the use of different patient-centered treatment approaches.

The correlation analysis at baseline (Table 2) showed strong direct correlations between BMI and WC (r = 0.78), HC (r = 0.80), ConI (r = 0.58), AVI (r = 0.79), ABSI (r = 0.43), SBP (r = 0.71), DBP (r = 0.66), as well as levels of glucose (r = 0.75), insulin (r = 0.43), HOMA (r = 0.63), cholesterol (r = 0.65), LDL (r = 0.65), VLDL (r = 0.64), atherogenic index (r = 0.83), leptin (r = 0.75), HADS depression (r = 0.61) and anxiety (r = 0.51), Beck's (r = 0.61), Hamilton (r = 0.45), sleepiness Epworth (r = 0.64), PSQI global score (r = 0.60); a strong inverse (negative) relationship of BMI with the level of HDL (r = -0.78) and serotonin (r = -0.55). After 1 month of treatment (Table 2),

when a moderate decrease in body weight ($p_I > 0.05$; $p_{II} > 0.05$) and BMI ($p_I > 0.05$; $p_{II} > 0.05$) was noted in in both groups, the correlations changed somewhat. Thus, the strength of the correlation moderately weakened between BMI and WC ($r = 0.76$), HC ($r = 0.79$), ConI ($r = 0.43$), AVI ($r = 0.77$), SBP ($r = 0.68$), DBP ($r = 0.56$), glucose levels ($r = 0.69$), insulin ($r = 0.45$), HOMA ($r = 0.61$), cholesterol ($r = 0.57$), LDL ($r = 0.59$), VLDL ($r = 0.67$), atherogenic index ($r = 0.77$), leptin ($r = 0.73$), PSQI global score ($r = 0.48$).

In contrast, there was a stronger correlation between BMI and ABSI ($r = 0.21$), HADS depression ($r = -0.14$) and anxiety ($r = -0.20$), Beck's ($r = -0.05$), Hamilton ($r = 0.46$) and Epworth sleepiness ($r = 0.67$). In the 3rd month of treatment, correlations between BMI and the studied indicators were characterized by a similar situation (Table 2). At the 6-month follow-up BMI significantly decreased in both groups relative to baseline ($p < 0.001$), anxiety and depression levels decreased from subclinical to normal values. The level of sleepiness and quality of sleep from excessive values were normalized.

A strong correlation remained between BMI and indicators: WC ($r = 0.73$), HC ($r = 0.73$), AVI ($r = 0.74$), glucose levels ($r = 0.68$), leptin ($r = 0.66$), LDL ($r = 0.58$), VLDL ($r = 0.67$), atherogenic index ($r = 0.67$), Epworth sleepiness scores ($r = 0.59$), ConI ($r = 0.41$), SBP ($r = 0.58$), DBP ($r = 0.47$), cholesterol ($r = 0.56$), insulin ($r = 0.43$), HOMA ($r = 0.58$), points of the Hamilton scale ($r = 0.49$). Correlations lost strength between BMI and ABSI indicators ($r = 0.21$), PSQI global score ($r = 0.29$), HADS depression ($r = 0.16$), anxiety ($r = 0.03$), Beck's ($r = 0.17$).

When analyzing the correlations in each group separately, similar regularities were determined. The determined high strength of the inverse correlation of serotonin with BMI motivated a detailed consideration of serotonergic mechanisms of obesity development, namely the influence of psychosocial factors and circadian rhythm disruption.

The correlation analysis between the level of serum serotonin and the studied parameters at baseline (Table 3) showed a high negative relationship between body weight ($r = -0.64$), WC ($r = -0.64$), HC ($r = -0.60$), BMI ($r = -0.55$), BSA ($r = -0.54$), AVI ($r = -0.63$), ConI ($r = -0.45$), SBP ($r = -0.48$), DBP ($r = -0.40$), glucose ($r = -0.59$), insulin ($r = -0.30$), HOMA ($r = -0.45$), HDL ($r = 0.56$), LDL ($r = -0.45$), VLDL ($r = -0.53$), atherogenic index ($r = -0.49$), HADS scales of anxiety ($r = -0.54$), depression ($r = -0.56$), Hamilton ($r = -0.58$), Beck's depression ($r = -0.63$), PSQI global score ($r = -0.66$), PSQI: sleep quality ($r = -0.42$), sleep latency ($r = -0.51$), sleep duration ($r = -0.48$), habitual sleep efficiency ($r = -0.49$) and the Epworth sleepiness scale ($r = -0.66$).

Correlation of medium strength was noted with sleep disturbance ($r = -0.31$), use of sleeping medication ($r = -0.06$), daytime dysfunction ($r = -0.31$) of the PSQI scale, total cholesterol ($r = -0.35$), ABSI ($r = -0.38$) and leptin ($r = -0.36$). After 1 month of treatment (Table 3), the concentration of serotonin in groups I ($p_I > 0.05$) and II ($p_{II} > 0.05$) increased moderately, the mental state and sleep indicators tended to normalize, although not pronounced. Against this background, the relationship between serotonin and the studied

indicators also changed, although not significantly. A high strength correlation remained between serotonin level and body weight ($r = -0.55$), BMI ($r = -0.77$), WC ($r = -0.66$), HC ($r = -0.70$), AVI ($r = -0.66$), ConI ($r = -0.41$), total cholesterol ($r = -0.58$), HDL ($r = 0.66$), LDL ($r = -0.50$), VLDL ($r = -0.72$), atherogenic index ($r = -0.70$), glucose ($r = -0.72$), insulin ($r = -0.55$), HOMA ($r = -0.67$), leptin ($r = -0.56$), Epworth sleepiness scale ($r = -0.72$), PSQI global score ($r = -0.50$), sleep latency ($r = -0.36$), sleep duration ($r = -0.41$).

Loss of correlation strength occurred between the level of serotonin and scores of the Beck's depression scale ($r = -0.04$), components of the sleep quality questionnaire, in particular, sleep quality ($r = 0.09$), habitual sleep efficiency ($r = -0.21$), sleep disturbance ($r = -0.19$), use of sleeping medication ($r = -0.04$), daytime dysfunction ($r = -0.13$).

After 3 months of therapeutic measures (Table 3), the level of serum serotonin in the II group increased significantly ($p < 0.001$), while in the I group, its increase was not reliable ($p > 0.05$) and the strength of correlation dependences for all indicators remained at the same level. At the 6th month of observation, the indicators were respectively body weight ($r = -0.51$), BMI ($r = -0.75$), WC ($r = -0.74$), HC ($r = -0.70$), ABSI ($r = -0.42$), ConI ($r = -0.55$), AVI ($r = -0.72$), HDL ($r = 0.62$), VLDL ($r = -0.64$), HOMA ($r = -0.57$), glucose ($r = -0.69$), atherogenic index ($r = -0.60$), insulin ($r = -0.47$), LDL ($r = -0.51$), cholesterol ($r = -0.45$), leptin ($r = -0.48$), Beck's scale ($r = -0.28$), PSQI global score ($r = -0.38$), sleep quality ($r = 0.02$), sleep latency ($r = -0.14$), sleep duration ($r = -0.18$), habitual sleep efficiency ($r = -0.15$), sleep disturbance ($r = -0.05$), use of sleeping medication ($r = -0.07$), daytime dysfunction ($r = -0.32$), Epworth scale ($r = -0.59$), taking into account the significant increase in serum serotonin in the II group ($p < 0.001$) and moderate in the 1st group ($p < 0.05$).

Discussion

A widely used indicator of obesity status in the world is BMI due to its easy use, in particular, in primary care [20]. The dependence between BMI with a significant number of indicators and indices on it was proved. The results of our study confirmed the highly correlated positive dependence of BMI and WC, HC, calculated indices of abdominal obesity BSA, WHR, ConI, ABSI, AVI in patients with obesity of the first and second degree, which coincides with the data of M. Gažarová et al. [21] and Y. Ou et al. [22], who also observed a similar dependence.

Indicators of carbohydrate metabolism — the level of glucose, insulin, the HOMA also depended on the degree of obesity and BMI, which was confirmed by the research of T.C. Adam et al. [23], A. Bahadur et al. [24], W. Boyer et al. [25].

Blood pressure levels and lipid metabolism indicators correlated with BMI, which confirms the data K. Foti et al. [26], W. Zhang [27], A. Arias et al. [28], who noted the presence of such connections in their research. Although this dependence is controversial in the general population, given the research by D. Højland Ipsen et al. [29], there is the presence of lipid metabolism disorders in patients with normal BMI as well.

Table 1. The average values of indicators at baseline, $M \pm m$

Indicator		Group I (n = 37)	Group II (n = 38)	p
Weight, kg		94.44 ± 2.33	97.76 ± 2.16	0.30
BMI, kg/m ²		33.47 ± 0.50	33.85 ± 0.54	0.62
WC, m		1.04 ± 0.02	1.05 ± 0.02	0.63
HC, m		1.16 ± 0.02	1.15 ± 0.03	0.84
BSA, m ²		2.13 ± 0.03	2.19 ± 0.04	0.28
WHR		0.90 ± 0.01	0.92 ± 0.01	0.19
ConI, m ^{3/2} /kg ^{1/2}		1.27 ± 0.02	1.27 ± 0.02	0.91
ABSI, m ^{5/3} × kg ^{-2/3}		0.0770 ± 0.0009	0.0770 ± 0.0010	1.00
AVI		21.89 ± 0.82	22.40 ± 0.87	0.67
SBP, mmHg		135.54 ± 2.36	136.18 ± 2.58	0.86
DBP, mmHg		86.76 ± 1.78	86.58 ± 1.59	0.94
Glucose, mmol/l		6.29 ± 0.16	6.34 ± 0.16	0.83
Insulin, μIU/ml		17.02 ± 0.75	17.14 ± 0.74	0.91
HOMA		4.87 ± 0.29	4.94 ± 0.29	0.86
Total cholesterol, mmol/l		5.64 ± 0.16	5.25 ± 0.16	0.10
HDL, mmol/l		1.55 ± 0.05	1.57 ± 0.04	0.73
LDL, mmol/l		3.88 ± 0.15	3.70 ± 0.16	0.43
VLDL, mmol/l		0.82 ± 0.05	0.80 ± 0.04	0.71
Atherogenic index		2.86 ± 0.20	2.49 ± 0.18	0.18
Serotonin, μg/l		155.46 ± 3.07	154.37 ± 3.89	0.83
Leptin, ng/ml		10.56 ± 1.14	12.84 ± 0.92	0.13
HAM-A, points		9.70 ± 0.53	13.76 ± 0.91	2.78E-04*
HADS, points	Anxiety	8.59 ± 0.61	12.13 ± 0.74	4.95E-04*
	Depression	10.19 ± 0.75	13.84 ± 0.74	8.97E-04*
BDI, points		10.70 ± 0.95	15.47 ± 1.15	2.27E-03**
PSQI, points	Global score	7.54 ± 0.46	9.32 ± 0.49	1.06E-02**
	Sleep quality	1.89 ± 0.15	2.21 ± 0.12	0.11
	Sleep latency	1.54 ± 0.14	1.92 ± 0.14	0.06
	Sleep duration	0.92 ± 0.17	1.34 ± 0.17	0.08
	Habitual sleep efficiency	0.35 ± 0.08	0.63 ± 0.10	3.50E-02***
	Sleep disturbance	1.49 ± 0.08	1.71 ± 0.09	0.08
	Use of sleeping medication	0.03 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.31
Daytime dysfunction		1.32 ± 0.10	1.50 ± 0.13	0.29
ESS, points		7.41 ± 0.59	9.55 ± 0.66	1.81E-02***
SF-36, points	Physical functioning	69.32 ± 2.57	62.89 ± 1.80	4.46E-02***
	Role-physical functioning	50.68 ± 6.08	45.39 ± 4.89	0.50
	Bodily pain	64.97 ± 4.58	62.24 ± 3.67	0.64
	General health	49.72 ± 3.54	44.54 ± 3.45	0.30
	Vitality	51.62 ± 2.36	54.37 ± 2.67	0.45
	Social functioning	55.41 ± 4.07	55.33 ± 3.51	0.99
	Role-emotional	45.93 ± 6.78	49.10 ± 5.99	0.73
	Mental health	51.78 ± 4.14	52.95 ± 4.37	0.85

Notes: * — $p < 0.001$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.05$.

Table 2. Correlation of BMI with the studied indicators in patients with obesity (n = 75)

Indicator		r ₀	r ₁	r ₃	r ₆
WC		0.78**	0.76**	0.76**	0.73**
HC		0.80**	0.79**	0.72**	0.73**
BSA		0.22	0.35*	0.33*	0.32*
WHR		-0.15	-0.21	0.00	-0.13
ConI		0.58**	0.43**	0.45**	0.41**
ABSI		0.43**	0.21	0.26 ⁰	0.21
AVI		0.79**	0.77**	0.76**	0.74**
SBP		0.71**	0.68**	0.61**	0.58**
DBP		0.66**	0.56**	0.50**	0.47**
Glucose		0.75**	0.69**	0.72**	0.68**
Insulin		0.43**	0.45**	0.41**	0.43**
HOMA		0.63**	0.61**	0.59**	0.58**
Total cholesterol		0.65**	0.57**	0.55**	0.46**
HDL		-0.78**	-0.77**	-0.74**	-0.68**
LDL		0.65**	0.59**	0.65**	0.58**
VLDL		0.64**	0.67**	0.68**	0.67**
Atherogenic index		0.83**	0.77**	0.74**	0.67**
Serotonin		-0.55**	-0.77**	-0.73**	-0.75**
Leptin		0.75**	0.73**	0.69**	0.66**
HAM-A		0.45**	0.46**	0.46**	0.49**
HADS	Anxiety	0.51**	-0.14	0.08	0.16
	Depression	0.61**	-0.20	-0.15	0.03
BDI		0.61**	-0.05	0.06	0.17
PSQI	Global score	0.60**	0.48*	0.26 ⁰	0.29 ⁰
	Sleep quality	0.51**	-0.03	0.09	0.03
	Sleep latency	0.39**	0.32*	0.24 ⁰	0.04
	Sleep duration	0.46**	0.36*	0.23 ⁰	0.17
	Habitual sleep efficiency	0.36*	0.23	0.28 ⁰	0.22
	Sleep disturbance	0.34*	0.32*	-0.04	-0.05
	Use of sleeping medication	-0.02	-0.02	0.03	0.05
Daytime dysfunction	0.24 ⁰	0.06	-0.05	0.26 ⁰	
ESS		0.64**	0.67**	0.65**	0.59**
SF-36	Physical functioning	-0.31	0.05	-0.09	-0.08
	Role-physical functioning	-0.38*	0.00	0.00	-0.19
	Bodily pain	0.24 ⁰	0.17	0.02	-0.09
	General health	-0.33*	-0.05	-0.13	-0.07
	Vitality	0.19	0.06	0.00	0.01
	Social functioning	0.12	0.12	0.07	0.00
	Role-emotional	0.07	-0.01	0.00	0.00
	Mental health	0.07	0.01	0.01	-0.06

Notes: here and in Table 3: according to the Pearson's test for n = 75, the correlation level corresponds to: * — medium correlation, r = 0.31 (p = 0.01); ** — strong correlation, r = 0.39 (p = 0.001); ⁰ — weak correlation, r = 0.24 (p = 0.05).

Table 3. Correlation of serotonin level with the studied indicators in patients with obesity (n = 75)

Indicator		r ₀	r ₁	r ₃	r ₆
Weight		-0.64**	-0.55**	-0.54**	-0.51**
BMI		-0.55**	-0.77**	-0.73**	-0.75**
WC		-0.64**	-0.66**	-0.68**	-0.74**
HC		-0.60**	-0.70**	-0.68**	-0.70**
BSA		-0.54**	-0.35*	-0.34*	-0.29 ⁰
WHR		0.06	0.24 ⁰	0.08	0.07
ConI		-0.45**	-0.41**	-0.49**	-0.55**
ABSI		-0.38*	-0.25 ⁰	-0.36*	-0.42**
AVI		-0.63**	-0.66**	-0.68**	-0.72**
SBP		-0.48**	-0.62**	-0.63**	-0.51**
DBP		-0.40**	-0.50**	-0.63**	-0.45**
Glucose		-0.59**	-0.72**	-0.72**	-0.69**
Insulin		-0.30	-0.55**	-0.51**	-0.47**
HOMA		-0.45**	-0.67**	-0.64**	-0.57**
Total cholesterol		-0.35	-0.58**	-0.57**	-0.45**
HDL		0.56**	0.66**	0.66**	0.62**
LDL		-0.45**	-0.50**	-0.56**	-0.51**
VLDL		-0.53**	-0.72**	-0.75**	-0.64**
Atherogenic index		-0.49**	-0.70**	-0.70**	-0.60**
Leptin		-0.36	-0.56**	-0.56**	-0.48**
HAM-A		-0.58**	-0.49**	-0.53**	-0.60**
HADS	Anxiety	-0.54**	0.04	0.01	-0.19
	Depression	-0.56**	0.03	0.06	-0.07
BDI		-0.63**	-0.04	-0.07	-0.28
PSQI	Global score	-0.66**	-0.50**	-0.44**	-0.38*
	Sleep quality	-0.42**	0.09	-0.11	-0.02
	Sleep latency	-0.51**	-0.36*	-0.35*	-0.14
	Sleep duration	-0.48**	-0.41**	-0.34*	-0.18
	Habitual sleep efficiency	-0.49**	-0.21	-0.33*	-0.15
	Sleep disturbance	-0.31*	-0.19	-0.09	-0.05
	Use of sleeping medication	-0.06	-0.04	-0.05	-0.07
	Daytime dysfunction	-0.31*	-0.13	-0.04	-0.32*
ESS		-0.66**	-0.72**	-0.71**	-0.59**
SF-36	Physical functioning	0.44**	0.04	0.05	0.26 ⁰
	Role-physical functioning	0.64**	0.14	-0.09	0.31*
	Bodily pain	-0.07	0.02	0.14	0.33*
	General health	0.25 ⁰	0.16	-0.18	0.24 ⁰
	Vitality	-0.02	-0.04	0.11	0.19
	Social functioning	0.06	0.03	-0.02	0.19
	Role-emotional	-0.08	-0.02	0.03	0.16
	Mental health	0.10	0.22	0.16	0.30 ⁰

The relationship between metabolic disorders underlines the need for a comprehensive approach to the treatment of obesity and the prevention of diabetes and other non-infectious diseases, emphasizing the features of diet therapy and lifestyle correction of patients.

Taking into account the increase of scientific interest in the impact of circadian rhythm and sleep disorders, the influence of psycho-emotional factors on the development of obesity, it is necessary to provide a more in-depth study of this problem and search for new approaches to the treatment and management of patients. A study of sleep quality in patients with obesity is recommended by the European Guidelines for Obesity Management in Adults [30], however, without specifying the methodology. Considering the unavailability of polysomnography in the primary care, the widely used questionnaires of Epworth and PSQI [31, 32] which have shown their effectiveness, can serve as preliminary tools for the study of such disorders.

Our study determined the presence of sleep disorders in some patients in the form of excessive sleepiness, shift work disorder and reduced sleep quality. We found correlations between sleep disorder, assessed using the Epworth and PSQI questionnaires, with BMI, which confirms the influence of sleep disturbance on the development of obesity. Similar assumptions about the relationship were made by R.P. Ogilvie and S.R. Patel [33], C. Antza et al. [34]. Studies by S. Jehan et al. [35] noted the development of obesity in patients with chronic sleep deprivation, namely shift work disorder. A number of other authors also testified to a strong relationship between sleep disturbance and the level of obesity. The most reliable confirmation of the effect of sleep disorders on obesity was obtained by conducting polysomnography in the studies of J.H. Jung et al. [36] and C. Primack [37]. A sleep study for evaluating patients with obesity is recommended by the European Guidelines for Obesity Management in Adults [30] and American Academy of Sleep Medicine [38].

It is known that the psycho-emotional state affects the quality of sleep and eating behavior of patients [39]. Our research focused on correlations between the level of anxiety, depression and the level of serotonin, as a hormone of “happiness” that affects the centers of hunger, satiety, sleep-vigor in the pathogenesis of obesity [40, 41]. We have proven the relationship of low serotonin with poor sleep quality, drowsiness, anxiety and depression, low physical functioning and quality of life in obese patients, as well as with impaired indicators of lipid and carbohydrate metabolism.

The correlation between BMI and leptin level that we found is logically significant, given that it is a hormone of adipocytes, this dependence has been proven for a long time and is annually confirmed by researchers of the obesity problem [42].

The strong correlation between the level of anxiety, depression and BMI that we established emphasizes the need to examine patients for depression and other mood disorders and the importance of first-line treatment of depression before obesity correction [43].

The quality of life of patients at the initial level according to the indicators of mental and physical health in our study was below the average and average level, but in the dynamics

of the patient-oriented integrated approach to treatment, it statistically significantly improved after 6 months, which was accompanied by an improvement in the quality of sleep, indicators of lipid-carbohydrate metabolism and reducing body weight.

Conclusions

The correlation analysis proved the correlation between the degree of obesity, body weight, serotonin level, mental health, sleep and metabolism disorders. In obese patients, a high BMI correlates with a low level of serotonin, increased level of anxiety and depression, drowsiness, deterioration of the quality of sleep and life, disorders of lipid and carbohydrate metabolism, which are mutually aggravating factors for the development of obesity and other non-infectious diseases. Diagnosis of sleep disorders, determination of the level of anxiety and depression, as well as the level of serotonin, indicators of carbohydrate and lipid metabolism must be taken into account when determining approaches to comprehensive patient-oriented treatment of obese patients.

Limitations. This article represents the part of results of 6 months follow-up study of patients with obesity treated by complex therapy with patient-oriented approach, other results are represented in previous publication of Tkachenko V.I., Bagro T.O. [19].

References

1. Bischoff S.C., Schweinlin A. Obesity therapy. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2020 Aug. 38. 9-18. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.013.
2. Bouchard C. *Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research*. Obesity (Silver Spring). 2021 May. 29(5). 802-820. doi: 10.1002/oby.23116.
3. Alamuddin N., Wadden T.A. Behavioral Treatment of the Patient with Obesity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2016 Sep. 45(3). 565-80. doi: 10.1016/j.ecl.2016.04.008.
4. Kukkonen J.P., Leonard C.S. Orexin/hypocretin receptor signalling cascades. *Br. J. Pharmacol.* 2014. 171(2). 314-331. doi: 10.1111/bph.12324.
5. Grafe L.A., Eacret D., Dobkin J., Bhatnagar S. Reduced Orexin System Function Contributes to Resilience to Repeated Social Stress. *eNeuro*. 2018. 5(2). ENEURO.0273-17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0273-17.2018.
6. Lundgren J.R., Janus C., Jensen S.B.K., Juhl C.R., Olsen L.M. et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N. Engl. J. Med.* 2021 May 6. 384(18). 1719-1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198.
7. Tsuneki H., Maeda T., Takata S., Sugiyama M., Otsuka K. et al. Hypothalamic orexin prevents non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in obesity. *Cell. Rep.* 2022 Oct 18. 41(3). 111497. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111497.
8. Forte N., Boccella S., Tunisi L., Fernández-Rilo A.C., Imperatore R. et al. Orexin-A and endocannabinoids are involved in obesity-associated alteration of hippocampal neurogenesis, plasticity, and episodic memory in mice. *Nat. Commun.* 2021 Oct 21. 12(1). 6137. doi: 10.1038/s41467-021-26388-4.
9. Xiao X., Yeghiazaryan G., Hess S., Klemm P., Sieben A. et al. Orexin receptors 1 and 2 in serotonergic neurons differentially regulate peripheral glucose metabolism in obesity. *Nat. Commun.* 2021 Sep 2. 12(1). 5249. doi: 10.1038/s41467-021-25380-2.

10. Mavanji V., Pomonis B., Kotz C.M. Orexin, serotonin, and energy balance. *WIREs Mech. Dis.* 2022. 14(1). e1536. doi: 10.1002/wsbm.1536.
11. García-Cárceles J., Decara J.M., Vázquez-Villa H., Rodríguez R., Codesido E. et al. A Positive Allosteric Modulator of the Serotonin 5-HT_{2c} Receptor for Obesity. *J. Med. Chem.* 2017 Dec 14. 60(23). 9575-9584. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00994.
12. Marazziti D., Betti L., Baroni S., Palego L., Mucci F. et al. The complex interactions among serotonin, insulin, leptin, and glycolipid metabolic parameters in human obesity. *CNS Spectr.* 2022 Feb. 27(1). 99-108. doi: 10.1017/S1092852920001820.
13. Pak K., Kim K., Seo S., Lee M.J., Kim I.J. Serotonin transporter is negatively associated with body mass index after glucose loading in humans. *Brain Imaging Behav.* 2022. 16(3). 1246-1251. doi: 10.1007/s11682-021-00600-x.
14. Wei Q.S., Chen Z.Q., Tan X., Kang L.C., Jiang X.B. et al. Serum serotonin concentration associated with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017 Feb. 77(1). 40-44. doi: 10.1080/00365513.2016.1247983.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013 May 22. 391 p. doi: org/10.1176/appi.books.9780890425787.
16. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders — third edition (ICSD-3).* AASM Resour Libr. 2014. 215-220.
17. Maski K., Trotti L.M., Kotagal S., Robert Auger R., Rowley J.A. et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2021 Sep 1. 17(9). 1881-1893. doi: 10.5664/jcsm.9328.
18. Website of FDA. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022341s000TOC.cfm.
19. Tkachenko V., Bagro T. Mental health and sleep disorders in obese patients, their relationship with clinical-pathogenetic changes in the body and impact on quality of life. *Family Medicine. European Practices.* 2020. 4(102). 5-10. doi: 10.30841/2786-720X.4.2022.274617.
20. Pankiv V. Treatment Strategies for Obesity. *Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal (Ukraine).* 2013. 52. 85-90. doi: 10.22141/2224-0721.4.52.2013.84445.
21. Gažarová M., Galšneiderová M., Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2019. 70(3). 267-275. doi: 10.32394/rpzh.2019.0077.
22. Ou Y.L., Lee M.Y., Lin I.T., Wen W.L., Hsu W.H., Chen S.C. Obesity-related indices are associated with albuminuria and advanced kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *Ren. Fail.* 2021. 43(1). 1250-1258. doi: 10.1080/0886022X.2021.1969247.
23. Adam T.C., Drummen M., Macdonald I., Jalo E., Siig-Vestentoft P. et al. Association of Psychobehavioral Variables With HOMA-IR and BMI Differs for Men and Women With Prediabetes in the PREVIEW Lifestyle Intervention. *Diabetes Care.* 2021 Jul. 44(7). 1491-1498. doi: 10.2337/dc21-0059.
24. Bahadur A., Verma N., Mundhra R., Chawla L., Ajmani M. et al. Correlation of Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance, Anti-Müllerian Hormone, and BMI in the Characterization of Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2021 Jun 30. 13(6). e16047. doi: 10.7759/cureus.16047.
25. Boyer W.R., Johnson T.M., Fitzhugh E.C., Richardson M.R., Churilla J.R. The Associations Between Increasing Degrees of HOMA-IR and Measurements of Adiposity Among Euglycemic U.S. Adults. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016. 14(2). 108-113. doi: 10.1089/met.2015.0077.
26. Foti K., Hardy S.T., Chang A.R., Selvin E., Coresh J., Muntner P. BMI and blood pressure control among United States adults with hypertension. *J. Hypertens.* 2022. 40(4). 741-748. doi: 10.1097/HJH.0000000000003072.
27. Zhang W., He K., Zhao H. et al. Association of body mass index and waist circumference with high blood pressure in older adults. *BMC Geriatr.* 2021. 21(1). 260. doi: 10.1186/s12877-021-02154-5.
28. Arias A., Rodríguez-Álvarez C., González-Dávila E., Acosta-Torrecilla A., Novo-Muñoz M.M., Rodríguez-Novo N. Arterial Hypertension in Morbid Obesity after Bariatric Surgery: Five Years of Follow-Up, a Before-And-After Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022. 19(3). 1575. doi: 10.3390/ijerph19031575.
29. Højland Ipsen D., Tveden-Nyborg P., Lykkesfeldt J. Normal weight dyslipidemia: is it all about the liver? *Obesity (Silver Spring).* 2016. 24(3). 556-567. doi: 10.1002/oby.21443.
30. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., Toplak H. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes. Facts.* 2015. 8(6). 402-24. doi: 10.1159/000442721.
31. Walker N.A., Sunderram J., Zhang P., Lu S.E., Scharf M.T. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath.* 2020. 24(4). 1759-1765. doi: 10.1007/s11325-020-02015-2.
32. Liu D., Kahathuduwa C., Vazsonyi A.T. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): psychometric and clinical risk score applications among college students. *Psychol. Assess.* 2021. 33(9). 816-826. doi: 10.1037/pas0001027.
33. Ogilvie R.P., Patel S.R. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health.* 2017. 3(5). 383-388. doi: 10.1016/j.sleh.2017.07.013.
34. Antza C., Kostopoulos G., Mostafa S., Nirantharakumar K., Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J. Endocrinol.* 2021. 252(2). 125-141. doi: 10.1530/JOE-21-0155.
35. Jehan S., Myers A.K., Zizi F., Pandi-Perumal S.R., Jean-Louis G. et al. Sleep health disparity: the putative role of race, ethnicity and socioeconomic status. *Sleep Med. Disord.* 2018. 2(5). 127-133.
36. Jung J.H., Park J.W., Kim D.H., Kim S.T. The effects of obstructive sleep apnea on risk factors for cardiovascular diseases. *Ear Nose Throat J.* 2021. 100 (5 suppl.). 477S-482S.
37. Primack C. Obesity and Sleep. *Nurs. Clin. North Am.* 2021. 56(4). 565-572. doi: 10.1016/j.cnur.2021.07.012.
38. Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S., Deriy L.V., Thomas S.M., Sharkey K.M. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2015. 11(10). 1199-1236. doi: 10.5664/jcsm.5100.
39. Scott A.J., Webb T.L., Martyn-St James M., Rowse G., Weich S. Improving sleep quality leads to better mental health: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med. Rev.* 2021. 60. 101556. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101556.

40. Van Galen K.A., Ter Horst K.W., Serlie M.J. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes. Rev.* 2021. 22(7). e13210. doi: 10.1111/obr.13210.

41. Yurci A., Dokuzeylül G. Güngör N., Güngör K., Hatunaz Ş. Correlation of serum leptin and ghrelin levels with endocrine and reproductive parameters in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2022. 19(2). 124-129. doi: 10.4274/tjod.galenos.2022.84883.

42. Bayanova E. Interconnection between metabolic syndrome components in obese patients. *Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal*

(Ukraine). 2017. 13(2). 209-212. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100615.

43. Eik-Nes T.T., Tokatlian A., Raman J., Spirou D., Kvaløy K. Depression, anxiety, and psychosocial stressors across BMI classes: a Norwegian population study — The HUNT Study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. 13. 886148. doi: 10.3389/fendo.2022.886148.

Received 02.06.2023

Revised 25.07.2023

Accepted 01.08.2023 ■

Information about authors

Tkachenko Victoria, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: witk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0789-5340>
Bagro Taisiia, MD, PhD Student, Department of Family Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: taisiia80@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6881-8229>

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

Information about funding. The research is a part of the initiative-research study of the Department of Family Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine on the topic "Scientific-methodical support for standardization and personalization of the treatment-preventive and rehabilitation activities of the general practitioner — family doctor" (2018–2022).

Authors' contribution. Tkachenko Victoria — study design, statistical analysis, data interpretation, manuscript preparation; Bagro Taisiia — study design, data collection, statistical analysis, data interpretation, manuscript preparation, literature search.

Ткаченко В.І., Багрова Т.О.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Зв'язок між масою тіла, рівнем серотоніну, станом психічного здоров'я, порушенням сну та обміном речовин у пацієнтів з ожирінням

Резюме. Актуальність. Значне поширення ожиріння спонукає дослідників до пошуку етіопатогенетичного лікування шляхом вивчення зв'язків і залежностей гормонального, нейрохімічного та психосоматичного компонентів. **Мета:** визначити кореляцію між масою тіла, рівнем серотоніну, станом психічного здоров'я, розладами сну та обміном речовин у пацієнтів з ожирінням. **Матеріали та методи.** У когортному проспективному дослідженні протягом шести місяців спостерігали 75 осіб з ожирінням. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від виявлених психосоціальних особливостей та розладів сну з відповідним лікуванням із застосуванням пацієнт-орієнтованого підходу. Обстеження включало визначення індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії та стегон, індексів абдомінального ожиріння (BSA, WHR, ConI, ABSI, AVI), артеріального тиску, ліпідного профілю, рівнів глюкози натще, інсуліну, лептину, серотоніну, оцінку психосоціального статусу та якості сну за допомогою шкал HADS, Бека, Гамільтона, сонливості Епворта (ESS), Піттсбурзького індексу якості сну (PSQI), якості життя за опитувальником SF-36. Статистичний аналіз проводили з використанням програм IBM SPSS Statistics, Statistica 12, Excel 2010. **Результати.** У пацієнтів визначено ожиріння I та II ступенів. Розрахункові показники абдомінального ожиріння, параметри ліпідного та вуглеводного обміну, бали за опитувальниками харчової поведінки,

тривоги та депресії, якості сну, сонливості та рівень лептину перевищували рекомендовані значення, при цьому вміст серотоніну, показник шкали SF-36 мали низькі значення, що значно покращувалось у динаміці лікування. На початку дослідження виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між ІМТ, окружністю талії і стегон, індексами абдомінального ожиріння, артеріальним тиском, показниками ліпідного та вуглеводного обміну, рівнем лептину, оцінкою за шкалами HADS, Бека, Гамільтона, ESS, PSQI; відмічено сильну зворотну (негативну) залежність ІМТ від рівнів ліпопротеїнів високої щільності і серотоніну. Спостерігалася сильна негативна кореляція серотоніну з ІМТ, масою тіла, індексами BSA, ABSI, AVI, ConI, артеріальним тиском, показниками ліпідного та вуглеводного обміну, оцінкою за шкалами HADS, Гамільтона, Бека, PSQI (сонливість, якість, тривалість, ефективність сну) та ESS. **Висновки.** Високий ІМТ корелює з низьким рівнем серотоніну, підвищеним рівнем тривоги та депресії, сонливістю, погіршенням якості сну та життя, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, які є взаємно обтяжливими факторами щодо розвитку ожиріння та інших неінфекційних захворювань; це необхідно враховувати при визначенні підходів до комплексного пацієнт-орієнтованого лікування ожиріння.

Ключові слова: ожиріння; серотонін; порушення сну; тривога; депресія; кореляція

УДК 616.124-005.8-089-037

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1300>

Герашченко А.С., Федоров С.В., Белінський М.В., Середюк Н.М., Генік Б.Л.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Вплив емпагліфлозину на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

Резюме. Актуальність. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду є поширеним синдромом, від якого страждає більше ніж половина людей із серцевою недостатністю (СН). Серед позасерцевих про-запальних станів на особливу увагу заслуговує цукровий діабет 2-го типу, який трапляється приблизно в 30–40 % пацієнтів із СН. **Мета:** оцінити вплив застосування емпагліфлозину на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду. **Матеріали та методи.** 120 пацієнтів відповідали критеріям дослідження і були рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 до групи емпагліфлозину (n = 60) і контрольної групи (n = 60), яка отримувала інші цукрознижувальні препарати. Період дослідження тривав 12 тижнів. Проводили трансторакальну ехокардіографію та визначали функціональні й структурні зміни серця при вказаних захворюваннях. **Результати.** Відзначається помітне поліпшення важливих кардіологічних показників. Одним з важливих результатів було зменшення індексу маси лівого шлуночка, що вказує на зменшення розміру та гіпертрофії лівого шлуночка. Це зменшення свідчить про сприятливий перебіг ремоделювання і вказує на потенційний регрес ремоделювання серця під впливом емпагліфлозину. Крім того, дослідження продемонструвало поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка. Зокрема, такі параметри, як час сповільнення і співвідношення E/e' , мали сприятливі зміни. Показник deceleration time, який відображає розслаблення і податливість лівого шлуночка, значно зменшився, що свідчить про поліпшення діастолічної функції. Також відзначені позитивні зміни співвідношення E/e' , маркера тиску наповнення лівого шлуночка, що свідчить про зменшення серцевого напруження і поліпшення розслаблення шлуночків. **Висновки.** Результати дослідження свідчать про те, що лікування емпагліфлозином позитивно впливає на різні серцево-судинні параметри в осіб з досліджуванним захворюванням, зокрема на діастолічну функцію лівого шлуночка. Ці висновки сприяють нашому розумінню терапевтичного потенціалу емпагліфлозину в менеджменті серцево-судинного здоров'я.

Ключові слова: цукровий діабет; діастолічна дисфункція; серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду; емпагліфлозин

Вступ

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) є поширеним синдромом, від якого страждає більше ніж половина осіб із серцевою недостатністю (СН). Вона пов'язана зі зниженням функціональної здатності, погіршенням якості життя, а також підвищеною захворюваністю та смертністю [1]. На відміну від

фенотипу зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ), ефективні терапевтичні підходи до лікування СНзбФВ на сьогодні відсутні, що робить пошук стратегій лікування важливим пріоритетом у галузі кардіології [2].

Нова концептуальна основа для розуміння розвитку СНзбФВ лівого шлуночка (ЛШ) підкреслює значну роль супутніх екстракардіальних захворювань у її пато-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Герашченко А.С., аспірант кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: Herashchenko_An@ifnmu.edu.ua

For correspondence: Herashchenko A.S., MD, PhD, Department of therapy, family and emergency medicine of postgraduate education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halyska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: Herashchenko_An@ifnmu.edu.ua

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

генезі. Ці захворювання ініціюють і підтримують стан хронічного запалення низької інтенсивності в організмі, що призводить до системної дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла. Це, у свою чергу, знижує доступність оксиду азоту, сприяє розвитку фіброзу міокарда і прогресуванню діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДДЛШ) [3].

Серед позасерцевих прозапальних станів на особливу увагу заслуговує цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), який трапляється приблизно в 30–40 % пацієнтів із СН [4]. На додаток до інтенсифікації прозапального стану ЦД2 також самостійно пошкоджує міокард через накопичення вільних кисневих радикалів і кінцевих продуктів глікування, що ще більше погіршує можливість наповнення лівого шлуночка, включно з активним розслабленням і пасивною розтяжністю міокарда [5]. Показово, що навіть на безсимптомній стадії до 70 % пацієнтів із ЦД2 мають ДДЛШ [6]. Причому ЦД2 є незалежним фактором ризику розвитку СН [7], а в осіб, які вже мають даний синдром, значно посилює його прогресування і клінічний перебіг [8].

З огляду на негативний вплив ЦД2 на прогресування і прогноз СН, а також часте співіснування цих двох станів оптимальним терапевтичним втручанням буде такий підхід до лікування, при якому не тільки досягається належний глікемічний контроль, але й здійснюється позитивний вплив на діастолічну функцію лівого шлуночка. Багатообіцяючі перспективи пов'язані з використанням інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози типу 2 (SGLT2) — гліфлозинів. Гліфлозини діють шляхом пригнічення реабсорбції глюкози в проксимальних відділах нефронів, що призводить до збільшення діурезу, втрати калорій і зниження артеріального тиску [9]. Вважається, що, окрім гемодинамічних переваг, гліфлозини можуть безпосередньо поліпшувати діастолічну функцію лівого шлуночка. Експериментальні дослідження продемонстрували, що емплагліфлозин, специфічний інгібітор SGLT2, може прискорювати процеси активного розслаблення, зменшувати запалення міокарда, оксидативний стрес, гіпертрофію та фіброз міокарда [10–13]. Крім того, гліфлозини можуть поліпшувати структурні властивості кровоносних судин за рахунок збільшення вмісту еластину і зниження рівня кінцевих продуктів глікації [14]. Також вони можуть модифікувати метаболізм кардіоміоцитів у бік утилізації більш енергоєфективних кетонових тіл [15].

І навпаки, звичайні цукрознижувальні препарати суттєво не впливають на ризик серцево-судинних ускладнень [16, 17] і можуть навіть підвищувати його [18, 19]. На противагу цьому гліфлозини продемонстрували помітне поліпшення серцево-судинних наслідків в осіб із ЦД2. Наприклад, дослідження EMPA-REG виявило зниження ризику госпіталізацій, пов'язаних із СН, на 35 % і зниження ризику серцево-судинної смерті на 32 % серед пацієнтів з ЦД2, які отримували емплагліфлозин [20]. Однак на сьогодні бракує даних щодо впливу гліфлозинів на перебіг і прогноз ЦД2 за наявності СН. Хоча в дослідження EMPA-REG були включені пацієнти із СН (без уточнення фенотипу даного синдрому), показники смертності й госпіталізації

свідчать про те, що вони більше відповідають фенотипу СНзбФВ. Зокрема, дослідження EMPEROR-Preserved мало на меті оцінити вплив емплагліфлозину на прогноз при СН незалежно від наявності ЦД2 [9].

Мета: оцінити вплив застосування емплагліфлозину на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на клінічних базах Івано-Франківського національного медичного університету. До дослідження були залучені амбулаторні пацієнти віком від 40 років, які мали компенсований ЦД2, СН II–III функціонального класу (за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) і збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (> 50 %). Підвищений рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (> 125 пг/мл) також розглядався як критерій включення [21].

Критерії виключення: пацієнти, які раніше отримували лікування гліфлозином і мали понад чотири епізоди помірної гіпоглікемії протягом останнього місяця або принаймні один епізод тяжкої гіпоглікемії протягом останнього року; фібриляція/тріпотіння передсердь (через варіабельність доплерівських параметрів навантаження, що ускладнює оцінку динаміки діастолічної функції); тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² за формулою СКД-EPI); первинні причини систолічної і/або діастолічної СН (гіпертрофічна кардіоміопатія, інфільтративне захворювання міокарда, тяжка анемія (гемоглобін < 90 г/л і гематокрит < 33 %), констриктивний перикардит або значний перикардіальний випіт).

Усі пацієнти підписали інформовану згоду, і дослідження проводилося відповідно до основних принципів Гельсінської декларації.

Дизайн дослідження. У період із грудня 2019 року по березень 2022 року було обстежено 254 послідовно включених у дослідження пацієнти із СНзбФВ і ЦД2. Серед них 120 відповідали критеріям дослідження і були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 до групи емплагліфлозину (n = 60) або контрольної групи (n = 60), у якій пацієнти отримували інші цукрознижувальні препарати. Про розподіл лікування було повідомлено як дослідникам, так і пацієнтам. Період дослідження тривав 12 тижнів.

Усі пацієнти проходили комплексне клінічне й інструментальне обстеження на початку дослідження і через 12 тижнів. Ці дослідження включали визначення функціонального класу СН, проведення ехокардіографії у стані спокою та аналіз крові для визначення рівня NT-proBNP.

Ехокардіографію за допомогою ультразвукового апарату Siemens NX3 Elite проводив досвідчений лікар, який не знав про належність пацієнтів до груп лікування. Для забезпечення точності вимірювань отримували середні значення з трьох або більше послідовних

кардіоциклів. Під час дослідження оцінювали структурно-функціональні параметри серця, доплерівські параметри діастолічної функції ЛШ.

У кожного пацієнта визначали максимальний діаметр ЛШ, масу міокарда і ФВ ЛШ відповідно до встановлених рекомендацій [22]. Значення максимального об'єму ЛШ і маси міокарда ЛШ індексували до площі поверхні тіла. Гіпертрофію ЛШ діагностували, коли індекс маси міокарда перевищував 115 г/м² у чоловіків і 95 г/м² у жінок [22].

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою імпульсного доплерівського аналізу трансмітрально-го кровотоку і тканинного доплерівського аналізу діастолічного підйому вихідної лінії ЛШ. Вимірювали максимальні швидкості раннього діастолічного наповнення (Е), наповнення під час систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А), а також максимальну швидкість діастолічного підйому вихідної лінії ЛШ у ранній діастолі (e') і співвідношення Е/e'. Щоб мінімізувати вплив сусідніх сегментів, ми отримали усереднені швидкості e' з міжшлуночкової перегородки та бічної стінки. Тяжкість діастолічної дисфункції ЛШ визначали на основі критеріїв Американського товариства ехокардіографії 2016 року [23]. Одним з вірогідних ультразвукових показників посилення діастолічної дисфункції ЛШ є дилатація ЛШ. У нормі максимальний індекс об'єму ЛШ не перевищує 34 мл/м².

Лабораторні дослідження проводили в міжкафедральній науковій лабораторії Івано-Франківського національного медичного університету. ІФА-тести проводили на аналізаторі ER500 (Healcom, Jiangsu, Китай). Для визначення NT-proBNP використовували набір реагентів фірми Abcam. Нижня межа виявлення NT-proBNP становила 5 пг/мл.

Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використовували пакет програм Excel. Статистичний аналіз проводився за допомогою електронних таблиць статистичної програми Statistica 10 (компанія StatSoft Inc., США) та IBM SPSS 20 (США).

Результати

Вік, будучи важливим демографічним фактором, не продемонстрував суттєвої різниці між групою емпагліфозину і групою контролю. Середній вік у групі емпагліфозину становив 61,5 року з діапазоном від 56,75 до 66,00 року, тоді як у контрольній групі він становив 58,0 року з діапазоном від 52,00 до 66,25 року. Незважаючи на значну кількісну різницю, відсутність статистичної значущості (p = 0,181) свідчить про те, що

різниця за віком між двома групами не була суттєвою. Отже, пов'язані з віком фактори не могли вплинути на результати.

Стать, як ще одна важлива характеристика, мала схожий розподіл у групі емпагліфозину і контрольній групі. У групі емпагліфозину 65,0 % учасників були чоловіками, у контрольній групі — 55,0 %. При значенні p = 0,494 відсутність статистично значущої різниці ще більше підтверджує думку про те, що групи були гендерно однорідними.

Загалом відсутність статистично значущих відмінностей у розподілі за віком, статтю та клінічними характеристиками до лікування свідчить про те, що процес рандомізації ефективно забезпечив збалансованість груп. З огляду на схожість груп на початковому етапі зміни в результатах будуть визначатися втручанням (емпагліфозином), а не існуючими раніше груповими відмінностями (табл. 1).

У табл. 2 подані вимірювання декількох важливих ехокардіографічних показників у досліджуваних групах до лікування.

Кінцево-діастолічний розмір (діаметр) лівого шлуночка (КДРЛШ): медіана КДРЛШ у групі емпагліфозину становила 47,34 [45,06–50,49] мм, тоді як у контрольній групі вона становила 49,00 [45,91–51,03] мм. Відсутність статистичної значущості (p = 0,214) свідчить про те, що до лікування суттєвої різниці між двома групами не було.

Медіана індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у групі емпагліфозину становила 95,21 [89,23–110,27] г/м², тоді як у контрольній групі вона становила 99,46 [93,19–105,53] г/м². Невелике значення p = 0,736 вказує на те, що до лікування не було суттєвої різниці в показниках ІММЛШ між двома групами.

Медіана індексу лівого передсердя в групі емпагліфозину становила 39,20 [34,45–42,88] мл/м², тоді як у контрольній групі вона становила 38,96 [34,14–43,89] мл/м². З огляду на значення p = 0,662 статистично значущої різниці за даним показником між двома групами до лікування не виявлено.

Медіана Deceleration time у групі емпагліфозину становила 252,13 [220,32–270,95] мс, тоді як у контрольній групі вона становила 247,96 [217,83–272,47] мс. Значення p = 0,662 свідчить про те, що до лікування не було значущої різниці в часі сповільнення між двома групами.

Медіана співвідношення Е/e' у групі емпагліфозину становила 12,20 [10,90–14,21], тоді як у контрольній групі вона становила 13,31 [11,88–15,04]. Відсутність

Таблиця 1. Основні клінічні характеристики обстежених пацієнтів

Показник	Група емпагліфозину	Група контролю	p
Вік, років	61,50 [56,75–66,00]	58,00 [52,00–66,25]	0,181
Чоловіча стать, n (%)	26 (65,0)	22 (55,0)	0,494
САТ, мм рт.ст.	141,50 [135,00–150,25]	137,50 [131,00–143,00]	0,065
ДАТ, мм рт.ст.	81,00 [77,00–86,25]	84,00 [80,75–89,00]	0,072
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,99 [26,73–32,74]	28,05 [25,75–31,03]	0,231

статистичної значущості ($p = 0,157$) вказує на те, що до лікування не було суттєвих відмінностей у співвідношенні E/e' між двома групами.

Отже, набір даних до лікування свідчить про те, що не було суттєвих відмінностей у вимірних кардіологічних показниках між групою емпагліфлозину і контрольною групою.

Після лікування ми отримали такі результати (табл. 3).

У групі емпагліфлозину спостерігався дещо нижчий КДРЛШ порівняно з контрольною групою, що свідчить про те, що лікування емпагліфлозином має вплив на зменшення дилатації лівого шлуночка під час діастоли. Різниця була статистично значущою ($p < 0,001$).

Після лікування спостерігалось статистично вірогідне зменшення ІММЛШ у групі емпагліфлозину порівняно з контрольною групою ($p = 0,037$). Це вказує на ефективність емпагліфлозину в спричиненні зворотного ремоделювання ЛШ, що сприяє поліпшенню його як діастолічної, так і систолічної функцій.

У групі емпагліфлозину індекс лівого передсердя був нижчим, що вказує на потенційний позитивний вплив лікування емпагліфлозином на ремоделювання лівого передсердя. Цей значущий зв'язок ($p < 0,001$) свідчить про те, що емпагліфлозин може сприяти позитивним змінам у структурі та функції лівого передсердя.

Показник Deceleration time у групі емпагліфлозину був більшим порівняно з контрольною групою. Це означає, що лікування емпагліфлозином може впливати на діастолічну функцію ЛШ, потенційно сприяючи поліпшенню динаміки розслаблення та наповнення.

Співвідношення E/e' також було нижчим у групі емпагліфлозину, що свідчить про потенційне поліпшення діастолічної функції ЛШ і зниження тиску наповнення.

Використання емпагліфлозину також супроводжувалося поліпшенням систолічної функції ЛШ порівняно з контролем.

У підсумку отримані дані свідчать про потенційний позитивний вплив емпагліфлозину на ремоделювання ЛШ, індекс лівого передсердя, діастолічну функцію і фракцію викиду.

Також нами був проведений регресійний аналіз, який порівнював групу емпагліфлозину з контрольною групою (табл. 4). У контрольній групі спостерігалися вищі значення КДРЛШ, ІММЛШ та індексу лівого передсердя, що вказувало на відмінності в геометрії ЛШ. На противагу цьому контрольна група мала менший Deceleration time і вище співвідношення E/e' , що вказує на погіршення діастолічної функції. Крім того, контрольна група мала нижчу ФВЛШ, що вказує на відмінності в систолічній функції. Ці дані свідчать про

Таблиця 2. Ехокардіографічні параметри обстежених пацієнтів до лікування

Показник	Група емпагліфлозину	Група контролю	p
КДРЛШ, мм	47,34 [45,06–50,49]	49,00 [45,91–51,03]	0,214
ІММЛШ, г/м ²	95,21 [89,23–110,27]	99,46 [93,19–105,53]	0,736
Індекс лівого передсердя, мл/м ²	39,20 [34,45–42,88]	38,96 [34,14–43,89]	0,662
Deceleration time, мс	252,13 [220,32–270,95]	247,96 [217,83–272,47]	0,662
E/e' , см/с	12,20 [10,90–14,21]	13,31 [11,88–15,04]	0,157
ФВЛШ, %	52,91 [50,27–56,46]	52,86 [50,23–58,79]	0,954

Таблиця 3. Ехокардіографічні параметри обстежених пацієнтів після лікування

Показник	Група емпагліфлозину	Група контролю	p
КДРЛШ, мм	45,38 [43,29–48,09]	48,30 [46,97–50,55]	< 0,001
ІММЛШ, г/м ²	4,75 [88,92–99,56]	97,08 [95,33–101,67]	0,037
Індекс лівого передсердя, мл/м ²	34,57 ± 8,30	41,70 ± 7,06	< 0,001
Deceleration time, мс	266,71 [249,01–278,85]	219,39 [195,27–238,98]	< 0,001
E/e' , см/с	11,05 [9,07–13,60]	13,36 [11,21–14,99]	0,005
ФВЛШ, %	53,47 [52,28–55,39]	52,17 [50,57–54,07]	0,018

Таблиця 4. Регресійний аналіз ехокардіографічних параметрів обстежених пацієнтів після лікування

Показник	B [95% ДІ]	p
КДРЛШ, мм	1,7048 [0,879–2,5305]	< 0,001
ІММЛШ, г/м ²	1,6616 [0,1372–3,186]	0,033
Індекс лівого передсердя, мл/м ²	3,5659 [1,8286–5,3031]	< 0,001
Deceleration time, мс	-21,983 [-28,362... -15,605]	< 0,001
E/e' , см/с	1,0936 [0,4081–1,7792]	0,0021
ФВЛШ, %	-0,747 [-1,377... -0,117]	0,0207

те, що лікування емпагліфлозином призводило до поліпшення діастолічної та систолічної функції порівняно з контрольною групою.

Обговорення

Припускають, що гліфлозини, включно з емпагліфлозином, поліпшують діастолічну функцію ЛШ на додаток до своїх гемодинамічних ефектів. Були досліджені внутрішньоклітинні механізми, що лежать в основі діастолічних ефектів гліфлозинів, які проливають світло на їх потенційний вплив на жорсткість міокарда. Pabel et al. провели експерименти на тваринах з індукованим цукровим діабетом і вивчали біоптати пацієнтів із застійною СН, виявивши, що емпагліфлозин зменшує жорсткість міокарда шляхом нормалізації фосфорилування ключових саркомерних білків, таких як титин, тропонін І і міозин-зв'язуючий білок С [24]. Цікаво, що ефект емпагліфлозину не залежав від наявності ЦД2 і спостерігався одразу, що свідчить про пряму дію препарату і ставить під сумнів єдину залежність від довготривалих «метаболических» механізмів для пояснення його позитивних серцево-судинних ефектів. Ці результати кидають виклик домінуючим уявленням і підкреслюють потенційний прямиий вплив гліфлозинів на серцеву функцію.

Попри існування значної кількості експериментальних даних, клінічні дані щодо впливу гліфлозину на структуру і функцію ЛШ обмежені. Рандомізоване клінічне дослідження EMPA-HEART CardioLink-6 було спрямоване на заповнення цієї прогалини шляхом вивчення ефектів застосування емпагліфлозину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і ЦД2. Дослідження продемонструвало значне зниження ІММЛШ, виміряного за допомогою магнітно-резонансної томографії, після 6-місячного курсу прийому емпагліфлозину в дозі 10 мг/добу [25]. Однак дослідження не виявило вірогідних змін у показниках діастолічної функції ЛШ [26]. Відсутність вірогідних змін можна пояснити тим, що діастолічні показники, які оцінювали в більшості пацієнтів, були в межах норми. Наприклад, середній індекс об'єму ЛП становив лише 30,2 мл/м² (при нормі ≤ 34 мл/м²), а мітральне співвідношення E/e' — лише 10,6 (при нормі ≤ 14).

Цілком імовірно, що емпагліфлозин міг не проявити свою дію через недостатній морфологічний субстрат. У нашому дослідженні пацієнти мали більш виражені діастолічні порушення із середнім індексом об'єму лівого передсердя 39,2 мл/м² і співвідношенням E/e' 12,20. Слід зазначити, що автори дослідження EMPA-HEART справедливо визнали, що відсутність вірогідних змін діастолічних показників у їхніх учасників можна пояснити тим, що більшість з них мали легку діастолічну дисфункцію (ступінь I).

Отже, результати дослідження EMPA-HEART і нашого дослідження підкреслюють потенційні обмеження і складнощі, пов'язані з оцінкою впливу емпагліфлозину на діастолічну функцію ЛШ. Відмінності у вихідних показниках діастолічної функції та наявності різного ступеня діастолічної дисфункції у різних популяціях пацієнтів можуть бути причиною розбіжностей у ре-

зультатах, які спостерігалися в різних дослідженнях. Необхідні подальші дослідження для з'ясування точних механізмів, що лежать в основі впливу емпагліфлозину на діастолічну функцію, а також для визначення підгруп пацієнтів, які з більшою імовірністю отримають користь від цієї терапії.

Узяті разом, ці дані підкреслюють багатогранний вплив гліфлозинів на діастолічну функцію, що включає модуляцію білків саркомерів, зменшення жорсткості міокарда і протизапальні/антиоксидантні властивості. Ці прямі ефекти спростовують уявлення про те, що серцево-судинні переваги гліфлозинів залежать виключно від довготривалих метаболических змін. Розуміння складної взаємодії між цими механізмами поглибить наші знання про те, як гліфлозини впливають на серцеву функцію, і може сприяти розробці нових терапевтичних стратегій для поліпшення діастолічної функції і загального стану серцево-судинної системи у пацієнтів з діабетом і серцево-судинними захворюваннями.

Висновки

Емпагліфлозин позитивно впливає як на структуру, так і на функцію серця в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і серцевою недостатністю. Поліпшення індексу маси лівого шлуночка та діастолічної функції вказує на потенційні кардіопротекторні ефекти інгібіторів SGLT2, що виходять за рамки їх властивостей щодо контролю глікемії.

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

Список літератури

1. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P. et al. Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 2012. 126(1). 65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
2. Borlaug B.A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol*. 2020. 17(9). 559-73. DOI: 10.1038/s41569-020-0363-2.
3. Paulus W.J., Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. 62(4). 263-71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Dhingra A., Garg A., Kaur S., Chopra S., Batra J.S., Pandey A. et al. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2014. 11(4). 354-65. DOI: 10.1007/s11897-014-0223-7.
5. Saunders J., Mathewkutty S., Drazner M.H., McGuire D.K. Cardiomyopathy in Type 2 Diabetes. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2008. 33(3). 184-90. DOI: 10.1007/s00059-008-3115-3.
6. Kobrynska O., Didushko O. Current possibilities of influencing the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(8). 426-431. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1220>.
7. van Melle J.P., Bot M., de Jonge P., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Whooley M.A. Diabetes, Glycemic Control, and New-Onset Heart Failure in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2010. 33(9). 2084-9. DOI: 10.2337/dc10-0286.

8. MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F., Ostergren J., Michelson E.L., Young J.B. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur. Heart J.* 2008. 29(11). 1377-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn153.
9. Butler J., Hamo C.E., Filippatos G., Pocock S.J., Bernstein R.A., Brueckmann M. et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur. J. Heart Fail.* 2017. 19(11). 1390-400. DOI: 10.1002/ehf.933.
10. Hammoudi N., Jeong D., Singh R., Farhat A., Komajda M., Mayoux E. et al. Empagliflozin Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Genetic Model of Type 2 Diabetes. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017. 31(3). 233-46. DOI: 10.1007/s10557-017-6734-1.
11. Kusaka H., Koibuchi N., Hasegawa Y., Ogawa H., Kim-Mitsuyama S. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. 15(1). 157. DOI: 10.1186/s12933-016-0473-7.
12. Joubert M., Jagu B., Montaine D., Marechal X., Tesse A., Ayer A. et al. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Cardiomyopathy in a Diabetic Lipodystrophic Mouse Model. *Diabetes.* 2017. 66(4). 1030-40. DOI: 10.2337/db16-0733.
13. Habibi J., Aroor A.R., Sowers J.R., Jia G., Hayden M.R., Garro M. et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. 16(1). 9. DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z.
14. Zimlichman R. Treatment of Hypertension and Metabolic Syndrome: Lowering Blood Pressure Is Not Enough for Organ Protection, New Approach-Arterial Destiffening. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014. 16(10). 479. DOI: 10.1007/s11906-014-0479-z.
15. Mudaliar S., Alloju S., Henry R.R. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016. 39(7). 1115-22. DOI: 10.2337/dc16-0542.
16. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015. 373(3). 232-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
17. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S., Ninomiya T., Cooper M., Hamet P. et al. Impact of Visit-to-Visit Glycemic Variability on the Risks of Macrovascular and Microvascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2014. 37(8). 2359-65. DOI: 10.2337/dc14-0199.
18. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005. 366(9493). 1279-89. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
19. Cavender M.A., Scirica B.M., Raz I., Steg G.P., McGuire D.K., Leiter L.A. et al. Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c. *Am. J. Med.* 2016. 129(3). 340.e1-340.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.09.022.
20. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.* 2016. 37(19). 1526-34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv728.
21. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2016. 18(8). 891-975. DOI: 10.1002/ehf.592.
22. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzalalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015. 28(1). 1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
23. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016. 29(4). 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
24. Pabel S., Wagner S., Bollenberg H., Bengel P., Kovács Á., Schach C. et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018. 20(12). 1690-700. DOI: 10.1002/ehf.1328.
25. Kolijn D., Pabel S., Tian Y., Lódi M., Herwig M., Carrizzo A. et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovasc. Res.* 2021. 117(2). 495-507. DOI: 10.1093/cvr/cvaa123.
26. Bami K., Gandhi S., Leong-Poi H., Yan A.T., Ho E., Zaharani M. et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2020. 33(5). 644-6. DOI: 10.1016/j.echo.2020.02.005.

Отримано/Received 07.06.2023

Рецензовано/Revised 26.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.08.2023

Information about authors

Herashchenko A.S., MD, PhD, Department of therapy, family and emergency medicine of postgraduate education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Herashchenko_An@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4090-7320>.

Fedorov S.V., MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of therapy, family and emergency medicine of postgraduate education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: serfed@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2202-4279>

Bielinskyi M.V., MD, PhD candidate, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: mbelinskyi@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3838>

Seredyuk N.M., MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: seredyuknestor@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3616-2445>

Genyk B.L., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Orthopedic Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: bgenik@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4177-1413>

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.

A.S. Herashchenko, S.V. Fedorov, M.V. Bielinskyi, N.M. Seredyuk, B.L. Henyk
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Effect of empagliflozin on the left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant heart failure with preserved ejection fraction

Abstract. Background. Heart failure with preserved ejection fraction is a common disease affecting more than half of people with heart failure. Among the extracardiac proinflammatory conditions, type 2 diabetes mellitus, which occurs in approximately 30–40 % of patients with heart failure, deserves special attention. The purpose of the study is to evaluate the effect of empagliflozin on the left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant heart failure with preserved ejection fraction. **Materials and methods.** One hundred and twenty patients met the study criteria and were randomized in a 1 : 1 ratio to the empagliflozin group (n = 60) or the control group (n = 60), which received other antidiabetic drugs. The follow-up period lasted 12 weeks. A transthoracic echocardiogram was performed and functional and structural changes of the heart in these diseases were identified. **Results.** The data showed a marked improvement in several cardiac parameters. One important result was a decrease in the left ventricular mass index, which indicates a reduction in the left ventricular size and hypertrophy. This reduction shows a

favorable course of remodeling and a potential regression of cardiac remodeling under the influence of empagliflozin. In addition, the study demonstrated an improvement in the left ventricular diastolic function. In particular, deceleration time and the E/e' ratio showed favorable changes. Deceleration time, which reflects the relaxation and compliance of the left ventricle, decreased significantly, indicating an improvement in diastolic function. The E/e' ratio, a marker of the left ventricular filling pressure, also showed positive changes, indicating a decrease in cardiac tension and improved ventricular relaxation. **Conclusions.** The results of the study demonstrated that empagliflozin treatment has a positive effect on various cardiovascular parameters in patients with the studied diseases, in particular on the left ventricular diastolic function. These findings contribute to our understanding of the therapeutic potential of empagliflozin in the management of cardiovascular diseases.

Keywords: diabetes mellitus; diastolic dysfunction; heart failure with preserved ejection fraction; empagliflozin

УДК 616.12-008.331.1:616.441-008.64]-06-085.357

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1301>

Орел М.А., Мартинюк Л.П.

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

Плейотропні ефекти замісної терапії левотироксином у хворих на субклінічний гіпотиреоз та артеріальну гіпертензію

Резюме. Актуальність. За даними різних епідеміологічних досліджень, поширеність субклінічного гіпотиреозу у загальній популяції населення планети становить близько 6 %, залежить від віку, статі, регіону проживання, значно перевищуючи частоту клінічно явного гіпотиреозу. Протягом одного року до 5 % випадків субклінічного гіпотиреозу переходять у маніфестну форму. Пізня діагностика цього захворювання загрожує розвитком серйозних ускладнень. Тому актуальним є вивчення шляхів корекції негативних наслідків субклінічного гіпотиреозу, особливо у коморбідних пацієнтів. Метою роботи було дослідження впливу замісної терапії препаратами левотироксину на ліпідний обмін, функціональний стан ендотелію судин і когнітивні функції у хворих на субклінічний гіпотиреоз у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ). **Матеріали та методи.** У дослідженні взяв участь 31 хворий на субклінічний гіпотиреоз у поєднанні з АГ II стадії. Серед них 12 (38,71 %) чоловіків і 19 (61,29 %) жінок, середній вік $63,19 \pm 1,93$ року. Усім пацієнтам визначали показники ліпідограми, функціональний стан ендотелію судин, когнітивні функції за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій до та через 3 місяці після додаткового призначення левотироксину у дозі 25–50 мкг/добу. **Результати.** Встановлено вірогідне зниження показника загального холестерину на 10,08 % ($5,54 \pm 0,17$ ммоль/л проти $6,23 \pm 0,25$ ммоль/л, $P < 0,05$), ліпопротеїнів низької щільності — на 24,5 % ($3,39 \pm 0,17$ ммоль/л проти $4,49 \pm 0,27$ ммоль/л, $P < 0,01$), тригліцеридів — на 19,42 % ($1,66 \pm 0,11$ ммоль/л проти $2,06 \pm 0,16$ ммоль/л, $P < 0,05$) порівняно з показниками на початку дослідження. Водночас у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та АГ через 3 місяці після призначення замісної терапії зменшилась частота атерогенних дисліпідемій. Також спостерігали вірогідне поліпшення функціонального стану ендотелію: середній показник ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії збільшився на 11 % ($6,56 \pm 0,10$ % проти $5,91 \pm 0,05$, $P < 0,001$). За результатами нейропсихологічного тестування вірогідно поліпшились когнітивні функції серед обстежуваних пацієнтів: середній бал за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій через 3 місяці прийому левотироксину становив $26,65 \pm 0,47$ проти $23,77 \pm 0,60$ на початку дослідження, $P < 0,001$. **Висновки.** Призначення замісної терапії препаратами левотироксину у хворих на субклінічний гіпотиреоз сприяло нормалізації показників ліпідного обміну та зменшенню числа атерогенних дисліпідемій, поліпшенню функціонального стану ендотелію судин та когнітивних функцій. **Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, когнітивні порушення, левотироксин

Вступ

Понад 1 млрд дорослих людей у світі страждають на артеріальну гіпертензію (АГ), яка зумовлює розвиток численних ускладнень та є причиною близько 10 млн смертей щорічно [1]. Перебіг АГ може погіршуватися

за наявності коморбідних патологій, як-от цукровий діабет (ЦД), депресія, хронічні хвороби нирок, бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, тиреоїдна дисфункція, зокрема субклінічний гіпотиреоз (СГ) [2, 3].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Орел Марта Андріївна, аспірантка кафедри невідкладної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: orel_ma@tdmu.edu.ua; факс: +380 (352) 52-41-83, +380 (352) 25-09-29; тел.: +380 (97) 353-56-50

For correspondence: Marta Orel, PhD-student, Department of Emergency Medical Care, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: orel_ma@tdmu.edu.ua; fax: +380 (352) 52-41-83, +380 (352) 25-09-29; phone: +380 (97) 353-56-50

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

СГ — це клінічний синдром, що характеризується підвищенням концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові вище від референтних значень за умови нормальних рівнів тиреоїдних гормонів і відсутності вираженої клінічної симптоматики [4, 5]. Захворювання трапляється у 7–10 % жінок і 2–3 % чоловіків, протягом одного року 5 % випадків СГ переходять в маніфестну форму [6].

Оскільки цей стан протягом тривалого часу може залишатися недиагностованим і, відповідно, нелікованим, це загрожує розвитком серйозних ускладнень. У літературі описано вплив зниженої функції щитоподібної залози (ЩЗ) на ліпідний та вуглеводний обмін, розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД), метаболічного синдрому, зростання кардіоваскулярних ризиків [6, 7], у тому числі АГ та дисліпідемії. Є дані, що СГ може бути чинником прогресування АГ [8, 9]. Підвищення артеріального тиску при СГ, ймовірно, є результатом зниження ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД), опосередкованої тиреоїдними гормонами [10, 11]. Вважається, що як специфічне для дисліпідемії зниження активності ліпопротеїнів у жировій тканині, так і зниження активності ліпази в печінці сприяє підвищенню рівня триацилгліцеролів у сироватці крові. Водночас зменшення кількості рецепторів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і знижений розпад загального холестерину (ХС) також можуть бути чинниками дисліпідемії, яка спостерігається при СГ [12, 13].

Гіпотиреоз, навіть субклінічний, асоціюється із погіршенням якості життя, зниженням працездатності та розвитком депресії [14]. Згідно з даними літератури, замісна терапія препаратами левотироксину у частини таких пацієнтів здатна знижувати рівень ХС і зменшувати товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, запобігаючи розвитку атеросклерозу [15]. Існують дані, що призначення великих доз трийодтироніну дозволяло зменшити вираженість характерної для гіпотиреозу рефрактерної депресії та збільшити ефективність антидепресантів, поліпшити пізнавальну функцію, пам'ять та увагу [16]. Одне з досліджень [17] продемонструвало ефективність застосування левотироксину у лікуванні рефрактерної депресії у пацієнтів без дисфункції ЩЗ [17].

Водночас питання про призначення замісної гормонотерапії препаратами левотироксину у хворих на СГ залишається суперечливим [18–20]. Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА), Національний інститут охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги (NICE) та Американська тиреоїдна асоціація (АТА) рекомендують розглядати питання про призначення замісної терапії гормонами ЩЗ при рівнях ТТГ < 10 мМО/л [21, 22]. Тактика лікування повинна обиратися індивідуально, з урахуванням віку пацієнта, наявності симптомів захворювання, позитивних антитіл до тиреоїдної пероксидази, ознак атеросклерозу, серцевої недостатності або факторів ризику цих захворювань [23, 24].

Мета: дослідити вплив замісної терапії препаратами левотироксину на ліпідний обмін, функціональний стан ендотелію судин і когнітивні функції у хворих на АГ у поєднанні із СГ.

Матеріали та методи

У дослідженні взяв участь 31 пацієнт із АГ II стадії та СГ, який проходив обстеження та лікування у кардіологічному відділенні КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР. Серед обстежених 12 (38,71 %) чоловіків, 19 (61,29 %) жінок, середній вік пацієнтів $63,19 \pm 1,93$ року. Діагноз АГ було встановлено відповідно до протоколу, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 року № 384.

АГ II стадії визначали при рівнях систолічного артеріального тиску у межах ≥ 140 –159 мм рт.ст. та/або діастолічного артеріального тиску у межах ≥ 90 –99 мм рт.ст. і за наявності обумовленого гіпертензією безсимптомного ураження органів-мішеней, а саме гіпертрофії лівого шлуночка за даними рентгенографії, електро- та ехокардіографії, мікроальбумінурії та/або рівня креатиніну < 133 ммоль/л у чоловіків і < 124 ммоль/л у жінок, товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій > 0,9 мм або за наявності атеросклеротичних бляшок, цукрового діабету 2-го типу без ураження органів-мішеней, відповідно до національних та рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension) 2018 року [25]. Дослідження проводилось відповідно до вимог біоетики з дотриманням положень Гельсінської декларації.

За результатами біохімічного аналізу крові вивчали порушення ліпідного обміну у пацієнтів. Функціональний стан ЩЗ оцінювали лабораторно методом ІФА шляхом визначення концентрації ТТГ у сироватці крові. Нормальним вважали значення ТТГ 0,270–4,20 мМО/мл. СГ діагностували при рівнях ТТГ 4,21–10,00 мМО/мл та нормальних значеннях тиреоїдних гормонів.

Функціональний стан ендотелію судин визначали методом розрахунку ЕЗВД плечової артерії (ПА), запропонованим D. Celermajer та співавторами [26]. Ультразвукову доплерометрію ПА здійснювали за допомогою апарата Alpinion E-Cube i7. Усім обстежуваним проводили манжетову пробу. Компресію ПА манжетометра здійснювали на 2–5 см вище від ліктьової ямки з використанням тиску не менш ніж на 40–50 мм рт.ст. вище від систолічного артеріального тиску, до припинення кровотоку в ній (відсутності пульсації). Визначали вихідний діаметр ПА (D_0 , мм) та діаметр ПА повторно на 5-й хвилині після дистальної оклюзії кровотоку за допомогою манжети тонометра (D_1 , мм/с). Реакцію ендотелію ПА оцінювали як відношення різниці між діаметром під час проведення проби та діаметром в спокої до діаметру в спокої (%):

$$EЗВД = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100 \%,$$

де ЕЗВД — ендотеліальна вазодилатація; D_0 — вихідний діаметр плечової артерії; D_1 — діаметр плечової артерії на 5-й хвилині дистальної оклюзії кровотоку.

Збільшення просвіту ПА менше ніж на 8–10 % при виконанні манжетової проби вважали проявом ЕД.

Стан когнітивної функції оцінювали на підставі суб'єктивних скарг обстежуваних на зниження пам'яті та розумової працездатності при бесіді з ними і/або їх родичами та за результатами нейропсихологічного

тестування, а саме Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-тест)). МоСА-тест оцінює різні когнітивні аспекти: пам'ять та увагу, мовлення, орієнтацію, абстрактне мислення, зорово-конструктивні навички, рахунок тощо. Максимальна кількість набраних балів — 30, а 26 балів та більше вважається нормою.

Пацієнти отримували комплексну терапію відповідно до затверджених національних протоколів — антигіпертензивні препарати, антиагрегантну та ліпідознижуючу терапію статинами. Усім пацієнтам було призначено замісну гормонотерапію препаратами левотироксину у дозі 25–50 мкг на добу протягом 3 місяців.

Статистичний аналіз проводили з використанням програм MS Excel 2016, Statistica 10. Результати дослідження подано у вигляді середніх арифметичних значень з похибкою середнього квадратичного відхилення вибірки ($M \pm m$). Вірогідність відмінностей даних у групах визначали за допомогою коефіцієнта вірогідності P , який розраховували на основі t -критерію Стьюдента. Різницю показників вважали статистично вірогідною при $P < 0,05$.

Результати

Середній рівень ТГГ у сироватці крові пацієнтів становив $6,84 \pm 0,31$ мкМО/мл на початку дослідження і вірогідно знизився на 26,61 % ($5,02 \pm 0,24$ мкМО/мл) через 3 місяці після призначення левотироксину, $P < 0,001$.

Аналіз параметрів ліпідного обміну встановив, що рівень ХС вірогідно знизився на 10,08 % ($5,54 \pm 0,17$ ммоль/л проти $6,23 \pm 0,25$ ммоль/л, $P < 0,05$),

ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) — на 24,5 % ($3,39 \pm 0,17$ ммоль/л проти $4,49 \pm 0,27$ ммоль/л, $P < 0,01$), тригліцеридів (ТГ) — на 19,42 % ($1,66 \pm 0,11$ ммоль/л проти $2,06 \pm 0,16$ ммоль/л, $P < 0,05$) (табл. 1). Рівень ЛПВЩ знизився на 3,85 %, проте статистично вірогідно не відрізнявся від цього показника на початку дослідження ($1,25 \pm 0,05$ ммоль/л проти $1,30 \pm 0,09$ ммоль/л, $P > 0,05$). Коефіцієнт атерогенності (КА) через 3 місяці після призначення гормонотерапії серед обстежуваних знизився на 17,16 %, проте ця різниця була статистично невірогідною ($3,67 \pm 0,26$ проти $4,43 \pm 0,40$, $P > 0,05$).

На початку дослідження у 23 (74,19 %) хворих на АГ у поєднанні із СГ спостерігали наявність атерогенних (IIa, IIb тип) дисліпідемій (рис. 1). Зокрема, дисліпідемію IIa типу виявлено у 14 (45,16 %), IIb типу — у 9 (29,03 %) пацієнтів, ізольоване підвищення рівня ЛПНЩ — у 5 (16,13 %), зростання рівня ТГ — у 3 (9,68 %) осіб. Через 3 місяці дослідження атерогенні дисліпідемії було діагностовано у 20 (64,52 %) обстежуваних. Так, дисліпідемію IIa типу діагностували у 18 (58,07 %), IIb типу — у 2 (6,45 %), ізольоване підвищення рівня ЛПНЩ — у 4 (12,9 %), показника ТГ — у 2 (6,45 %) пацієнтів. У 5 (16,13 %) осіб нормалізувались показники ліпідного обміну.

Згідно з отриманими результатами манжетової проби, ознаки дисфункції ендотелію було зареєстровано в усіх хворих на АГ у поєднанні з СГ на початку дослідження, середній показник ЕЗВД становив $5,91 \pm 0,05$ %. Через 3 місяці після призначення за-

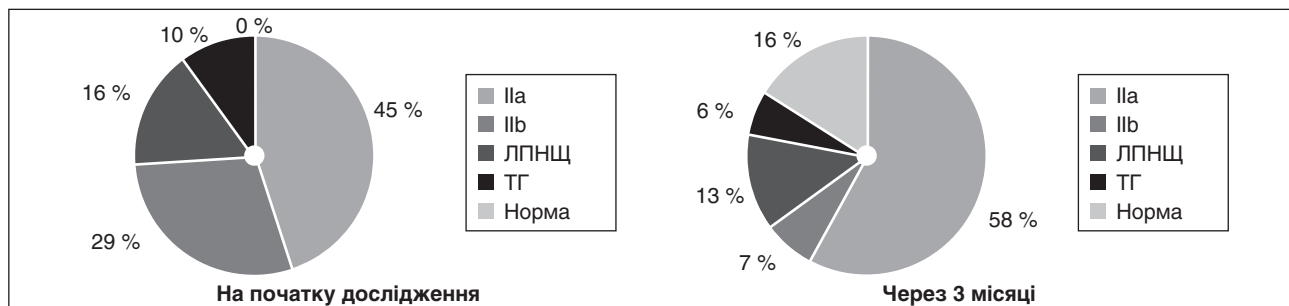


Рисунок 1. Частота дисліпідемій у хворих на АГ у поєднанні з СГ, %

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну у хворих на субклінічний гіпотиреоз ($M \pm m$)

Показник	На початку дослідження	Через 3 місяці
ХС, ммоль/л	$6,23 \pm 0,25$	$5,54 \pm 0,17^*$ $P < 0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	$4,49 \pm 0,27$	$3,39 \pm 0,17^*$ $P < 0,01$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,30 \pm 0,09$	$1,25 \pm 0,05$ $P > 0,05$
ТГ, ммоль/л	$2,06 \pm 0,16$	$1,66 \pm 0,11^*$ $P < 0,05$
КА	$4,43 \pm 0,40$	$3,67 \pm 0,26$ $P > 0,05$

Примітка: * — вказані показники вірогідно відрізняються від даних на початку дослідження, $P < 0,05$.

Таблиця 2. Частота суб'єктивних симптомів та скарг у хворих на АГ та СГ (n, %)

Скарги	На початку дослідження	Через 3 місяці
Головний біль	16 (51,61)	11 (35,48)
Загальна слабкість	19 (61,29)	9 (29,03)
Зниження працездатності	8 (25,81)	7 (22,58)
Підвищена втомлюваність	20 (64,52)	11 (35,48)
Запаморочення	10 (32,26)	7 (22,58)
Погіршення пам'яті та уваги	11 (35,48)	6 (19,36)
Поганий сон	14 (45,16)	8 (25,81)

місної гормонотерапії середній показник ЕЗВД ПА вірогідно поліпшився на 11 % і становив $6,56 \pm 0,10$ %, $P < 0,001$.

Через 3 місяці прийому левотироксину у хворих на АГ та СГ, за даними опитування, зменшилась вираженість суб'єктивної симптоматики та скарг (табл. 2).

За результатами нейропсихологічного тестування на початку дослідження когнітивне зниження було зареєстровано у 16 (51,61 %) осіб — середній бал МоСА-тесту становив $23,77 \pm 0,60$. Труднощі виникали при виконанні завдань розділів «Зорово-конструктивні навички», «Мовлення» та «Абстракція». Через 3 місяці спостерігали вірогідне поліпшення когнітивної функції — 23 (74,19 %) пацієнти продемонстрували нормальні результати нейропсихологічного тестування, у 8 (25,81 %) осіб було зареєстровано когнітивне зниження, що статистично вірогідно корелювало з віком ($r = -0,7608$, $p = 0,000$). Середній бал МоСА-тесту через 3 місяці становив $26,65 \pm 0,47$, $P < 0,001$.

Обговорення

Впливу тиреоїдної дисфункції, у тому числі субклінічного гіпотиреозу, на ліпідний обмін призначена ціла низка досліджень [27]. Доведено, що зниження функції ЩЗ супроводжується підвищенням рівнів ХС, ЛПНЩ, ТГ, зниженням показника ЛПВЩ, асоціюється із зростанням рівня ліпопротеїну (а) і призводить до розвитку атерогенних дисліпідемій [28, 29]. Саме ці важливі чинники формують у подальшому передумови для виникнення атеросклерозу і зростання кардіоваскулярних ризиків. Механізми розвитку дисліпідемії при гіпотиреозі проявляються зниженням активності холестерин-ефірного транспортного білка та печінкової ліпази, які забезпечують третину зворотного транспорту ХС; зниженням кількості та чутливості рецепторів ЛПНЩ у печінці, що призводить до підвищення ЛПНЩ та ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності, а також у вигляді зниженої утилізації жирів та активації мобілізації ТГ із жирової тканини, погіршення транспорту та виведення атерогенних ліпідів із жовчю [30, 31].

Низкою дослідників було показано, що зниження тиреоїдної функції супроводжується формуванням ЕД [32, 33]. У дослідженні J. Lekakis і співавторів було показано, що ЕД у хворих на гіпотиреоз виявляється навіть у межах нормальних значень ТТГ і погіршується в міру зростання його рівня [34]. У нормі тиреоїдні гормони проявляють властивості вазодилататора, діючи головним чином на гладенькі м'язи судин. Відомо, що зниження рівня гормонів ЩЗ призводить до збільшення судинного опору і вазоконстрикції в системних і ниркових судинах, погіршення ЕЗВД в артеріолах у пацієнтів з рівнями ТТГ, вищими ніж 4,1 мОД/л [35]. Водночас стан ендотелію при гіпотиреозі, у тому числі субклінічному, поліпшується при призначенні замісної гормонотерапії левотироксином і пов'язаний із нормалізацією рівня NO-синтази [36, 37].

Когнітивні розлади в осіб із гіпотиреозом проявляються порушенням концентрації уваги і здатності до запам'ятовування, труднощами при виконанні нескладних арифметичних завдань і розумінні складних запитань,

неможливістю виконання повсякденних справ [38]. Механізми впливу дефіциту гормонів ЩЗ на функції головного мозку вивчені недостатньо. Вважають, що цей вплив є результатом гіпометаболізму, сповільнення кровотоку в церебральних судинах і зменшення споживання кисню і глюкози. Сповільнення метаболічних процесів, у свою чергу, призводить до порушеного обміну та синтезу деяких медіаторів, зокрема 5-гідрокситриптаміну, що призводить до розвитку депресії у таких пацієнтів [39].

Висновки

Призначення терапії препаратами левотироксину у хворих на артеріальну гіпертензію та субклінічний гіпотиреоз сприяє нормалізації показників ліпідограми та зменшенню числа атерогенних дисліпідемій, які спостерігались у 23 (74,19 %) осіб на початку дослідження проти 20 (64,52 %) обстежуваних через 3 місяці. У 5 (16,13 %) пацієнтів нормалізувались показники ліпідного обміну.

Встановлено вірогідне поліпшення ендотеліальної функції серед пацієнтів із артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом на тлі прийому левотироксину на 11,0 % ($5,91 \pm 0,05$ % проти $6,56 \pm 0,10$ % через 3 місяці дослідження, $P < 0,001$).

Прийом левотироксину сприяв зменшенню суб'єктивної симптоматики та скарг у цій групі обстежуваних, а також вірогідному поліпшенню когнітивної функції за результатами МоСА-тесту — середній бал становив $26,65 \pm 0,47$ проти $23,77 \pm 0,60$ на початку дослідження, $P < 0,00123$. Середній бал МоСА-тесту статистично вірогідно корелював з віком пацієнтів ($r = -0,7608$, $p = 0,000$).

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

Внесок авторів. Орел М.А. — збір даних, пошук літератури, статистичний аналіз, інтерпретація даних, підготовка рукопису; Мартинюк Л.П. — дизайн дослідження, інтерпретація даних, редагування статті.

Список літератури

1. Silva B.V., Sousa C., Caldeira D., Abreu A., Pinto F.J. Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. *Clin. Cardiol.* 2022. 45(11). 1094-1099. DOI: 10.1002/cle.23938.
2. Li H., Hu Y.J., Lin H., Xia H., Guo Y., Wu F. Hypertension and Comorbidities in Rural and Urban Chinese Older People: An Epidemiological Subanalysis From the SAGE Study. *Am. J. Hypertens.* 2021. 34(2). 183-189. DOI: 10.1093/ajh/hpaa146.
3. Marushchak M., Maksiv K., Krynytska I., Stechyshyn I. Glutathione antioxidant system of lymphocytes in the blood of patients in a setting of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2019. 47(281). 177-182. PMID: 31812971.
4. Yoo W.S., Chung H.K. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Endocrinol. Metab.* 2021. 36(3). 500-513. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1066>.
5. Floriani C., Gencer B., Collet T.H., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Euro-*

- pean Heart Journal. 2018. 39(7). 503-507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx050>.
6. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Y., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 68(2). 46-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.07>.
 7. Jonklaas J. Hypothyroidism, lipids, and lipidomics. *Endocrine*. 2023. Pub. 17 June 2023; <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03420-9>.
 8. Kaushik A., Agrawal M. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Complications. *Cureus*. 2023. 15(1). e33708. DOI: 10.7759/cureus.33708.
 9. Kshirsagar M.S., Sontakke R.A.V. Subclinical Hypothyroidism: Biochemical and Molecular Cardiovascular Disease Risks. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2023. 11(1). 2850-2856. Retrieved from <https://www.jclmm.com/index.php/journal/article/view/766>.
 10. Bilous I., Pavlovych L., Krynytska I., Marushchak M., Kamyshnyi A. Apoptosis and Cell Cycle Pathway-Focused Genes Expression Analysis in Patients with Different Forms of Thyroid Pathology. *Open Access Maced J. Med. Sci*. 2020. 8(B). 784-792. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4760.
 11. Paschou S.A., Bletsas E., Stampouloglou P.K., et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine*. 2022. 75. 672-683. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-02982-4>.
 12. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. 11. 591588. DOI: 10.3389/fendo.2020.591588.
 13. Chrysant S.G. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int. J. Clin. Pract.* 2020. 4(7). e13499. DOI: 10.1111/ijcp.13499. Epub 2020 May 3. PMID: 32159256.
 14. Pelúcio L., Nardi A.E., Ornelas A.C., Levitan M. Psychiatric Disorders and Quality of Life in Patients with Hypothyroidism: A Narrative Review. *J. Depress. Anxiety*. 2016. 5. 241. DOI: 10.4200/2167-1044.1000241.
 15. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A., et al. Effect of Thyroxin Treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Reduction in Patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH): a Meta-Analysis of Clinical Trials. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017. 24(7). 643-659. DOI: 10.5551/jat.39917.
 16. Nuguru S.P., Rachakonda S., Sripathi S., Khan M.I., Patel N., Meda R.T. Hypothyroidism and Depression: A Narrative Review. *Cureus*. 2022. 14(8). e28201. DOI: 10.7759/cureus.28201.
 17. Okuno Y., Nakayasu N. Thyroid function and therapeutic efficacy of thyroxine in depression. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.* 1988. 42. 763-770. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1988.tb01164.x>.
 18. Urgatz B., Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Current Medical Research and Opinion*. 2023. 39(3). 351-365. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2165811>.
 19. Matlock C.L., Vanhoof A.R., Rangrej S.B., Rathore R. Comparison Between Levothyroxine and Lifestyle Intervention on Subclinical Hypothyroidism in Women: A Review. *Cureus*. 2023. 15(4). e38309. DOI: 10.7759/cureus.38309.
 20. Bauer B.S., Azcoaga-Lorenzo A., Agrawal U., McCowan C. Management strategies for patients with subclinical hypothyroidism: a protocol for an umbrella review. *Syst. Rev.* 2021 Nov 1. 10(1). 290. DOI: 10.1186/s13643-021-01842-y. PMID: 34724981.
 21. Kravchun N.O., Dunaieva I.P. Subclinical hypothyroidism: is hormone replacement therapy always necessary? *International Journal of Endocrinology*. 2021. 17(5). 418-421. DOI: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241520.
 22. Calissendorff J., Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020. 56(1). 40. DOI: 10.3390/medicina56010040.
 23. Bekkering G.E., Agoritsas T., Lytvyn L., et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019 May 14. 365. l2006. DOI: 10.1136/bmj.l2006. PMID: 31088853.
 24. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reproductive Health*. 2017. 23(2). 55-62. DOI: 10.1177/2053369117705058.
 25. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018 Oct. 39(33). 3021-3104. doi: 10.1093/HJH.000000000001940. Erratum in: *J. Hypertens*. 2019 Jan. 37(1). 226. PMID: 30234752.
 26. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992. 340(8828). 1111-1115. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F).
 27. Mavromati M., Jornayvaz F.R. Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia: Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(23). 12797. DOI: 10.3390/ijms222312797.
 28. Liu H., Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocrine Connections*. 2022. 11(2). e210002. from: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0002>.
 29. Hussain A., Elmahdawi A.M., Elzeraidi N., Fatimah N., Khalid A. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus*. 2019. 11(11). e6173. DOI: 10.7759/cureus.6173.
 30. Pankiv V. Correction of blood lipid spectrum and functional state of the liver in patients with hypothyroidism. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. 14(4). From: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46334>.
 31. Skrypyk N.V., Vateba T.S. Metabolic syndrome and hypothyroidism: pathogenic relationships, diagnosis and treatment. *Diabetology, Thyroidology and Metabolic Disorders*. 2017. 1(37). 60-63.
 32. Gluvic Z.M., Obradovic M.M., Sudar-Milovanovic E.M., et al. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*. 2020. 124. 109881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109881>.
 33. Ningning G., Cuixia G., Xuedi C., Yuan F., Limin T. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Horm. Metab. Res.* 2019. 51(11). 691-702. DOI: 10.1055/a-1018-9564.
 34. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M., et al. Flow-Mediated, Endothelium-Dependent Vasodilatation Is Impaired in Subjects with Hypothyroidism, Borderline Hypothyroidism, and High-Normal Serum Thyrotropin (TSH) Values. *Thyroid*. 1997 Jun. 7(3). 411-4. DOI: 10.1089/thy.1997.7.411. PMID: 9226212.
 35. Tudoran M., Tudoran C. Particularities of endothelial dysfunction in hypothyroid patients. *Polish Heart Journal*. 2020. 124. 1897-4279. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109881>.
 36. Niknam N., Khalili N., Khosravi E., Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv. Biomed. Res.* 2016 Mar 16. 5. 38. DOI: 10.4103/2277-9175.178783. PMID: 27099851.

37. Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Płoska A., Dobruc-ki I.T., Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia — The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. *Biomolecules*. 2021. 11(7). 982. <https://doi.org/10.3390/biom11070982>.

38. Pelúcio L., Nardi A.E., Ornelas A.C., Levitan M. Psychiatric Disorders and Quality of Life in Patients with Hypothyroidism: A Narrative Review. *J. Depress. Anxiety*. 2016. 5. 241. DOI: 10.4200/2167-1044.1000241.

39. Landucci E., Laurino A., Cinci L., Gencarelli M., Raimondi L. Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Metabolites and Mast Cells: A Less Explored Issue. *Front. Cell. Neurosci*. 2019. 13. 79. DOI: 10.3389/fncel.2019.00079.

Отримано/Received 02.06.2023

Рецензовано/Revised 20.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2023 ■

Information about authors

Marta Orel, PhD-student, Department of Emergency Medical Care, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: orel_ma@tdmu.edu.ua; fax: +380 (352) 52-41-83, +380 (352) 25-09-29; phone: +380 (97) 353-56-50; <https://orcid.org/0009-0007-6916-140X>

Larysa Martynyuk, PhD, MD, Associate Professor at the Department of Emergency Medical Care, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: martynyuk@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8098-0421>

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. M.A. Orel — data collection, literature search, statistical analysis, data interpretation, manuscript preparation; L.P. Martynyuk — research design, data interpretation, article editing.

M.A. Orel, L.P. Martynyuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The pleiotropic effects of levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and hypertension

Abstract. Background. According to epidemiological studies, the prevalence of subclinical hypothyroidism is about 6 % and it depends on age, gender, region of residence and, at the same time, significantly exceeds the frequency of primary hypothyroidism. Within one year, 5 % of cases of subclinical hypothyroidism turn into the manifested form. Delayed diagnosis of the disease increases the risk of serious complications. It is still controversial whether subclinical hypothyroidism affects blood pressure because of conflicting results in published studies. Thus, the aim of this study was to assess the effects of levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and hypertension on lipid metabolism, functional state of the endothelium and cognition. **Materials and methods.** Thirty-one patients with subclinical hypothyroidism and stage 2 hypertension participated in the study, among them 12 (38.71 %) men and 19 (61.29 %) women. The average age of participants was 63.19 ± 1.93 years. The study examined lipid profile, functional state of the endothelium, and cognitive functions based on the results of the Montreal Cognitive Assessment before and after 3 months of additional administration of the levothyroxine replacement therapy at a dose 25–50 µg daily. **Results.** The lipid analysis revealed a significant decrease in total cholesterol for 10.08 % (5.54 ± 0.17 mmol/L against

6.23 ± 0.25 mmol/L, $P < 0.05$), low-density lipoprotein cholesterol for 24.5 % (3.39 ± 0.17 mmol/L against 4.49 ± 0.27 mmol/L, $P < 0.01$), triglycerides for 19.42 % (1.66 ± 0.11 mmol/L against 2.06 ± 0.16 mmol/L, $P < 0.05$) compared to those at baseline. At the same time, patients with subclinical hypothyroidism and hypertension showed a reliable decrease in atherogenic dyslipidemias, 64.52 against 74.19 %. We also observed a reliable improvement of the functional state of the endothelium: the mean value of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery increased for 11 % (6.56 ± 0.10 % against 5.91 ± 0.05 %, $P < 0.001$). The results of the neuropsychological testing showed a reliable improvement of the cognitive functions among examined patients: the average score on the Montreal Cognitive Assessment raised from 23.77 ± 0.60 at baseline to 26.65 ± 0.47 after three months of taking levothyroxine, $P < 0.001$. **Conclusions.** Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and hypertension was followed by a normalization of lipid profile and a decrease in atherogenic dyslipidemias, an improvement of the functional state of the endothelium and state of cognition.

Keywords: subclinical hypothyroidism; hypertension; dyslipidemia; endothelial dysfunction; cognitive disorders; levothyroxine

УДК 616.45-006-07-089

Кваченюк А.М.^{1,4}, Рейзін Д.В.², Воронова Л.В.³, Кваченюк К.Л.¹¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Київська міська клінічна лікарня № 8, м. Київ, Україна³ Київський міський консультативно-діагностичний центр, м. Київ, Україна⁴ Клініка «Медиком», м. Київ, Україна

Тиреотоксичний криз: тактика лікаря, профілактика

Резюме. Огляд присвячений одному з найтяжчих критичних станів у практиці ендокринолога — тиреотоксичному кризу (ТК). Наведені сучасні уявлення про етіологію та патогенез цього ускладнення, проаналізовані особливості клінічного перебігу. ТК — це загрозливий для життя стан, що може розвинутися у хворого з некомпенсованим тиреотоксикозом, характеризується різким загостренням його клінічних проявів і прогресуючими розладами гомеостазу; за відсутності адекватного лікування, як правило, завершується летально. Слід узяти за правило: у разі раптового погіршення стану пацієнта з тиреотоксикозом завжди необхідно пам'ятати про можливість розвитку ТК; при цьому на перший план можуть виступати симптоми хвороби, що його спровокувала. Більшість фахівців вважає, що в сумнівних випадках краще помилитися щодо припущення про наявність ТК у даний момент або загрозу його розвитку і все-таки розпочати інтенсивну терапію, аніж прогавити діагноз. Завдяки створенню і впровадженню в широку клінічну практику антитиреоїдних лікарських засобів, β-адреноблокаторів, нейролептиків та інших лікувальних заходів летальність при ТК кардинально знизилася і становить близько 10 %. Вірогідними предикторами песимістичного прогнозу служать прогресуючі гіпертермія, тахіаритмія та порушення діяльності ЦНС, а також приєднання жовтяниці. Смерть може настати внаслідок серцевої та/або дихальної недостатності, шоку, поліорганної недостатності, гіпертермії, дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, сепсису або інших ускладнень. Зрештою, якщо пацієнти виживають, у частини з них спостерігаються необоротні розлади, як-от постгіпоксична енцефалопатія, цереброваскулярна патологія, атрофія м'язів, психози або ниркова недостатність. З урахуванням офіційних міжнародних рекомендацій розглянуті принципи діагностики, лікування та профілактики цього критичного стану. Світовий досвід засвідчує, що невідкладна мультимодальна терапія тиреотоксичного кризу здатна знизити летальність до 10–20 %. Вкрай важливим для лікаря є знання клінічної картини тиреотоксичного кризу чи загрози кризу, що є єдиним правильним підходом до своєчасної діагностики цього небезпечного стану. Чітке дотримання протокольної покрокової схеми лікування тиреотоксичного кризу дозволить значно знизити ускладнення та рівень летальних випадків. Головним у профілактиці розвитку тиреотоксичного кризу є досягнення та підтримання стану компенсації тиреотоксикозу та додавання до комплексної терапії хворих на дифузний тиреотоксичний зоб фітопрепаратів кореня перстачу білого, який має доведений мембраностабілізуючий вплив на тиреоцити та імунomodуючий вплив на аутоімунний патогенез захворювання.

Ключові слова: щитоподібна залоза; тиреотоксичний криз; діагностика; лікування; фітотерапія; огляд

Серед сучасних медико-соціальних проблем однією з найактуальніших залишається патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Це пов'язано, з одного боку, зі значною поширеністю цієї патології, а з іншого — із впливом на всі органи і системи організму в разі дисгормональних проявів [1, 2]. Крім того, останнім часом через численні стресові фактори (коронавірусна інфекція,

воєнний стан тощо) кількість пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу (особливо з рецидивуючим перебігом) невідомо зростає [3, 4].

З іншого боку, сучасний розвиток медицини призводить до впровадження більшої кількості мінімально інвазивних методик, які ефективно застосовуються при діагностиці і лікуванні різноманітних патологій,

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кваченюк Андрій Миколайович, доктор медичних наук, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: kvachenjuk1970@gmail.com

For correspondence: Andrey Kvachenjuk, MD, PhD, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: kvachenjuk1970@gmail.com

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

що викликає додатковий стресовий вплив на тиреоїдну систему хворого. Саме тому лікарі практично всіх спеціальностей можуть стикатися з крайнім проявом тиреотоксикозу — тиреотоксичним кризом [5, 6]. І в цих випадках дуже важливим завданням лікаря-ендокринолога є індивідуальне визначення показань чи протипоказань до інвазивних процедур, з огляду на ризики появи тиреотоксичного кризу у хворих з гіперфункцією ЩЗ.

Тиреотоксичний криз — це крайній прояв тиреотоксикозу, коли компенсаторні можливості терморегуляторної, серцево-судинної та інших систем організму стають недостатніми для підтримки гомеостазу. Вважається досить рідкісним проявом гіпертиреозу, але має високу летальність (8–25 %) [7, 8].

У діагностиці необхідно брати до уваги такі важливі положення:

— Діагноз «тиреотоксичний криз» встановлюється клінічно; тобто лікар не повинен чекати результатів лабораторних чи гормональних досліджень для встановлення або підтвердження діагнозу, а на основі клінічної картини, симптоматики захворювання необхідно встановлення діагнозу і початок невідкладної допомоги пацієнту.

— Повинна використовуватися додатково діагностична система (шкала) для підтвердження клінічного діагнозу, що значно полегшить своєчасну та правильну діагностику. Існує кілька діагностичних шкал, але найбільш вдалою, з нашої точки зору, є шкала Burch-Wartofsky Point (BWPS) — Бурха — Вартовського (табл. 1) [9, 10].

Клінічна картина при тиреотоксичному кризі аналогічна такій при неускладненому тиреотоксикозі, але прояви мають більш тяжкий характер. Наприклад:

— пітливість та непереносимість високих температур, що спостерігається при типовому тиреотоксикозі, при тиреотоксичному кризі можуть сягати лихоманки до 41 °С та вираженої пітливості із втратою рідини;

— синусова тахікардія, яка характерна для гіпертиреозу, може змінитися фібриляцією передсердь, передсердною тахікардією з різним ступенем шлуночкової дисфункції та розвитком серцевої недостатності;

— діарея, яка притаманна гіпертиреозу, змінюється профузним проносом; можливий розвиток жовтяниці;

— емоційна нестабільність може вести до психозу та коми.

Саме тому для полегшення діагностики лікар повинен оцінювати та об'єктивізувати стан хворого за загальноприйнятими протокольними системами. Так, бали в системі Бурха — Вартовського базуються на тяжкості індивідуальних проявів, загальна кількість балів:

— понад 45 — відповідає тиреотоксичному кризу;

— 25–44 бали класифікуються як тиреотоксичний криз, що насувається;

— менше за 25 балів роблять малоімовірним тиреотоксичний криз.

Необхідно звернути увагу лікарів, що для встановлення діагнозу тиреотоксичного кризу немає необхідності підтвердження діагнозу рівнями тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ₄), вільного трийодтироніну (вТ₃), що може викликати затримку з лікуванням тиреотоксичного кризу. Потрібно орієнтуватися виключно на клінічну картину та провести належну оцінку відповідно до системи Бурха — Вартовського.

Тиреотоксичний криз потребує агресивного лікування: раннє спрямування на кожний фармакологічно досяжний етап продукції та дії тиреоїдних гормонів. Тому важливо для кожного лікаря діяти за протокольним алгоритмом [11].

Стратегія лікування тиреотоксичного кризу (табл. 2) [11]:

— терапія, спрямована проти секреції тиреоїдних гормонів;

— заходи, спрямовані проти периферичної дії тиреоїдних гормонів на тканинному рівні;

Таблиця 1. Шкала Burch-Wartofsky Point (Бурха — Вартовського)

Критерій	Бали	Критерій	Бали
Порушення терморегуляції		Серцево-судинні прояви	
Температура тіла		Тахікардія	
37,2–37,7	5	99–109	5
37,8–38,2	10	110–119	10
38,3–38,8	15	120–129	15
38,9–39,4	20	130–139	20
39,5–39,9	30	Більше ніж 140	25
Більше ніж 40	35	Фібриляція передсердь	10
Серцева недостатність		Неврологічні прояви	
Легка (набряки ніг)	5	Збудження	10
Середня (вологі хрипи в нижніх відділах легень)	10	Делірій, психоз, ступор	20
Набряк легень	15	Судоми, кома	30
Гастроінтестинальні і печінкові прояви		Провокуючі фактори	
Діарея, блювання, біль в животі	10	Не виявлені	0
Жовтяниця	20	Виявлені	10

Таблиця 2. Препарати і дози, що застосовуються для лікування тиреотоксичного кризу [11]

Препарат	Дозування	Механізм дії
Пропілтіоурацил (50 мг в табл.)	500–1000 мг — навантажувальна доза, потім 250 мг кожні 4 години	Блокує синтез нових гормонів ЩЗ Блокує перетворення T_4 у T_3
Карбімазол (10 мг в табл.)	60–80 мг на добу	Блокує синтез нових гормонів ЩЗ
Пропранолол	40–80 мг кожні 4 години	При серцевій недостатності (в малих дозах) Блокує перетворення T_4 у T_3 у великих дозах
Розчин Люголя	5 крапель (0,25 мл чи 250 мг) перорально кожні 6 годин	Не починати раніше, ніж через годину після прийому антиtireoїдних препаратів Блокує синтез нових гормонів Блокує вивільнення нових гормонів ЩЗ
Дексаметазон	40 мг в/в — навантажувальна доза, потім 16 мг кожні 8 годин	Може блокувати перетворення T_4 у T_3 Профілактика відносної надниркової недостатності

— боротьба з декомпенсацією фізіологічних функцій;

— лікування провокуючої події чи інтеркурентного захворювання.

Відповідно до сучасних протоколів при лікуванні хворого з тиреотоксичним кризом необхідно пам'ятати особливості невідкладної терапії цього стану:

1. Наявність в анамнезі невеликих побічних ефектів на фоні прийому тиреостатиків (висип, свербіж) не є протипоказанням для їх призначення при тиреотоксичному кризі. При тяжких побічних ефектах (агранулоцитоз, порушення функції печінки) слід застосовувати альтернативну терапію.

2. Тиреостатики справляють мінімальний ефект на вивільнення вже синтезованих тиреоїдних гормонів. З цієї причини обов'язковим компонентом терапії є призначення неорганічного йоду. Крім блокування вивільнення T_4 та T_3 йод має тимчасовий інгібуючий ефект на синтез тиреоїдних гормонів.

3. Пропранолол пригнічує конверсію T_4 у T_3 і таким чином зменшує вплив тиреоїдних гормонів на периферійні тканини.

4. Гіпертермію зазвичай лікують парацетамолом (використання саліцилатів та аспірину протипоказане, оскільки вони збільшують вивільнення тиреоїдних гормонів).

5. Кортикостероїди компенсують виникаючу при тиреотоксичному кризі гостру надниркову недостатність та мають властивість знижувати периферійну конверсію T_4 у T_3 .

6. У разі непереносимості тиреостатиків виникає необхідність в екстреній тиреоїдектомії. Це один з небагатьох випадків в ендокринній хірургії, коли є показання до невідкладної хірургічної допомоги (інші випадки, наприклад, гіперкальціємічний криз при первинному гіперпаратиреозі та локалізованій аденомі прищитоподібної залози).

Саме тому, з огляду на високу летальність при тиреотоксичному кризі, можливість виникнення кризу навіть при мінімальних інвазивних втручаннях, які виконуються лікарями практично всіх спеціальностей, постає дуже важливе питання профілактики цього ендокринного ускладнення. Основне в плані профілактики розвитку

тиреотоксичного кризу — більш ретельна увага до стану пацієнтів з тиреотоксикозом при приєднанні супутніх захворювань. За необхідності — проведення додаткових обстежень з метою виключення ознак системної декомпенсації. Беззаперечно, що за наявності некомпенсованого тиреотоксикозу проведення будь-яких планових хірургічних втручань повинне бути відкладене до досягнення еутиреозу. Отже, насамперед хворий на тиреотоксикоз має бути в стані компенсації та отримувати лікування відповідно до сучасних протоколів з надання медичної допомоги ендокринологічним пацієнтам.

Українською важливою є участь лікаря-ендокринолога в корекції лікування в разі приєднання супутніх захворювань чи при ознаках системної декомпенсації неендокринної патології [12, 13]. При проведенні планових інвазивних процедур у хворого на тиреотоксикоз необхідна консультація лікаря-ендокринолога для виявлення можливих протипоказань для втручання з огляду на компенсацію тиреотоксикозу.

Головною передумовою для профілактики кризу є компенсація синдрому тиреотоксикозу, що досягається адекватною та комплексною антиtireoїдною терапією згідно з протоколами ведення хворих з ендокринною патологією [14–16]. Важливим компонентом цієї тактики є заходи щодо стабілізації мембрани тиреоцитів, що є головним бар'єром, який стримує одночасний вихід великої кількості тиреоїдних гормонів у кров у разі виникнення тиреотоксичного кризу. Вже тривалий час для комплексного лікування тиреотоксикозу використовують і фітопрепарати перстачу білого як дієтичну рекомендацію, який також має мембраностабілізуючі властивості щодо тиреоцитів [17, 18]. А кілька століть тому в народній та офіційній медицині перстач білий поряд з йодом був чи не єдиним засобом лікування захворювань ЩЗ [19–21]. Тому поряд з фармацевтичними препаратами у терапії синдрому тиреотоксикозу перспективною комбінацією є додавання фітопрепарату Альба, одна капсула якого містить активний інгредієнт: екстракт кореня перстачу білого (*Potentilla alba* L.) у дозі 300 мг.

За результатами досліджень В.І. Паньківа [22], при призначенні фітопрепарату слід враховувати специфіку перебігу хвороби Грейвса, адже її медикаментозне лі-

кування може тривати багато місяців. При цьому автор розглядає фітотерапію як додатковий метод лікування, що підвищує ефективність медикаментозної терапії і має здебільшого як симптоматичний, так і патогенетичний вплив. До патогенетичних механізмів можна віднести вплив фітопрепарату Альба на рівень автоімунної агресії. У разі субклінічного гіпертиреозу, а також при досягненні еутиреїдного стану при хворобі Грейвса фітотерапія цілком може стати єдиним методом лікування [22]. При цьому встановлено коригуючий вплив препарату Альба на структуру і функцію ЩЗ у комплексному лікуванні хвороби Грейвса та вірогідне підвищення рівня ТТГ і зменшення концентрації антитіл до рецептора ТТГ [22]. Завдяки біофлавоноїду кверцетину (кверцетин 3-О-арабінозид), гіперозиду (кверцетин 3-О-галактозид), ізокверцитрину (кверцетин 3-О-глюкозид) і рутину (кверцетин 3-О-рутинозид), які присутні в екстрактах кореню перстачу білого, а також катехінам, епікатехінам та їх глюкозидам, які мають виражену антиоксидантну і мембраностабілізуючу активність, забезпечується ефект стабілізації мембран тиреоцитів, регулюється пролиферативна активність клітин щитоподібної залози, захищається від шкідливої дії автоантитіл і вільних радикалів, відновлюється рецепторна і гормонувидільна функція мембран тиреоцитів. Основні біологічні діючі речовини перстачу білого мають виражену антиоксидантну, протизапальну, цитостатичну, імуномодулюючу дію, а також поліпшують мікроциркуляцію крові в тканинах [23, 24].

В іншому дослідженні О.В. Камінський [23] підкреслює, що біологічно активні компоненти, які містяться в перстачі (сапоніни, флавоноїди), пригнічують проліферативні процеси в тиреоїдній тканині, що пояснює ефективність їх застосування за наявності гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ та інших тканинах. Додавання стандартизованого екстракту кореня перстачу білого до основної довготривалої терапії призводить до посилення ефективності лікування й швидкого досягнення бажаних результатів. О.В. Камінський наголошує, що в дослідженнях отримані майже однакові результати: зменшення об'єму ЩЗ і розмірів вузлів, поліпшення функціонального стану залози при гіпотиреозі й гіпертиреозі, скорочення термінів лікування до досягнення мети. Ефективність застосування стандартизованого екстракту кореня перстачу білого при порушеннях стану ЩЗ, за даними експериментальних робіт, переважно пояснюється стабілізуючим впливом компонентів на мембрани тиреоцитів [25]. Отже, у лікарів є можливість застосування рослинних препаратів, що містять не лише йод та інші мікроелементи, але й біологічно активні складові, завдяки яким забезпечується лікувальний ефект.

При аналізі власного досвіду лікування хвороби Грейвса (дифузного токсичного зоба) з 1996 року (346 хворих) очевидним є саме комплексний підхід до лікування синдрому тиреотоксикозу. Він включає традиційну медикаментозну терапію для нормалізації функції ЩЗ, хірургічне лікування та радіоїодтерапію, а також у більшості випадків додавання фітопрепаратів кореня перстачу білого. У групі хворих із синдромом тиреотоксикозу, які отримували традиційну терапію одночасно з препаратом Альба, кількість пацієнтів, які досягли компенсації, була

вірогідно більшою, ніж у групі, у якій приймали лише тиреостатичну терапію [24]. Крім того, в основній групі було й вірогідно більш значуще зменшення розмірів зоба.

Таким чином, додавання до тиреостатичної терапії фітопрепарату з перстачем білим сприяє досягненню компенсації тиреотоксикозу та поліпшує перебіг захворювання щодо як гормональних характеристик, так і зменшення розмірів зоба. Необхідно відзначити, що анамнестично 4 хворі перенесли тиреотоксичний криз, а ще у 15 пацієнтів розвинувся стан загрози тиреотоксичного кризу. Цей невідкладний стан виникав практично у всіх пацієнтів після хірургічних, гінекологічних і стоматологічних процедур з приводу інших захворювань. Але тільки 1 пацієнт з тиреотоксичним кризом та 3 — із загрозою кризу приймали комплексну терапію з додаванням фітопрепарату кореня перстачу білого. Решта хворих були на стандартній терапії. З цього можна дійти висновку стосовно важливої профілактичної дії кореня перстачу білого з точки зору запобігання тиреотоксичному кризу. Аналізуючи дані різних досліджень [23, 24], можна відзначити важливу мембраностабілізуючу властивість фітопрепаратів перстачу білого, що сприяє запобіганню тиреотоксичному кризу.

З точки зору профілактики тиреотоксичного кризу є ще одна особлива група хворих з йодіндукованою патологією ЩЗ, які повинні бути під особливим наглядом лікарів стосовно адекватної компенсації тиреоїдних порушень. Так, у цій групі хворих йодовмісні препарати викликали автономні порушення функції ЩЗ, а за наявності провокуючих факторів (стреси, хірургічні втручання, використання рентгенконтрастних речовин тощо) може виникнути загроза тиреотоксичного кризу.

Одним з найвідоміших прикладів йодіндукованої патології ЩЗ є амідароніндукований тиреотоксикоз (АмІТ). Амідарон — протиаритмічний препарат, який часто використовується при лікуванні рефрактерних передсердних або шлуночкових тахіаритмій. АмІТ трапляється у 6 % пацієнтів, які приймають цей препарат, у регіонах з достатнім вмістом йоду та до 10 % — у регіонах з дефіцитом йоду [25, 26]. Розрізняють два механізми розвитку АмІТ: йодіндукована форма гіпертиреозу (АмІТ 1-го типу) через високий вміст йоду в амідароні (37 % від молекулярної маси) та деструктивний тиреоїдит (АмІТ 2-го типу) через пряму токсичність амідарону до фолікулярних клітин [27, 28]. АмІТ 1-го типу зазвичай розвивається протягом 2–3 років постійного прийому амідарону, тобто більш повільно. А ось АмІТ 2-го типу може виникнути протягом року прийому амідарону [27, 28]. Це викликає необхідність періодичних профілактичних оглядів лікаря-ендокринолога для хворих, які приймають цей препарат. Особливої уваги лікарів-ендокринологів потребують хворі з АмІТ, які вимушені і далі за кардіологічними показаннями приймати амідарон. У будь-якому випадку, якщо хворі з гіпертиреозом різного генезу продовжують приймати амідарон, це може призвести до розвитку тиреотоксичного кризу протягом 2–4 тижнів [27, 28].

Амідарон — препарат переважно для тривалого прийому, але навіть одноразове застосування інших йодовмісних речовин може призводити до порушень

функції ЩЗ та розвитку тиреотоксичного кризу. Йодіндукований гіпертиреоз (феномен йод-Базедов) нечасто трапляється при застосуванні йодоконтрастних препаратів та зазвичай минає самостійно, але іноді може зберігатися протягом місяців і призводити до розвитку тиреотоксичного кризу [27, 28].

Найбільш сприйнятливими до цього є пацієнти похилого віку з вузловим зобом; пацієнти з латентним перебігом хвороби Грейвса; пацієнти з хворобою Грейвса в анамнезі, які перебувають у стані ремісії після курсу антитиреоїдної терапії.

Дуже рідко надлишок йоду може викликати гіпертиреоз у пацієнтів з нормальною функцією ЩЗ. Хронічний дефіцит йоду збільшує ризик гіпертиреозу при використанні йодовмісних контрастних речовин [27, 28]. Приблизно у 10 % пацієнтів, яким вводили йодовмісний контраст, спостерігалось зниження рівня ТТГ через 1–4 тижні після дослідження та у майже 1,5 % розвинувся явний гіпертиреоз [27, 28]. Застосування йодовмісних контрастів у пацієнтів з явним гіпертиреозом може призводити до розвитку тиреотоксичного кризу. Це у першу чергу стосується пацієнтів, яким проводять коронарну ангіографію та аортографію [27]. Для лікування явного гіпертиреозу, індукованого йодом, необхідно застосовувати тільки бета-адреноблокатори або їх комбінацію з карбімазолом. Необхідно уникати рентгенконтрастних процедур у пацієнтів з гіпертиреозом, якщо це можливо, до досягнення ними еутиреоїдного стану [28].

Таким чином, тиреотоксичний криз — це дуже загрозований та небезпечний для життя хворого стан, що потребує адекватного лікування від лікарів всіх спеціальностей, які надають фахову допомогу пацієнтам із синдромом тиреотоксикозу. Особливо це стосується декомпенсованих хворих при проведенні інвазивних процедур. Українським для лікаря є знання клінічної картини тиреотоксичного кризу чи його загрози, що є єдиним правильним підходом до своєчасної діагностики цього небезпечного стану. Чітке дотримання покрокової схеми лікування тиреотоксичного кризу дозволить значно знизити ускладнення та рівень летальних випадків. Головним у профілактиці розвитку тиреотоксичного кризу є досягнення та підтримання стану компенсації тиреотоксикозу та додавання до комплексної терапії фітопрепаратів кореня перстачу білого (зокрема, Альби), який має доведений мембраностабілізуючий вплив на тиреоцити та імуномодуючий вплив на автоімунний патогенез захворювання. За необхідності використання йодовмісних препаратів та рентгенконтрастних речовин з метою уникнення розвитку тиреотоксичного кризу у хворих на тиреотоксикоз необхідний огляд лікаря-ендокринолога для виявлення протипоказань до застосування препаратів та оцінки компенсації тиреотоксикозу. У разі необхідності тривалого застосування аміодарону у кардіологічного хворого необхідними є періодичні огляди лікаря-ендокринолога для своєчасної діагностики аміодароніндукованих порушень з боку ЩЗ та розробки єдиної лікувальної тактики з лікарем-кардіологом.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 May. 14(5). 301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569622.
2. Guerri G., Bressan S., Sartori M., Costantini A., Benedetti S., Agostini F., Tezzele S., et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed.* 2019 Sep 30. 90(10-S). 83-86. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8765. PMID: 31577260; PMCID: PMC7233645.
3. Doubleday A.R., Sippel R.S. Hyperthyroidism. *Gland Surg.* 2020 Feb. 9(1). 124-135. doi: 10.21037/gland.2019.11.01. PMID: 32206604; PMCID: PMC7082267.
4. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician.* 2016 Mar 1. 93(5). 363-70. PMID: 26926973.
5. Chiha M., Samarasinghe S., Kabaker A.S. Thyroid storm: an updated review. *J. Intensive Care Med.* 2015 Mar. 30(3). 131-40. doi: 10.1177/0885066613498053. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23920160.
6. De Almeida R., McCalmon S., Cabandugama P.K. Clinical Review and Update on the Management of Thyroid Storm. *Mo Med.* 2022 Jul-Aug. 119(4). 366-371. PMID: 36118802; PMCID: PMC9462913.
7. de Mul N., Damstra J., Nieveen van Dijkum E.J.M., Fischli S., Kalkman C.J., Schellekens W.M., Immink R.V. Risk of perioperative thyroid storm in hyperthyroid patients: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2021 Dec. 127(6). 879-889. doi: 10.1016/j.bja.2021.06.043. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34389171.
8. Hamed M., Palumbo S., Mendha T. Severe Cardiovascular Effects of Prolonged Untreated Hyperthyroidism Manifesting as Thyroid Storm. *Cureus.* 2022 Jun 24. 14(6). e26289. doi: 10.7759/cureus.26289. PMID: 35898385; PMCID: PMC9308973.
9. Li X., Chen J., Li Z. PICU treatment of 3 cases of pediatric thyroid storm: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2023 Apr 7. 102(14). e33447. doi: 10.1097/MD.00000000000033447. PMID: 37026965; PMCID: PMC10082310.
10. Amin T., Austin C.P., Udongwo N., Wiseman K., Parhar A.S., Chughtai S. Iodinated Contrast-Induced Thyroid Storm With Concomitant Cardiac Tamponade: A Case Report. *Cureus.* 2022 Aug 14. 14(8). e28001. doi: 10.7759/cureus.28001. PMID: 36134087; PMCID: PMC9481223.
11. 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. Erratum in: *Thyroid.* 2017 Nov. 27(11). 1462. PMID: 27521067.
12. Makar R., Pavlovskiy I., Makar O. Thyroid storm: modern understanding, diagnosis and management approaches. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 16(3). 278-286. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205279>.
13. Satoh T., Isozaki O., Suzuki A., et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr. J.* 2016. 63(12). 1025-1064. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0336.
14. Karger S., Führer D. Thyroid storm — thyrotoxic crisis: an update. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008. 133(10). 479-484. doi: 10.1055/s-2008-1046737 (in German).
15. Isozaki O., Satoh T., Wakino S., et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The task-force committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2016. 84(6). 912-918. doi: 10.1111/cen.12949.
16. Ylli D., Klubo-Gwiedzinska J., Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2019. 129(7-8). 526-534. doi: 10.20452/pamw.14876.

17. Desai D., Zahedpour Anaraki S., Reddy N., Epstein E., Tabatabaie V. Thyroid Storm Presenting as Psychosis. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2018. 6. 2324709618777014. doi: 10.1177/2324709618777014.
18. 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. 7(4). 167-186. doi: 10.1159/000490384.
19. Augustynowicz D., Latté K.P., Tomczyk M. Recent phytochemical and pharmacological advances in the genus *Potentilla L. sensu lato* — An update covering the period from 2009 to 2020. *J. Ethnopharmacol.* 2021 Feb 10. 266. 113412. doi: 10.1016/j.jep.2020.113412. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32987127.
20. Pankiv V. Thyrotoxicosis syndrome: new clinical opportunities for the correction of thyroid dysfunction. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(1). 58-62. https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129.
21. Augustynowicz D., Podolak M., Latté K.P., Tomczyk M. New Perspectives for the Use of *Potentilla alba* Rhizomes to Treat Thyroid Gland Impairments. *Planta Med.* 2023 Jan. 89(1). 19-29. doi: 10.1055/a-1663-6461. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34715695.
22. Pankiv V., Gurianov V., Petrovska L. Dynamics of thyroid gland sizes in patients with diffuse and nodular goiter, autoimmune thyroiditis during monotherapy by Alba® preparation in different regions of Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017. 13(8). 526-535. https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.8.2017.119265.
23. Камінський О.В., Кісельова І.А., Тепла Е.В. Клінічні можливості застосування перстачу білого в профілактиці і лікуванні патології щитоподібної залози. *Ендокринологія.* 2014. 1. 68-75.
24. Кваченюк А.М., Кваченюк К.Л. Використання фітотерапії при лікуванні захворювань щитоподібної залози. *Лікарська справа.* 2012. 1-2. 1-4.
25. Jain R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014. 159(1-3). 87-98. doi: 10.1007/s12011-014-9992-9.
26. Ylli D., Wartofsky L., Burman K.D. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Jan 1. 106(1). 226-236. doi: 10.1210/clinem/dgaa686. PMID: 33159436.
27. Elnaggar M.N., Jbeili K., Nik-Hussin N., Kozhippally M., Pappachan J.M. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2018 Jun. 126(6). 333-341. doi: 10.1055/a-0577-7574. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2018 Jun. 126(6). e1. PMID: 29558786.
28. Medić F., Bakula M., Alfirević M., Bakula M., Mucić K., Marić N. Amiodarone and Thyroid Dysfunction. *Acta Clin. Croat.* 2022 Aug. 61(2). 327-341. doi: 10.20471/acc.2022.61.02.20. PMID: 36818930; PMCID: PMC9934045.

Отримано/Received 29.07.2023

Рецензовано/Revised 13.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 19.08.2023 ■

Information about authors

A.M. Kvachenyuk, MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
 D.V. Reizin, Kyiv City Clinical Hospital 8, Kyiv, Ukraine
 L.V. Voronova, Kyiv City Consultative and Diagnostic Center, Kyiv, Ukraine
 K.L. Kvachenyuk, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

A.M. Kvachenyuk^{1,4}, D.V. Reizin², L.V. Voronova³, K.L. Kvachenyuk¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Hospital 8, Kyiv, Ukraine

³ Kyiv City Consultative and Diagnostic Center, Kyiv, Ukraine

⁴ Clinic "Medikom", Kyiv, Ukraine

Thyrotoxic crisis: treatment, prevention

Abstract. The review deals with one of the most severe critical conditions in the practice of an endocrinologist — thyroid storm (TS). Modern ideas about the etiology and pathogenesis of this complication are given, and the features of the clinical course are analyzed. TS is a life-threatening condition that can develop in a patient with uncompensated thyrotoxicosis, it is characterized by a sharp exacerbation of clinical manifestations and progressive disorders of homeostasis; usually, in the absence of adequate treatment it ends lethally. You should make it a rule: in case of a sudden deterioration in the state of thyrotoxicosis patient, it is always necessary to keep in mind the risk of developing TS; the symptoms of the disease that provoked it may come to the fore. Most experts believe that in doubtful cases it is better to make a mistake in the assumption of TS presence at the moment or the threat of its development and after all to start intensive care than to miss the diagnosis. Owing to the development and introduction of antithyroid drugs, β -adrenoblockers, antipsychotics and other therapeutic measures into wide clinical practice, mortality in TS has dramatically decreased and amounts to about 10 %. Reliable predictors of poor prognosis are progressive hyperthermia, tachyarrhythmia and disorders of the central nervous system, as well as jaundice. Death can occur due to heart and/or respiratory failure, shock, multiple organ failure, hy-

perthermia, disseminated intravascular coagulation, sepsis or other complications. After all, if patients survive, some of them experience irreversible disorders, such as post-hypoxic encephalopathy, cerebrovascular pathology, muscle atrophy, psychosis, or renal failure. Based on official international guidelines, the principles of diagnosis, treatment and prevention of this critical condition are considered. World experience shows that emergency multimodal therapy of thyroid storm can reduce mortality to 10–20 %. It is extremely important for the doctor to know the clinical picture of thyrotoxic crisis or “threat of crisis”, which is the only correct approach to the timely diagnosis of this dangerous condition. Strict adherence to the protocol step-by-step scheme for the treatment of thyrotoxic crisis will significantly reduce unwanted complications and the rate of deaths. The main thing in the prevention of thyrotoxic crisis is to achieve and maintain a state of compensation of thyrotoxicosis and to add herbal preparations from the root of *Potentilla alba* to the comprehensive therapy of patients with diffuse thyrotoxic goiter, they have a proven membrane-stabilizing effect on thyrocytes and an immunomodulatory effect on the autoimmune pathogenesis of the disease.

Keywords: thyroid gland; thyroid storm; diagnosis; management; phytotherapy; review

UDC 616-056.52:615.874.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1302>

T.M. Bentsa

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The dietary treatment of obesity

Abstract. *The review article represents an analysis of sources dealing with the issues of dietary therapy of obesity. The internet resources were used such as PubMed, MedLine, The Cochrane Databases, Google Scholar, Science Direct, Web of Science, and Scopus. Obesity has reached pandemic proportions worldwide, with more than 1 billion adults overweight (at least 300 million of them are clinically obese) and is a major contributor to the global burden of chronic disease and disability. This is a complex multifactorial disease, in which the accumulated excess fat in the body leads to negative impact on health. The main cause of obesity is a long-term energy imbalance between consumed and expended calories. Lifestyle modification remains the cornerstone of obesity treatment. An individually selected diet is recommended, which allows you to achieve a state of negative energy balance and is focused on quality food for health promotion. Most often, recommended diets for the treatment of obesity use the following energy restrictions based on changes in the composition of macronutrients: a low-fat diet, a low-carbohydrate and high-fat diet, a low-carbohydrate and high-protein diet, a paleo diet (with a high protein content). Intermittent fasting is considered an alternative to calorie-restricted diets. After an initial period on a high-protein diet, a Mediterranean diet may be an attractive option for continued treatment of obesity, provided that it is given in an energy-restricted form. This diet has been shown to be associated with lower levels of inflammatory biomarkers and metabolic markers of cardiovascular disease risk. The results of many studies indicate successful weight loss with the help of the Mediterranean diet, not only in the short term, but also in the long term. For the majority of obese patients, a purposeful change in lifestyle with adherence to the principles of dietary nutrition and regular physical activity allows for effective weight loss, adequate control of metabolic disorders, reduced risk of concomitant diseases, and long-term maintenance of body weight achieved in the process of losing weight.*

Keywords: *review; obesity; diet; diet therapy; weight loss*

Obesity is a chronic relapsing disease, which is accompanied by an excessive accumulation of fat in the body, an increase in body weight and the subsequent development of various complications. The results of the Global Burden of Disease study indicate that obesity is the fifth leading cause of premature death each year (4.72 million). For comparison, this is 4 times more than the number of people who die in traffic accidents, and almost 5 times more than the number of people who die from human immunodeficiency virus infection. In Ukraine, obesity ranks fourth among risk factors for premature death (106.7 thousand cases every year) [1].

The results of the STEPS study indicate that 59.1 % of the population in Ukraine in 2019 were overweight, and 24.8 % were obese. It was also established that among Ukrainians, one in three women and one in five men suffer from obesity [2].

Among the main reasons for the global spread of overweight and obesity are an imbalance between energy intake and expenditure, lifestyle (eating habits, physical activity, social and psychological factors, economic status), genetic factors (violation of the control of leptin synthesis in adipose tissue cells) and various diseases (hypothyroidism, Cushing's syndrome, polycystic ovaries, damage to the hypothalamus by a tumor or trauma, genetic syndromes associated with hypogonadism, etc.) [3, 4]. The nature of nutrition has changed dramatically towards increased consumption of energy-intensive products with a high content of fat, sugars, table salt and a low content of dietary fibers, vitamins, minerals and trace elements [5].

Obesity is a risk factor for the development of diabetes mellitus type 2, diseases of the cardiovascular system (CVD), musculoskeletal system, hepatobiliary system, obstructive

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Бенца Тетяна Михайлівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bentsa_t@i.ua; контактний тел.: +38 (066) 737 56 44

For correspondence: Tetiana Bentsa, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bentsa_t@i.ua; phone: +38 (066) 737 56 44

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

sleep apnea, some types of cancer, etc. [6–8]. The progression of this pathology leads to a deterioration in the quality of life, an increase in the frequency of disability and a reduction in the life expectancy of patients [9, 10].

Patients suffering from obesity require long-term, almost lifelong treatment. A generally accepted strategy is to use a program of non-drug therapy, which, if necessary, can be supplemented with drug and/or surgical treatment [11]. The non-pharmacological program includes dietary therapy, dosed dynamic aerobic exercise and behavioral therapy (creating the patient's motivation to lose weight, orienting the patient to life-long implementation of the anti-obesity program, self-monitoring with keeping a weight diary, nutrition and physical activity regime, limiting the intake of drugs that contribute to weight gain, treatment of sexual dysfunction and depressive disorders, combating stress, observing the rules of eating and other measures) [12, 13].

The purpose of correcting excess body weight and the basic criteria for the effectiveness of obesity treatment are weight loss of 10–15 % from the initial values, maintaining the achieved indicators over a long period of time, reducing the risk of developing concomitant diseases and their complications [14–16].

Energy balance in a person depends on the interaction between energy intake and expenditure. Dietary energy can be obtained from proteins, carbohydrates, fats and ethanol. Changes in weight are accompanied by an imbalance between intake and expenditure of calories. To lose weight, “energy input” (i.e. energy intake from food) must be less than “energy expended” (i.e. total energy expenditure). Thus, most dietary interventions for weight loss involve some form of energy restriction [17, 18].

A low-energy diet (LED) is usually defined by a target energy intake of 800–1800 kcal/day and a balanced nutrient profile (carbohydrates 45–65 %, fats 20–35 %, and proteins 10–35 %) [19]. 30–50 % of the fats used should consist of polyunsaturated fatty acids. The amount of saturated fatty acids is limited, their energy value should not exceed 10 % of the daily caloric intake. The source of animal fats can be low-fat fish, poultry (without skin), occasionally lean beef tenderloin is allowed. Cholesterol content in food should not exceed 300 mg/day. The energy value of protein in LED is about 15 % of the daily caloric intake of food. The share of carbohydrates is 50–60 % of the number of kilocalories consumed daily. Carbohydrates should be represented mainly by fiber (vegetables, fruits, unsweetened berries) and soluble dietary fibers (bread from coarsely ground flour, bran, whole oats and barley, legumes). The milk or kefir of 0.5–1 % fat and completely skimmed sour-milk cheese are included in the diet for food enrichment with calcium. Table salt is limited to 4.5 g/day. If possible, alcohol consumption should be limited. The amount of fluid used daily is 1.5–2 liters. Among beverages, it is recommended to give preference to green tea, as it contains a significant amount of catechins, which increase the level of basic metabolism and stimulate postprandial thermogenesis [20].

In limited cases, when rapid weight loss is clinically indicated (for example, during preparation for bariatric surgery), a very low-energy diet (VLED) is used [21, 22]. The daily caloric intake of food does not exceed 800 kcal/day. During

3 months of treatment, it is possible to achieve a reduction in body weight by 15–20 %. An analysis of the results of a randomized controlled trial (RCT) comparing participants who followed LED and VLED combined with lifestyle modification showed that participants randomized to LED lost 6.7 kg at 1 year, compared with 10.3 kg for those treated VLED (for a median length of 10 weeks) [23].

However, it should be borne in mind that VLED is contraindicated in diseases of the kidneys, liver, gall bladder, bronchial asthma, cancer, diabetes mellitus type 1, heart rhythm disorders, in the recovery period of a stroke or myocardial infarction, in infectious diseases, alcoholism, drug addiction. It cannot be prescribed to children and patients over 65 years of age. The duration of the observance of VLED should not exceed 12 consecutive weeks. The energy value of saturated fatty acids is no more than 7 % of daily calories, and cholesterol consumption is limited to 200 mg/day. From products of animal origin, only cold-water sea fish fillets, skinless white poultry meat, egg whites, 0.5% milk or kefir, and zero-fat sour-milk cheese are allowed. In order to prevent the loss of fat-free body mass and the occurrence of cachexia with a VLED, you should consume of complete protein at least 1 g/kg of body weight per day. Carbohydrates should be at least 100 g/day — to avoid the development of ketoacidosis. The food ration with VLED is enriched not only with calcium, but also with potassium and magnesium.

The use of VLED leads to a rapid and pronounced decrease in the basic metabolism, which can cause a relapse of obesity. In some cases, against the background of VLED, as a result of prolonged emotional and volitional efforts on the part of the patient, a powerful stress factor arises and depressive disorders appear (“dietary depression”).

VLED should only be used as part of a comprehensive lifestyle intervention with appropriate medical supervision due to rapid weight loss and potential side effects (such as cholelithiasis, dehydration, etc.). Strict adherence to this diet is only possible for a limited period of time. Once patients reach their desired weight loss goals, caloric intake should be gradually increased to a level consistent with their new lower body weight (such as, increasing calories by 100 kcal/week until weight stabilizes) [21].

Traditional weight loss guidelines recommend permanent energy restriction along with lifestyle changes. However, recently, limiting energy intake during certain periods of the day or on certain days of the week has attracted attention as an alternative strategy [24]. Intermittent (intermittent, interval, cyclic) fasting (IF) is a nutritional regime based on alternating between periods of very low-calorie intake or fasting and meals. Reducing the number of meals leads to an automatic decrease in the number of consumed calories and a decrease in energy consumption [25]. In addition, IF apparently promotes gut microbiome remodeling with up-regulation of intestinal butyrate production, which may contribute to increased insulin sensitivity and decreased inflammatory biomarkers [26].

There are several formats of an interval diet, their effectiveness depends on the characteristics of the body. The IF 5 + 2 diet is most often used to treat obesity [27]. It provides for 2 unloading non-consecutive days per week, during which you can consume a total of 500–600 kcal/day. The other 5 days are eaten in the usual format.

IF is seen as an alternative to calorie-restricted diets. Twenty-seven studies on weight loss in overweight and obese patients were analyzed. Of these, 18 were small RCTs and 9 were studies that compared post-IF weight with baseline weight without a control group. The duration of the studies is from 2 to 26 weeks, only 2 of them lasted 1 year. The number of participants ranged from 10 to 244. All 27 studies found a weight loss of 0.8 to 13.0 % from baseline with no serious side effects. Twelve studies that compared IF with a constant caloric restriction diet showed equivalent results [28]. A meta-analysis of 11 RCTs lasting 8–24 weeks allowed us to conclude that the effectiveness of intermittent energy restriction (up to 25 % of daily energy requirement) is comparable to continuous energy restriction in promoting weight loss and improving metabolism [29].

Currently, the search for the optimal ratio of macronutrients to promote weight loss is receiving considerable attention. The accepted range of energy distribution among the three main macronutrients (fats, carbohydrates, and proteins) for adults, established by the Food and Nutrition Board of the US Institute of Medicine, involves the relative intake of fat 20–35 %, protein 10–35 %, and carbohydrates 45–65 % of total energy intake [19]. Diets with different macronutrient compositions can be prescribed with or without calorie restriction (assuming that calorie reduction will be achieved by limiting or eliminating certain foods). It is important to follow a diet that creates a negative energy balance and focuses on quality food for health promotion [30].

Most often, the following energy restrictions are used in the recommended diets for the treatment of obesity based on changes in the composition of macronutrients: a low-fat diet, a low-carbohydrate and high-fat diet, a low-carbohydrate and high-protein diet, and a paleo diet (with a high protein content).

Traditionally, obesity was considered to be simply the result of an inappropriately high intake of energy-dense food, that is, the consumption of a large proportion of fat. A low-fat (25–35 % daily) low-calorie diet can cause significant short-term weight loss. Saturated fats in such a diet < 7 % of total calories, polyunsaturated fatty acids up to 10 %, mono-unsaturated fatty acids up to 20 %. Complex carbohydrates make up 50–60 %, especially those used to replace saturated fats, sufficient fiber, protein is 15 % of the total caloric content [20].

Dietary fat has a significant effect on blood lipid levels in overweight or obese individuals. A meta-analysis of 32 RCTs that evaluated the long-term effect of low-fat diets on blood lipid levels compared with high-fat diets found that reducing fat intake from 40 to 20 % of total calories reduced total cholesterol by about 15 %; which can be explained by lower consumption of saturated fats [31].

An analysis of 37 RCTs (57,000 participants) with a duration of at least 6 months was conducted, in which the effects of low- and high-fat diets on body weight, body mass index (BMI), body fat percentage, and waist circumference were evaluated. The result of consuming less fat is an average weight loss of 1.4 kg, a decrease in total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels [32]. A meta-analysis of 20 RCTs (2,106 participants) comparing low- and high-fat diets on cardiometabolic risk factors

in overweight or obese individuals showed that reductions in total cholesterol and LDL cholesterol levels were more pronounced in the low-fat versus high-fat diet group [33].

A low-carbohydrate and low-glycemic-load diet (10–40 % of energy from carbohydrates) reduces insulin secretion while maintaining adequate levels of glucagon-like peptide-1. The hormonal shift leads to increased fat oxidation [34].

A review of studies conducted by an expert panel in 2013 demonstrated that following a carbohydrate-restricted diet resulted in equivalent weight loss as a low-fat diet with comparable calorie restriction [21]. This finding was confirmed in the DIETFITS RCT involving 609 overweight and obese adults (BMI 28 to 40 kg/m²) who followed a low-fat or low-carbohydrate diet for 12 months, with no significant difference in weight loss [35]. In addition, all obese patients treated with a low-carbohydrate diet (< 40 % of energy from carbohydrates) or a low-fat diet (< 30 % of energy from fat) improved markers of the metabolic syndrome [36]. However, a low-carbohydrate diet, especially if combined with an adequate intake of dietary fiber, will suppress secretion of ghrelin more effectively than a low-fat diet and thus suppresses the feeling of hunger.

Low-carbohydrate diets restrict carbohydrates and replace them with fats and/or proteins.

A low-carbohydrate, high-fat diet, known as the ketogenic diet, involves consuming at least 70–80 % of energy from fat and severely restricting carbohydrates, low in protein. Carbohydrate intake is limited to less than 20 g/day for up to 12 weeks, and then gradually increased to 80–100 g/day. The amount of carb restriction needed to achieve ketosis varies from person to person, but is usually less than 50 g/day. The diet mimics the fasting state, altering the metabolism, to use fats as the main source of energy. Catabolism of fatty acids in the liver occurs, ketone bodies are produced, which induces urinary ketosis [37].

Diet-induced weight loss leads to increased hunger and decreased satiety, increased ghrelin levels, and decreased concentrations of satiety peptides (glucagon-like peptide-1, cholecystokinin). A ketogenic diet minimizes or suppresses some of these responses [38].

Clinical studies have shown significant weight loss and a positive effect on the lipid profile in obese patients following this diet. Seventy-seven participants were randomized to a ketogenic diet containing 5, 15, or 25 % of total energy from carbohydrates for 12 weeks. The greatest improvement in anthropometric and metabolic parameters (reduction in weight and BMI, increase in high-density lipoprotein cholesterol, and decrease in triglyceride (TG)) occurred in the very low-carbohydrate group (5 % of total energy from carbohydrates) [39]. However, the side effects of the ketogenic diet should be taken into account, which include headaches, muscle cramps and general weakness.

A high-protein diet, in which more than 20–35 % of energy comes from protein, promotes significant weight loss in a short period of time. Among overweight or obese individuals, consuming more protein than the recommended dietary allowance may affect appetite, increasing satiety as well as total energy expenditure [40]. The high feeling of satiety caused by high-protein diets is generated by an increase in the level of anorexigenic and a decrease in the level of orexigenic

hormones. An increase in muscle mass is achieved by activating the synthesis of muscle protein. In addition, proteins have significantly higher thermogenesis than carbohydrates and fats [41]. Diet-induced increased thermogenesis, increased blood amino acid concentration, increased hepatic gluconeogenesis, and increased ketogenesis caused by higher dietary protein contribute to increased satiety [42, 43].

Clinical studies lasting 6–12 months have shown that a high-protein diet not only provides a weight-loss effect, but has long-term effects and can prevent weight regain after weight loss. Strengthening the satiety signal leads to a decrease in food intake. In addition, consuming more protein helps maintain fat-free body mass, which helps maintain resting energy expenditure despite visceral fat loss. The researchers concluded that a high-protein diet is an effective and safe weight loss tool that can be used to treat obesity and obesity-related diseases [44].

The study, which examined the effect of different diets on body weight, lipids, and serum glucose levels in 135 obese patients, lasted 60 days. According to the diet, groups of diets with calorie restriction, diets with a high protein content and IF 5 + 2 group are distinguished. All short-term dietary regimens reduced weight and body fat in obese subjects and improved blood lipids and glucose. However, the effectiveness of a high-protein diet on weight loss, body fat, and blood lipid levels was greater than that of a low-energy diet or intermittent fasting [45].

Due to the significant impact of a high-protein diet on metabolic processes, its use should be limited to the initial phase of a weight loss regimen lasting up to 6–12 months, and is not recommended as a lifelong diet [30]. However, when combining a high-protein diet with a high dietary fiber intake, this option may be better for weight control even after the initial period of weight loss. Results of a meta-analysis of 17 prospective cohort studies suggest that higher dietary fiber intake was associated with a reduced risk of all-cause mortality. A 10% risk reduction was observed for each 10 g/day increase in dietary fiber intake [46].

A type of high protein diet is the paleo diet. The diet has a high protein content (25–35 % of energy) and a moderate content of fats and carbohydrates, including those with a low glycemic index [47].

The paleo diet is based on adoption of food intakes that mimic the food groups of our pre-agricultural hunting and gathering ancestors. The hunter-gatherer lifestyle has characterized humanity and its ancestors for hundred-thousands of years, causing the human genome to be adapted to it. The purpose of the paleo diet is to optimize human health and reduce weight. Only foods that were available in the hunting-gathering stage of the development of mankind can be included in this diet, such as meat, nuts, eggs, fruits, berries and vegetables. Avoid consumption of grain, dairy and refined food products, as well as sugar and salt [47].

A meta-analysis of RCTs with the determination of anthropometric indices, lipid profile, markers of inflammation and blood pressure showed that the paleo diet has a beneficial effect on CVD risk factors [48]. A systematic review and meta-analysis of RCTs was conducted to assess the effects of a paleo diet in patients with metabolic disorders. The results showed a significant decrease in homeostatic model assess-

ment of insulin resistance (HOMA-IR), fasting insulin levels, total cholesterol, TG, LDL cholesterol levels, C-reactive protein, and blood pressure in the paleo diet group compared to the control group [49].

A meta-analysis of 21 RCTs on the effects of the paleo diet on body composition, lipid profile, carbohydrate metabolism and blood pressure in the short-term and long-term perspective of intervention in the nutrition of adults allowed establishing a stronger positive effect of the paleo diet than other diets on anthropometric indicators, levels of lipids, fasting plasma glucose, and glycated hemoglobin [50].

Fifty-eight postmenopausal women with I–II obesity (BMI 32.5 ± 5.5 kg/m²) were randomized to follow a paleo diet high in protein and unsaturated fatty acids or a reasonable control diet for 24 months. Anthropometry, plasma adipokines, gene expression of proteins involved in fat metabolism in subcutaneous adipose tissue and lipoprotein lipase activity and mass were measured at baseline and after 6 months. Lipoprotein lipase mass and activity were also measured after 24 months. The paleo diet resulted in improved insulin sensitivity and decreased circulating TG and lipogenesis-related factors, including lipoprotein lipase activity and mass; as well as gene expressions of CD36, fatty acid synthase and diglyceride acyltransferase 2. LDL activity and gene expression of diglyceride acyltransferase 2 and fatty acid synthase were significantly lowered in the paleo diet group versus the control group at 6 months and the LDL activity remained significantly lowered in the main group at 24 months [51].

Reductions of body weight and body fat mass and improvements in metabolic balance (insulin sensitivity, glycemic control, and leptin levels) in those who follow paleo diet have been reported both from short- and long-term studies [52]. However, concerns have been raised regarding problems with long-term adherence and the high costs of this diet.

After an initial period on a high-protein diet, a Mediterranean diet may be an attractive option for continued treatment of obesity, provided that it is prescribed in an energy-restricted form. It is high in antioxidants and dietary fiber, and has a low glycemic load compared to conventional Western diets. The Mediterranean diet is not a typical low carbohydrate diet. It is rich in minimally processed plant-based foods, monounsaturated fats from extra virgin olive oil, seafood, but lower in saturated fat, red meat and dairy products. Certain components of the Mediterranean diet, such as nuts, have a positive effect on reducing the feeling of hunger [53]. RCT results suggest that nuts may be useful for weight control and prevention of weight gain after weight loss [54]. Biologically active polyphenols, which are present only in extra virgin olive oil (but not in refined olive oil), contribute to the cardioprotective effect of the diet [55].

The Mediterranean diet is one of the best dietary patterns analyzed for CVD risk. It has been proven that this diet is associated with a decrease in the level of inflammatory biomarkers and other CVD risk markers (coronary heart disease, ischemic stroke, etc.) [56].

The CORDIOPREV (CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention) study randomized approximately 1,000 patients with confirmed coronary heart disease to either a Mediterranean diet or a low-fat

diet (up to 30 % fats daily). A 7-year follow-up showed that the Mediterranean diet was superior to a low-fat diet in the prevention of major cardiovascular events (myocardial infarction, ischemic stroke, peripheral artery disease, and cardiac death) [57].

The results of many studies indicate successful weight loss with the Mediterranean diet, not only in the short term, but also in the long term [58], and the data were comparable to weight loss achieved by other diets in overweight or obese patients, provided the caloric intake was similar [59].

Since the success of obesity therapy, like any chronic disease, depends first of all on the patient's participation in the treatment process, the formation of conscious motivation for long-term treatment and self-control, gradual transition to proper nutrition in combination with increased physical activity is important. The patient must accept the concept of a moderate, gradual and step-by-step reduction in body weight, a lifelong change in eating habits and lifestyle.

Thus, although obesity has recently acquired the character of a pandemic, which has covered the population of most countries of our planet, nevertheless, it can be argued that in the arsenal of modern medicine there are effective methods of treating this disease, which allow not only to improve the quality of life of patients, but also to significantly reduce mortality from its complications. For the majority of obese patients, a purposeful lifestyle change with adherence to the principles of dietary nutrition and regular physical activity makes it possible to achieve a reduction in body weight, adequate control of metabolic disorders, a reduction in the risk of developing concomitant diseases, and maintenance of body weight achieved in the process of losing weight in the long term.

References

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018. 392(10159). 1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32223-6.
2. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. 66 p.
3. Upadhyay J., Farr O., Perakakis N., Ghaly W., Mantzoros C. Obesity as a disease. *Med. Clin. North Am.* 2018. 102. 13–33. doi: 10.1016/J.MCNA.2017.08.004.
4. Polyzos S.A., Mantzoros C.S. Obesity: seize the day, fight the fat. *Metabolism*. 2019. 92. 1–5. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.011.
5. Obesity: identification, assessment and management (National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guideline, 2023). 59 p. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg189.
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. 15(5). 288–298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
7. Milano W., Biasio V.D., Munzio W.D., Foggia G., Capasso A. Obesity: The New Global Epidemic Pharmacological Treatment, Opportunities and Limits for Personalized Therapy. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020. 20(8). 1232–1243. doi: 10.2174/1871530320666200515112853.
8. Tak Y.J., Lee S.Y. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr. Obes. Rep.* 2021. 10(1). 14–30. doi: 10.1007/s13679-020-00422-w.
9. Vityala Y., Tagaev T., Zhumabekova A., Mamatov S. Evaluation of metabolic syndrome, insulin secretion and insulin resistance in adolescents with overweight and obesity. *Metab. Clin. Exp.* 2022. 128 Suppl. 155011. doi: 10.1016/J.METABOL.2021.155011.
10. Lam B.C.C., Lim A.Y.L., Chan S.L., Yum M.P.S., Koh N.S.Y., Finkelstein E.A. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med. J.* 2023. 64(3). 163–171. doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-232.
11. Gadde K.M., Martin C.K., Berthoud H.-R., Heymsfield S.B. Obesity: Pathophysiology and Management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. 71(1). 69–84. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.
12. Wirth A., Wabitsch M., Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014. 111(42). 705–713. doi: 10.3238/arztebl.2014.0705.
13. Lin X., Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. 12. 706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
14. Ryan D.H., Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med. Clin. North Am.* 2018. 102(1). 49–63. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.006.
15. Sorokman T., Sokolnyk S., Popeluk N. Family behavioral treatment for school-aged children obesity. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal (Ukraine)*. 2023. 19(1). 27–31. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1238.
16. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L. et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020. 192(31). E875–E891. doi: 10.1503/cmaj.191707.
17. Hall K.D., Guo J. Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition. *Gastroenterology*. 2017. 152(7). 1718–1727. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.052.
18. Aaseth J., Ellefsen S., Alehagen U., Sundfør T.M., Alexander J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity — an update. *Biomed. Pharmacother.* 2021. 140. 111789. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111789.
19. Phillips J.A. Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025. *Workplace Health Saf.* 2021. 69(8). 395. doi: 10.1177/21650799211026980.
20. Chao A.M., Quigley K.M., Wadden T.A. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J. Clin. Invest.* 2021. 131(1). e140065. doi: 10.1172/JCI140065.
21. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzie A.G. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. 63(25 Pt B). 2985–3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
22. Koutroumanidou E., Pagonopoulou O. Combination of very low energy diets and pharmacotherapy in the treatment of obesity: meta-analysis of published data. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. 30(3). 165–174. doi: 10.1002/dmrr.2475.
23. Parretti H.M., Jebb S.A., Johns D.J., Lewis A.L., Christian-Brown A.M., Aveyard P. Clinical effectiveness of very-low-energy diets in the management of weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev.* 2016. 17(3). 225–234. doi: 10.1111/obr.12366.
24. Fanti M., Mishra A., Longo V.D., Brandhorst S. Time-Restricted Eating, Intermittent Fasting, and Fasting-Mimicking Diets

- in Weight Loss. *Curr. Obes. Rep.* 2021. 10(2). 70-80. doi: 10.1007/s13679-021-00424-2.
25. Soliman G.A. Intermittent fasting and time-restricted eating role in dietary interventions and precision nutrition. *Front. Public Health.* 2022. 10. 1017254. doi: 10.3389/fpubh.2022.1017254.
26. Su J., Wang Y., Zhang X., Ma M., Xie Z. et al. Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021. 113(5). 1332-1342. doi: 10.1093/ajcn/nqaa388.
27. Sundfor T.M., Tonstad S., Svendsen M. Effects of intermittent versus continuous energy restriction for weight loss on diet quality and eating behavior. A randomized trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019. 73(7). 1006-1014. doi: 10.1038/s41430-018-0370-0.
28. Welton S., Minty R., O'Driscoll T., Willms H., Poirier D. et al. Intermittent fasting and weight loss: systematic review. *Can. Fam. Physician.* 2020. 66(2). 117-125.
29. Cioffi I., Evangelista A., Ponso V., Ciccone G., Soldati L. et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Transl. Med.* 2018. 16(1). 371. doi: 10.1186/s12967-018-1748-4.
30. Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition.* 2020. 69. 110549. doi: 10.1016/j.nut.2019.07.001.
31. Schwingshackl L., Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2013. 113(12). 1640-1661. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.010.
32. Hooper L., Abdelhamid A., Jimoh O.F., Bunn D., Skeaff C.M. Effects of total fat intake on body fatness in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 6(6). CD013636. doi: 10.1002/14651858.CD013636.
33. Mengqing L., Wan Y., Yang B., Huggins C.E., Li D. Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2018. 119(1). 96-108. doi: 10.1017/S0007114517002902.
34. Ludwig D.S., Willett W.C., Volek J.S., Neuhouser M.L. Dietary fat: from foe to friend? *Science.* 2018. 362(6416). 764-770. doi: 10.1126/science.aau2096.
35. Gardner C.D., Trepanowski J.F., Del Gobbo L.C., Hauser M.E., Rigdon J. et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018. 319(7). 667-679. doi: 10.1001/jama.2018.0245.
36. Willems A.E.M., Sura-de J.M., van Beek A.P., Nederhof E., van Dijk G. Effects of macronutrient intake in obesity: a meta-analysis of low-carbohydrate and low-fat diets on markers of the metabolic syndrome. *Nutr. Rev.* 2021. 79(4). 429-444. doi: 10.1093/nutrit/nuaa044.
37. D'Andrea Meira I., Romão T.T., Prado H.J.P., Krüger L.T., Pires M.E.P., Conceição P.O. Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. *Front. Neurosci.* 2019. 13. 5. doi: 10.3389/fnins.2019.00005.
38. Nymo S., Coutinho S.R., Jørgensen J., Rehfeld J.F., Truby H. et al. Timeline of changes in appetite during weight loss with a ketogenic diet. *Int. J. Obes. (London).* 2017. 41(8). 1224-1231. doi: 10.1038/ijo.2017.96.
39. Harvey C.J.D., Schofield G.M., Zinn C., Thornley S.J., Crofts C., Merien F.L.R. Low-carbohydrate diets differing in carbohydrate restriction improve cardiometabolic and anthropometric markers in healthy adults: a randomised clinical trial. *Peer J.* 2019. 7. e6273. doi: 10.7717/peerj.6273.
40. De Carvalho K.M.B., Pizato N., Botelho P.B., Dutra E.S., Gonçalves V. Dietary protein and appetite sensations in individuals with overweight and obesity: a systematic review. *Eur. J. Nutr.* 2020. 59(6). 2317-2332. doi: 10.1007/s00394-020-02321-1.
41. Kassis A., Godin G.-J., Moille S.E., Nielsen-Moennoz C., Groulx K. et al. Effects of protein quantity and type on diet induced thermogenesis in overweight adults: a randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2019. 38(4). 1570-1580. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.004.
42. Morales F.E.M., Tinsley G.M., Gordon P.M. Acute and long-term impact of high-protein diets on endocrine and metabolic function, body composition, and exercise-induced adaptations. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017. 36(4). 295-305. doi: 10.1080/07315724.2016.1274691.
43. Drummen M., Tischmann L., Gatta-Cherifi B., Fogelholm M., Raben A. et al. High compared with moderate protein intake reduces adaptive thermogenesis and induces a negative energy balance during long-term weight-loss maintenance in participants with prediabetes in the postobese state: a PREVIEW study. *J. Nutr.* 2020. 150(3). 458-463. doi: 10.1093/jn/nxz281.
44. Moon J., Koh G. Clinical evidence and mechanisms of high-protein diet-induced weight loss. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2020. 29(3). 166-173. doi: 10.7570/jomes20028.
45. Ma Y., Sun L., Mu Z. Effects of different weight loss dietary interventions on body mass index and glucose and lipid metabolism in obese patients. *Medicine (Baltimore).* 2023. 102(13). e33254. doi: 10.1097/MD.00000000000033254.
46. Yang Y., Zhao L.-G., Wu Q.-J., Ma X., Xiang Y.-B. Association between dietary fiber and lower risk of all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Epidemiol.* 2015. 181(2). 83-91. doi: 10.1093/aje/kwu257.
47. Manheimer E.W., van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. 102(4). 922-932. doi: 10.3945/ajcn.115.113613.
48. Ghaedi E., Mohammadi M., Mohammadi H., Ramezani-Jolfaie N., Malekzadeh J. et al. Effects of a paleolithic diet on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv. Nutr.* 2019. 10(4). 634-646. doi: 10.1093/advances/nmz007.
49. Sohoul M.H., Fatahi S., Lari A., Lotfi M., Seifishahpar M. et al. The effect of paleolithic diet on glucose metabolism and lipid profile among patients with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022. 62(17). 4551-4562. doi: 10.1080/10408398.2021.1876625.
50. Frączek B., Pięta A., Burda A., Mazur-Kurach P., Tyrala F. Paleolithic diet — effect on the health status and performance of athletes? *Nutrients.* 2021. 13(3). 1019. doi: 10.3390/nu13031019.
51. Blomquist C., Chorell E., Ryberg M., Mellberg C., Worsjö E. et al. Decreased lipogenesis-promoting factors in adipose tissue in postmenopausal women with overweight on a Paleolithic-type diet. *Eur. J. Nutr.* 2018. 57(8). 2877-2886. doi: 10.1007/s00394-017-1558-0.
52. Otten J., Stomby A., Waling M., Isaksson A., Tellström A. et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. 33(1). doi: 10.1002/dmrr.2828.
53. Akhlaghi M., Ghobadi S., Zare M., Foshati S. Effect of nuts on energy intake, hunger, and fullness, a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. 60(1). 84-93. doi: 10.1080/10408398.2018.1514486.

54. Baer D.J., Dalton M., Blundell J., Finlayson G., Hu F.B. Nuts, energy balance and body weight. *Nutrients*. 2023. 15(5). 1162. doi: 10.3390/nu15051162.

55. Pankiv V. Treatment Strategies for Obesity. *Meždunarodnyj nevrološkičeskij žurnal (Ukraine)*. 2013. 52. 85-90. doi: 10.22141/2224-0721.4.52.2013.84445.

56. Salas-Salvadó J., Becerra-Tomás N., García-Gavilán J.F., Bulló M., Barrubés L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018. 61(1). 62-67. doi: 10.1016/j.pcad.2018.04.006.

57. Temporelli P.L. Cardiovascular prevention: Mediterranean or low-fat diet? *Eur. Heart J. Suppl.* 2023. 25(Suppl. B). B166-B170. doi: 10.1093/eurheartjsup/suad097.

58. Embree G.G.R., Samuel-Hodge C.D., Johnston L.F., Garcia B.A., Gizlice Z. et al. Successful long-term weight loss among participants with diabetes receiving an intervention promoting an adapted Mediterranean-style dietary pattern: the Heart Healthy Lenoir Project. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2017. 5(1). e000339. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000339.

59. Mancini J.G., Filion K.B., Atallah R., Eisenberg M.J. Systematic review of the Mediterranean diet for long-term weight loss. *Am. J. Med.* 2016. 129(4). 407-415.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028.

Received 30.06.2023

Revised 31.07.2023

Accepted 02.08.2023 ■

Information about author

Tetiana M. Bentsa, MD, DSc, Professor, Department of Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, e-mail: bentsa_t@i.ua; <http://orcid.org/0000-0001-9427-2549>

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

Бенца Т.М.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Дієтотерапія ожиріння

Резюме. В оглядовій статті проведено аналіз джерел, присвячених питанням дієтотерапії ожиріння. Для пошуку інформації використовували інтернет-ресурси PubMed, MedLine, The Cochrane Databases, Google Scholar, Science Direct, Web of Science та Scopus. Ожиріння набуло масштабів пандемії в усьому світі, адже більше 1 мільярда дорослих людей мають надлишкову вагу (принаймні 300 мільйонів із них страждають на клінічне ожиріння), і є основним фактором глобального тягаря хронічних захворювань та інвалідності. Це складне багатфакторне захворювання, при якому накопичений надлишок жиру в організмі призводить до негативного впливу на здоров'я. Основною причиною ожиріння є тривалий енергетичний дисбаланс між споживаними і витраченими калоріями. Модифікація способу життя залишається наріжним каменем лікування ожиріння. Рекомендується індивідуально підібрана дієта, що дозволяє досягти стану негативного енергетичного балансу і орієнтована на якісну їжу для зміцнення здоров'я. Найчастіше в рекомендованих дієтах для лікування ожиріння застосовують такі енергетичні обмеження на основі зміни складу макроелементів: дієта з низьким вмістом жиру, дієта з низьким вмістом вуглеводів і високим вмістом жиру, дієта

з низьким вмістом вуглеводів та високим вмістом білка, палеодієта (з високим вмістом білка). Періодичне голодування розглядається як альтернатива дієтам з обмеженням калорій. Після початкового періоду перебування на дієті з високим вмістом білка привабливим варіантом для продовження лікування ожиріння може бути середземноморська дієта за умови, що її призначають у формі з обмеженим споживанням енергії. Доведено, що ця дієта асоціюється зі зниженням рівня біомаркерів запалення та метаболічних маркерів ризику серцево-судинних захворювань. Результати багатьох досліджень свідчать про успішну втрату ваги за допомогою середземноморської дієти не лише за короткий період, але й у довгостроковій перспективі. У більшості пацієнтів з ожирінням цілеспрямована зміна способу життя з дотриманням принципів дієтичного харчування та регулярною фізичною активністю дозволяє досягти ефективного зменшення маси тіла, адекватного контролю метаболічних порушень, зниження ризику супутніх захворювань, утримання досягнутої в процесі схуднення маси тіла в перспективі.

Ключові слова: огляд; ожиріння; дієта; дієтотерапія; втрата ваги

G.J. Kahaly¹, U. Gottwald-Hostalek²

¹ Department of Medicine I, Johannes Gutenberg University (JGU) Medical Center, Mainz, Germany

² Research and Development, Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Germany

Використання левотироксину в лікуванні гіпотиреозу: історична перспектива

Резюме. Щитоподібна залоза функціонує в складній системі регуляції гомеостазу, де рівень тиреотропіну (ТТГ) впливає на швидкість секреції основних тиреоїдних гормонів тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3). Згубні наслідки нелікованої дисфункції щитоподібної залози були доведені протягом століть. Дійсно, кілька століть тому у джерелах описували зоб і кретинізм — два клінічні наслідки нелікованого явного захворювання щитоподібної залози. Лише в першій половині XIX століття зоб і кретинізм вперше почали асоціювати з йодним статусом; однак ендокринна функція щитоподібної залози не була чітко визначена до початку XX століття. Три головні інновації XX століття, які підтримали використання левотироксину (LT4) як замісної терапії для лікування гіпотиреозу, — це практична методика синтезу LT4, придатного для фармацевтичного використання (кінець 1940-х років), відкриття перетворення LT4 на активний гормон щитоподібної залози, Т3, у периферичних тканинах (1970), а також розробка надійної та чутливої методології аналізу для вимірювання тиреоїдних гормонів у крові (1960 рік і пізніше). Синтетичний LT4, титрований для приведення рівня ТТГ у попередньо визначений «нормальний» референсний діапазон, тепер вважається основою лікування гіпотиреозу й забезпечує адекватне відновлення функції гормонів щитоподібної залози в більшості людей із цим захворюванням. У подальших дослідженнях будуть вивчати нюанси осі «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза», а також місце Т3 у лікуванні дисфункції щитоподібної залози.

Ключові слова: левотироксин; тироксин; гіпотиреоз; щитоподібна залоза; історія медицини

Вступ. Сучасне лікування гіпотиреозу

Гомеостаз щитоподібної залози підтримується через складну систему зворотних зв'язків [1]. Якщо коротко, секреція тиреотропіну (тиреотропного гормону; ТТГ) гіпофізом стимулює щитоподібну залозу до секреції двох основних гормонів: трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4), причому серед них частка Т4 становить близько 80 %. Ці гормони впливають практично на всі органи і системи організму. Т3 є активним гормоном, а Т4, що синтезується в щитоподібній залозі, перетворюється на Т3 за допомогою дейодиназ у цільових тканинах (рис. 1) [2]. Т3 і Т4 з кровообігом повертаються до системи гіпоталамуса, що регулює секрецію та активність тиреотропін-релізінг-гормону, який, у свою чергу, впливає на секрецію ТТГ. Отже, загальний вплив щитоподібної залози на організм визначається не лише зворотними зв'язками між щитоподібною залозою та мозком, але й активністю дейодиназ у цільових тканинах [1].

Гіпотиреоз, стан дефіциту тиреоїдних гормонів, діагностується в основному за рівнем циркулюючого сироваткового ТТГ [3–5]. Коли секреція гормонів ши-

топодібної залози патологічно низька, гіпофіз виділяє більше ТТГ. Важливо відзначити, що ця залежність не є лінійною, і зменшення циркулюючого вільного Т4 вдвічі стимулюватиме збільшення секреції ТТГ у 100 разів [6]. З цієї причини діагноз гіпотиреозу базується головним чином на рівні ТТГ у сироватці крові, а рівні інших тиреоїдних гормонів використовуються для підтвердження діагнозу [3–5]. Рівень сироваткового ТТГ вище від специфічного для аналізу референсного діапазону рівнів ТТГ (зазвичай близько 0,4–4 мМО/л), визначеного в популяції, яка вважається вільною від дисфункції щитоподібної залози, свідчить про наявність гіпотиреозу. Субклінічний гіпотиреоз — це стан, коли сироватковий рівень ТТГ підвищений, але рівні гормонів щитоподібної залози знаходяться в межах норми [7].

Сучасне лікування явного гіпотиреозу базується на замісній гормональній терапії левотироксином (LT4), що є синтетичною формою Т4 [3–5]. Поступове ретельне коригування дози LT4 використовується для повернення ТТГ до нормальних меж, що забезпечує достатнє відновлення функції щитоподібної залози в більшості

людей, хворих на гіпотиреоз. Використання T3 з терапевтичною метою в осіб з гіпотиреозом залишається суперечливим і коротко обговорюється в розділі «Погляд у майбутнє» наприкінці даної статті.

Понад два століття досліджень привели нас до цього. У цій статті подано стислий огляд історії використання LT4 для лікування гіпотиреозу.

Визначення ролі щитоподібної залози Ранні спостереження

З історичних записів відомо, що клінічні наслідки гіпотиреозу існували завжди. Дефіцит йоду є поширеною причиною недостатньої функції щитоподібної залози [8], що призводить до виникнення зоба. Для гірських регіонів часто характерний низький вміст йоду, оскільки цей елемент з часом вимивається на плоскогір'я. Значна поширеність зоба в гірських районах відзначена в ряді джерел літератури [9–11]. Наприклад, стародавні письмові джерела у Китаї, які сягають аж 1600 року до нашої ери, містять свідчення про зв'язок між споживанням гірської джерельної води та зобом або про спроби збагачувати воду спаленою губкою та морськими водоростями. У Європі зоб посідав важливе місце в римському мистецтві [12] і на деяких картинах епохи Відродження, включно з «Гротескною головою» Леонардо да Вінчі та «Поклонінням пастухів» Моретто да Брешиа [13–15]. Ендемічна природа зоба в деяких регіонах пояснює загальне представлення цього захворювання в стародавньому мистецтві [16]. Зоб також описується в близькосхідних і аюрведичних текстах ранніх століть до нашої ери [17]. Були зроблені спостереження щодо значної поширеності зоба в багатьох інших гірських регіонах [9–11], а в 1966 році в *The Lancet* з'явився огляд поширеності «дербіширської шиї» (мається на увазі територія, розташована на південному краю Пенінських пагорбів у центральній частині Англії) [18].

Ранні спостереження, у тому числі ті, що стосуються лікування зоба препаратами, отриманими з йодовмісної губки або морських водоростей, не ґрунтувалися на розумінні фізіологічної ролі щитоподібної залози. Цеглинки для нашого розуміння важливості щитоподібної залози для здоров'я та хвороби були закладені в середині та другій половині XIX століття. Лікарі почали описувати поодинокі випадки кретинізму, клінічного наслідку нелікованого тяжкого вродженого гіпотиреозу. Наприклад, у 1849 році у звіті про набряки шиї у двох дітей з кретинізмом повідомлялося, що одна дитина була поміщена в «притулок для ідіотів», а інша згадувалася як немовля, і кожна з них мала очевидну серйозну затримку росту [19]. Незабаром обидві дитини померли.

Обмежений прогрес у XIX сторіччі

У 1871 році Dr Fagge описав «спорадичний кретинізм», ендемічний стан у селі на південному заході Англії, який був «аналогічним кретинізму в альпійських країнах і, як і він, часто асоціювався із зобом і глухонімотою» [20]. Заходи, спрямовані на громадське здоров'я, зокрема поліпшення харчування і сприяння зменшенню випадків кровноспоріднених шлюбів, здавалося, вирішили цю ситуацію. Sir William Gull,

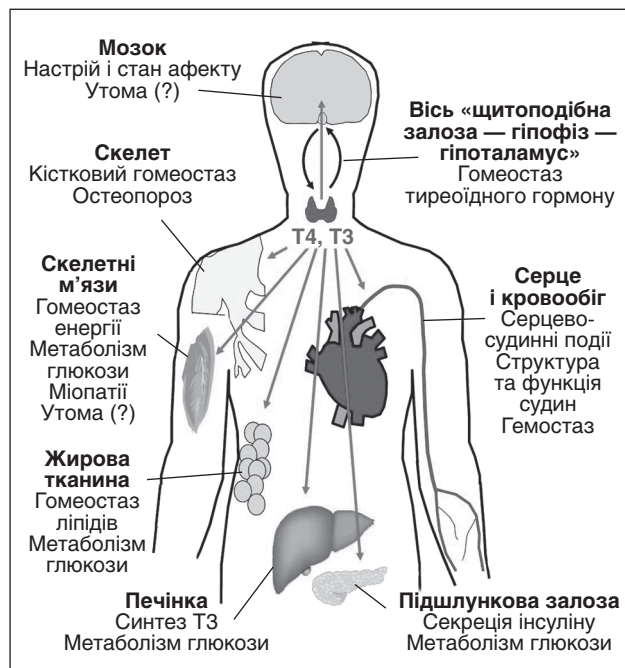


Рисунок 1. Огляд основних тканин-мішеней для тиреоїдних гормонів

Примітки: ділянки зі знаками питання є спірними і залишаються предметом дослідження. Відтворено з посилання 2 за міжнародною ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Дивіться оригінальне джерело для посилань.

описуючи погіршення психічного та фізичного стану жінки, у якої розвинувся кретинізм у зрілому віці, у 1874 році навів перші лонгітудні дані щодо клінічних наслідків дефіциту функції щитоподібної залози (Pearce [21]). У 1878 році Dr Ord навів більш детальні дані, коли описав клінічний випадок жінки, психічний стан якої серйозно погіршився протягом семи років через відсутність лікування захворювання щитоподібної залози, що призвело до її смерті [22]. У цей час Dr Ord ввів термін «мікседема» для опису «мукозного набряку», який спостерігався в даній пацієнтки, — термін, який донині асоціюється з дисфункцією щитоподібної залози. Незабаром після цього, у 1885 році, Hirsch описав випадки зоба й кретинізму в Німеччині, які були набагато більш поширеними в гірських районах, ніж у багатих йодом прибережних регіонах [23].

Досі не було реального розуміння зв'язків між зобом, кретинізмом і щитоподібною залозою, незважаючи на результати експериментів на тваринах, яким проводилася тиреоїдектомія (і в одному випадку — повстерна трансплантація щитоподібної залози в іншій частині тіла) [24, 25]. Така відсутність розуміння не завадила деяким лікарям вирізати зоб, щоб зменшити тиск на шию: один хірург у 1883 році відмовився від виконання тотальної тиреоїдектомії з цією метою, оскільки це призвело до небажаного результату, «спорадичного кретинізму» [26]. Dr Ord обговорював, але значною мірою відхилив можливий зв'язок між симптомами, які він описав, і можливою дисфункцією щитоподібної залози, зазначивши (посилаючись на роботу

Fagge, вище), що «хоча зоб був більш-менш пов'язаний з ендемічним кретинізмом, щитоподібна залоза фактично була відсутня або атрофована при спорадичному кретинізмі, що мав місце в цій країні» [22]. Поняття набутого та вродженого гіпотиреозу будуть зрозумілі лише через багато років.

На шляху до розуміння функції щитоподібної залози

Розуміння ймовірної важливої ролі йоду в патогенезі зоба зростало з 1820–1870 рр., включно з обмеженими дослідженнями застосування препаратів йоду з такою метою [27–29]. Одна з таких спроб у Франції зазнала невдачі спочатку через проблеми з ятрогенним тиреотоксикозом через надмірне лікування, опір з боку медиків і бажання деяких потенційних пацієнтів зберегти свій зоб, що на той час забезпечувало їм звільнення від примусового призову до французької армії [27]. Chatin у Франції в 1851 році вперше опублікував гіпотезу про важливість йоду у випадку зоба, а потім були спостереження Semon (який працював з Ord у Лондоні), що мікседема виникає після тиреоїдектомії [30]. Успішні випробування ін'єкцій екстракту щитоподібної залози вівці людям з мікседемою були проведені з 1890 року [3]. В одному звіті було показано, що пацієнт із прогресуючою формою мікседеми чудово відповів на лікування екстрактом щитоподібної залози овець і прожив ще 28 років до смерті у віці 74 років [31]. У наступному огляді 1893 року 100 випадків пацієнтів з мікседемою та кретинізмом використовувалися такі фрази, як «повна трансформація» і «пацієнт перестав бути пацієнтом», щоб описати надзвичайну ефективність екстракту щитоподібної залози овець для цих пацієнтів [32].

Нарешті не тільки була отримана інформація про виражену асоціацію між мікседемою та дисфункцією щитоподібної залози, але й почався розгляд шляхів її лікування. Проте подальший прогрес вимагав подальших досліджень. Ключовим моментом в історії досліджень щитоподібної залози стало відкриття Baumann у 1895 році «тироїоду» — водовмісної речовини, яка знаходиться в щитоподібній залозі [33]. Це спостереження допомогло об'єднати в послідовну схему попередні спостереження щодо йоду і функції щитоподібної залози, які описані вище. Інші дослідники підтвердили й розширили цей здобуток, визначивши інші йодовмісні речовини в щитоподібній залозі [34] до того, як у 1914 році Kendall виділив T4 з екстракту щитоподібної залози [35]. Виражені метаболічні ефекти цієї нововиявленої сполуки при введенні тваринам заклали основу для нашого поточного розуміння щитоподібної залози як ендокринної залози.

Запровадження LT4 як стандарту лікування гіпотиреозу

За попередні десятиліття було зроблено багато корисного стосовно необхідності ретельного титрування дози екстракту щитоподібної залози для збереження оптимального балансу між ефективністю та безпекою, принципів, яких ми дотримуємося і сьогодні [36], хоча на початку XX століття прогрес у створенні терапії на

основі LT4 був повільним. До 1927 року T4 не був синтезований *de novo* (з демонстрацією того, що лівоізомер тироксину дає клінічні ефекти) [37]. LT4, придатний для фармацевтичного використання в комерційних масштабах, було синтезовано лише в 1946 році [38]. Він був синтезований як кислота, що обумовило його низьку біодоступність. Ситуація змінилася на краще в 1949 році завдяки виробництву більш розчинної натрієвої солі [39].

Тим часом екстракти щитоподібної залози використовувалися для лікування мікседеми або гіпотиреозу, при тому що спроби очистити T4, виділений із щитоподібної залози тварин, призвели до того, що дана речовина була отримана в дуже малій кількості. Наприклад, у 1919 році Kendall виявив, що «до теперішнього часу близько 33 грамів сполуки було виділено з 6550 фунтів свіжого [свинячого] матеріалу щитоподібної залози» (40; NB: 6550 фунтів дорівнює 2,97 тонни). Доступність LT4 фармацевтичного класу з 1940-х років не заважала широкому використанню екстрактів щитоподібної залози тварин, яке переважало аж до другої половини XX століття, незважаючи на такі проблеми, як варіабельний (чи ні) вміст гормонів щитоподібної залози й обмежений термін зберігання [10, 11].

Відкриття периферичного (незалежно від щитоподібної залози) перетворення T4 на T3 у 1970 році [40] (тепер відомо, що це відбувається через сімейство специфічних ферментів дейодинази [41]) допомогло розв'язати занепокоєння лікарів того часу щодо того, що монотерапія LT4 може виснажувати фізіологічні запаси T3 [10]. Також важливим проривом стала розробка практичних тестів для оцінки функції щитоподібної залози. Тест на загальний T4 був уперше розроблений у 1960 році, а потім — комерційні тести на ТТГ і T3 (який був відкритий у 1952 році [42]) у середині 1970-х років. Зараз доступні чутливі й специфічні аналізи для вимірювання T4 або T3 (вільного або зв'язаного з білком), ТТГ та інших біомаркерів за допомогою радіоімунологічного аналізу або технології рідинної хроматографії та тандемної мас-спектрометрії (LC-MS/MS) [43]. Зокрема, тести на ТТГ третього покоління тепер достатньо чутливі для виявлення рівнів ТТГ < 0,01 мМО/л для використання в діагностиці субклінічного гіпотиреозу або гіпертиреозу [44]. Доступність точних тестів на гормони щитоподібної залози полегшила діагностику тиреоїдної дисфункції і кероване титрування дози: справді, поява точних тестів для оцінки функції щитоподібної залози виявила, що багато пацієнтів з гіпотиреозом отримували надмірне лікування, що призвело до зниження дози LT4 наполовину або більше [10].

Лікування гіпотиреозу за допомогою LT4 продовжує вдосконалюватися. Регулятори визначають LT4 як препарат з «вузьким терапевтичним індексом», що означає, що навіть невелика зміна експозиції LT4 може призвести до клінічно важливих біологічних наслідків. Це спонукало регуляторів останніми роками встановлювати дедалі суворіші критерії для виробництва таблеток LT4 щодо точності та відтворюваності вмісту в них LT4 і стабільності активного інгредієнта протягом тривалого часу [45–47]. Ця вимога передбачає переробку існуючих

таблеток LT4 для відповідності новим стандартам якості [48, 49], які дотримуються більш точного титрування і призначення підтримуючої терапії пацієнтам з гіпотиреозом, які потребують лікування LT4.

У результаті цих розробок LT4 визнаний стандартом лікування гіпотиреозу. Гіпотиреоз є поширеним захворюванням, яке охоплює приблизно 3–11 % місцевого населення. Повідомлялося, що LT4 є другим за популярністю препаратом, який відпускають за рецептом амбулаторним пацієнтам в США, у 2020 році понад 20 мільйонів пацієнтів отримали майже 99 мільйонів рецептів [50].

Дивлячись уперед Що стосовно заміни T3?

Комбіноване лікування LT4 і T3 (ліотироніном) для людей з гіпотиреозом було поширеним приблизно до 1970 року, оскільки вважалося, що це очевидний підхід щодо імітації природної функції щитоподібної залози. Відкриття периферичних йодтироніндейодиназ зменшило усвідомлену потребу в цьому підході разом зі спостереженням, що для більшості людей з гіпотиреозом достатньо призначити монотерапію LT4. Крім того, клінічні дослідження, у яких порівнювали комбінації LT4-T3 з монотерапією LT4, продемонстрували різні результати, без явної переваги комбінації. Проте повторна оцінка цих досліджень виявила методологічні недоліки, що включали набір пацієнтів без явного дефіциту T3 (або поліморфізму дейодинази, який приводить до дефіциту периферичного T3), відмінності в ступені залишкової функції щитоподібної залози на початковому рівні й відсутність відповідних специфічних інструментів для оцінки дисфункції щитоподібної залози, реєстрації змін симптомів, про які повідомляють пацієнти [51–54]. Крім того, різний період напіввиведення з плазми наявних препаратів T4 (дні) і T3 (години) ускладнює їх сумісне застосування один раз на добу (як у випадку монотерапії LT4). Для вирішення цих проблем знадобляться нові та більш відповідним чином розроблені дослідження, в ідеалі з використанням похідного T3 з довшим періодом напіввиведення [2, 55].

Більшість випадків гіпотиреозу можна адекватно контролювати за допомогою монотерапії LT4, як опи-

сано вище. Проте меншість пацієнтів, які отримували лікування LT4, продовжують повідомляти про симптоми, що нагадують гіпотиреоз, незважаючи на контроль ТТГ у межах референсного діапазону [56]. Ретельне обстеження може дати досі невідоме пояснення цих симптомів у більшості, але не в усіх пацієнтів. Варіації активності дейодиназ, частково зумовлені лікуванням LT4, можуть змінити відносну доступність T4 і T3 у периферичних тканинах-мішенях, що може лежати в основі стійкості симптомів гіпотиреозу в деяких пацієнтів [57, 58]. Такі спостереження підвищили інтерес до використання комбінацій LT4-T3. Поточні європейські рекомендації підтримують дослідження вищевказаної комбінованої терапії в окремих пацієнтів із симптомами гіпотиреозу, які зберігаються, незважаючи на оптимізоване лікування LT4. Знову ж таки, для кількісної оцінки переваг цього підходу потрібні подальші клінічні дослідження.

Ключові питання дослідження

Вище вже згадувалися два важливі питання для майбутнього дослідження щитоподібної залози. Вони стосуються того, чи призводить генетичний поліморфізм дейодиназ до клінічно вірогідних змін здатності терапії LT4 відновлювати нормальну функцію щитоподібної залози в пацієнта з гіпотиреозом, а також окреме питання про роль (якщо така є) T3 у лікуванні гіпотиреозу. Зв'язок між дисфункцією щитоподібної залози й супутніми захворюваннями потребує подальшого вивчення: наприклад, низький T3 є поширеним явищем у пацієнтів із серцевою недостатністю і може сприяти патофізіології цього розладу [59].

Крім того, кожен пацієнт може мати власну унікальну відправну точку для гомеостазу щитоподібної залози, і можливо, що один або більше гормонів щитоподібної залози будуть поза межами свого референсного діапазону без несприятливих наслідків для гомеостазу щитоподібної залози в цієї людини [60]. Однак інші автори поставили під сумнів існування цих відправних точок, і дослідження продовжують давати оптимальне визначення еутиреозу, можливо, за межами використання ТТГ як основного біомаркера [61]. Нарешті, лікування субклінічного гіпотиреозу і ступінь, до якого цей стан пов'язаний із серйозними не-

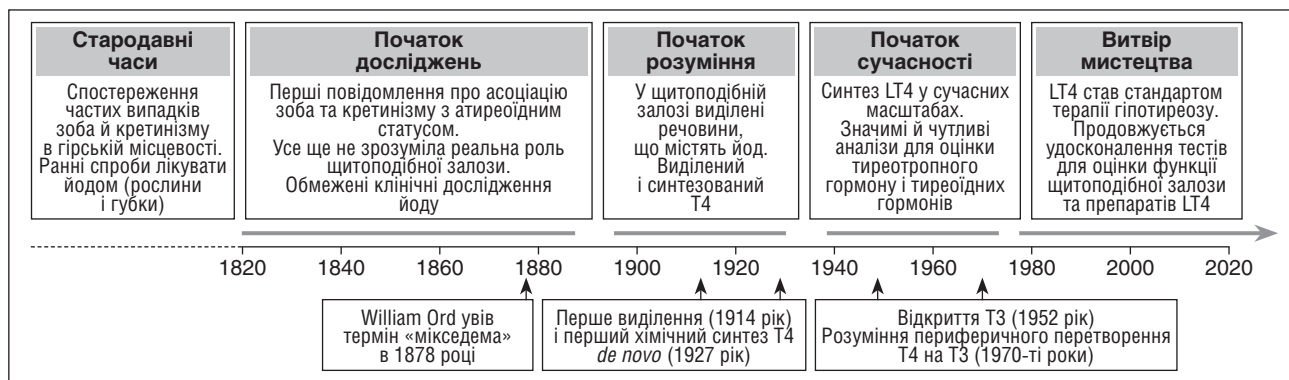


Рисунок 2. Ключові події в історії левотироксину (LT4)

Примітки: T3 — трийодтиронін; T4 — тироксин; ТТГ — тиреотропін/тиреотропний гормон.

сприятливими клінічними результатами, є проблемою для постійних досліджень [62]. Це особливо актуально для людей похилого віку з незначним підвищенням ТТГ, яке, швидше за все, є результатом природного процесу, пов'язаного з віком, а не патології щитоподібної залози [63].

Висновки

Згубні наслідки нелікованої дисфункції щитоподібної залози були очевидні протягом століть. Клінічні дослідження, проведені протягом останніх двох століть, спочатку пов'язували зоб і кретинізм із йодним статусом, а пізніше з дисфункцією щитоподібної залози (рис. 2). Дослідження, датовані першою половиною ХХ століття, заклали основу для поточного розуміння ролі гормонів щитоподібної залози в підтримці здорового стану та в хворобах, але лише в другій половині ХХ століття синтетичний LT4 став основою лікування гіпотиреозу. Зараз монотерапія LT4, призначена з метою нормалізації рівня циркулюючого ТТГ, є стандартом лікування гіпотиреозу. Майбутні дослідження, без сумніву, удосконалять лікування захворювань щитоподібної залози.

Найпопулярнішим у світі оригінальним препаратом левотироксину є Еутирокс, який щорічно приймають 53 млн пацієнтів у всьому світі. Згідно з вимогами регуляторних органів оновлено допоміжний склад Еутироксу, що забезпечує стабільність і постійність концентрації активної речовини в сироватці крові, тривалий термін зберігання, високу ефективність і безпеку лікування. Оновлений безлактозний Еутирокс (левотироксин) можна рекомендувати хворим із непереносимістю лактози, галактози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією. Широкий спектр дозування забезпечує індивідуальний підбір потрібної дози Еутироксу залежно від ступеня тяжкості гіпотиреозу та супутньої патології. Сучасна терапія гіпотиреозу ґрунтується на призначенні оновленого левотироксину (Еутирокс).

Список літератури

1. Hoermann R., Midgley J.E., Larisch R., Dietrich J.W. Homeostatic control of the thyroid-pituitary axis: Perspectives for diagnosis and treatment. *Front. Endocrinol.* 2015. 6. 177. doi: 10.3389/fendo.2015.00177.
2. Hennessey J.V. Therapeutic actions of levothyroxine, in: '70 years of levothyroxine'. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-63277-9> (Accessed September 2022).
3. Okosieme O., Gilbert J., Abraham P., Boelaert K., Dayan C., Gurnell M. et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British thyroid association executive committee. *Clin. Endocrinol.* 2016. 84. 799-808. doi: 10.1111/cen.12824.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical knowledge summaries. Hypothyroidism. Last revised in June. 2018. Available at: <https://cks.nice.org.uk/hypothyroidism> (Accessed March 2019).
5. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014. 24. 1670751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
6. Sheehan M.T. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed — a review for primary care. *Clin. Med. Res.* 2016. 14. 83-92. doi: 10.3121/cm.2016.1309.
7. Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H., Monzani F., Peeters R.P., Razvi S. et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2013. 2. 215-28. doi: 10.1159/000356507.
8. Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M., Azizi F., Pearce E.N., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022. 8. 30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7.
9. Lindholm J., Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *J. Thyroid Res.* 2011. 2011. 809341. doi: 10.4061/2011/809341.
10. McAninch E.A., Bianco A.C. The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 2016. 164. 50-6. doi: 10.7326/M15-1799.
11. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy. part I: In the beginning. *J. R. Soc. Med.* 2011. 104. 15-8. doi: 10.1258/jrsm.2010.10k050.
12. Sterpetti A.V. How the art in Rome represented personages with goitre. *Eur. J. Intern. Med.* 2016. 32. e28-9. doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.023.
13. Trinca F., Riva M.A. The representation of a goiter by renaissance painter Moretto Dabrescia. *J. Endocrinol. Invest.* 2019. 42. 1133-4. doi: 10.1007/s40618-019-01023-8.
14. Sterpetti A.V., Fiori E., De Cesare A. Goiter in the art of renaissance Europe. *Am. J. Med.* 2016. 129. 892-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.04.015.
15. Vescia F.G., Basso L. Goiters in the Renaissance. *Vesalius.* 1997. 3. 23-32.
16. Ferriss J.B. The many reasons why goiter is seen in old paintings. *Thyroid.* 2008. 18. 387-93. doi: 10.1089/thy.2007.0301.
17. Niazi A.K., Kalra S., Ifan A., Islam A. Thyroidology over the ages. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011. 15 (Suppl. 2). S121-6. doi: 10.4103/2230-8210.83347.
18. Alexander J.L., Astill P.H., Emerson J.W., Evans S.M., Harcus A.W., Holden J.S. et al. Derbyshire Neck. Thyroid abnormalities in the Derbyshire peak district. *Lancet.* 1966. 2. 959-61. doi: 10.1016/S0140-6736(66)90556-3.
19. Curling T.B. Two cases of absence of the thyroid body, and symmetrical swellings of fat tissue at the sides of the neck, connected with defective cerebral development. *Med. Chir. Trans.* 1850. 33. 303-6. doi: 10.1177/095952875003300123.
20. Fagge C.H. On sporadic cretinism, occurring in England. *Med. Chir. Trans.* 1871. 54. 55-169. doi: 10.1177/095952877105400108.
21. Pearce J.M. Myxoedema and sir William Withey Gull (1816–1890). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. 77. 639. doi: 10.1136/jnnp.2005.082198.
22. Ord W.M. On myxedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the "Cretinoid" affection occasionally observed in middle-aged women. *Med. Chir. Trans.* 1878. 61. 57-78. doi: 10.1177/095952877806100107.
23. Hirsch A. Handbook of geographical and historical pathology: Vol. II. London: New Sydenham Society, 1885.

24. Horsley V. On the function of the thyroid gland. *Proc. R. Soc. Lond.* 1885. 38. 5-7. doi: 10.1098/rspl.1884.0054.
25. Schiff M. Resume d'une nouvelle serie d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes. In: *Revue médicale de la suisse romande (Geneve: Imprimerie Charles Schuchardt). Vol. 4. 1884. P. 425-45.*
26. Kocher T. Ueber kropf exstirpation und ihre folgen. *Archiv Klinische Chirurgie.* 1883. 29. 254-335.
27. Zimmermann M.B. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. *J. Nutr.* 2008. 138. 2060-3. doi: 10.1093/jn/138.11.2060.
28. Coindet J.F. Nouvelles recherches sur les effets de l'iode et sur les precautions a suivre dans le traitement du goitre par ce nouveau remede. *Ann. Chim. Phys.* 1821. 16 (Ser. 2). 345-56.
29. Chatin A. Recherches sur l'iode des eaux douces) de la presence de ce corps dans les plantes et les animaux terrestres. In: *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences (Paris: Gauthier-Villars). Vol. 31. 1851. P. 280-3.*
30. Doyle L. Myxoedema: Some early reports and contributions by British authors, 1873-1898. *J. R. Soc. Med.* 1991. 84. 103-6. doi: 10.1177/014107689108400216.
31. Murray G.R. The life-history of the first case of myxoedema treated by thyroid extract. *Br. Med. J.* 1920. 3089. 359-60. doi: 10.1136/bmj.1.3089.359.
32. Beadles C.F. The treatment of myxedema and cretinism, being a review of the treatment of these diseases with the thyroid gland, with a table of 100 published cases. *J. Ment. Sci.* 1893. 39. 509-36. doi: 10.1192/bjp.39.167.509.
33. Baumann E. Ueber das normale vorkommen von jod im thierkorper. *Hoppe-Seyler's Z für Physiologische Chemie.* 1895. 21. 319-30. doi: 10.1515/bchm2.1896.21.4.3191.
34. Ahmed A.M., Ahmed N.H. History of disorders of thyroid dysfunction. *East Mediterr Health J.* 2005. 11. 459-69. doi: 10.26719/2005.11.3.459.
35. Kendall E.C. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid: Its chemical nature and physiologic activity. *J. Am. Med. Ass.* 1915. 64. 2042-3. doi: 10.1001/jama.1915.02570510018005.
36. Bramwell B. The thyroid treatment of myxoedema and sporadic cretinism, with notes of twenty-three cases of myxoedema and five cases of sporadic cretinism, treated by thyroid extract. *Edinburgh Hosp. Rep.* 1895. 3. 116-249.
37. Harington C.R., Barger G. Chemistry of thyroxine. III: Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem. J.* 1927. 21. 169-83. doi: 10.1042/bj0210169.
38. Chalmers J.R., Dickson G.T., Elks J., Hems B.A. The synthesis of thyroxine and related substances. Part V. A synthesis of l-thyroxine from l-tyrosine. *J. Chem. Soc.* 1949. 3424-38.
39. Mateo R.C.I., Hennessey J.V. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine.* 2019. 66. 10-7. doi: 10.1007/s12020-019-02006-8.
40. Braverman L.E., Ingbar S.H., Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in 42 athyretic human subjects. *J. Clin. Invest.* 1970. 49. 855-64. doi: 10.1172/JCI106304.
41. Steegborn C., Schweizer U. Structure and mechanism of iodothyronine deiodinases — what we know, what we don't know, and what would be nice to know. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2020. 128. 375-8. doi: 10.1055/a-1022-9916.
42. Tata J.R. Rosalind Pitt-rivers and the discovery of T3. *Trends Biochem. Sci.* 1990. 15. 282-4. doi: 10.1016/0968-0004(90)90055-g.
43. Spencer C.A. Assay of thyroid hormones and related substances. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279113/> (Accessed March 2020).
44. Kuy J.M. The evolution of thyroid function tests. *J. Endocrinol. Metab. Diabetes. S. Afr.* 2015. 20. 11-6. doi: 10.1080/16089677.2015.1056468.
45. Medicines and health regulatory authority. levothyroxine tablet products: a review of clinical & quality considerations. 2013. Available at: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con222566.pdf> (Accessed September 2018).
46. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, in: Commission nationale de pharmacovigilance. *compte rendu de la reunion du mardi.* 2012. Available at: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf (Accessed September 2012).
47. The united states pharmacopeial convention 2009 current USP monograph of levothyroxine sodium tablets (published in revision bulletin, official February 1, 2010). Available at: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/levothyroxine.Sodium%20Tablets.pdf (Accessed September 2010).
48. Gottwald-Hostalek U., Uhl W., Wolna P., Kahaly G.J. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. 33. 169-74. doi: 10.1186/s12902-019-0365-4.
49. Lipp H.P., Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. 35. 147-50. doi: 10.1159/000339444.
50. Clin. Calc. Drug. Stats. Database. Available at: <https://clin-calc.com/DrugStats/Default.aspx> (Accessed September 2022).
51. Hennessey J.V., Espaillet R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy. *Int. J. Clin. Pract.* 2018. 72. e13062. doi: 10.1080/03007995.2021.1984219.
52. Midgley J.E.M., Toft A.D., Larisch R., Dietrich J.W., Hoermann R. Time for a reassessment of the treatment of hypothyroidism. *B.M.C. Endocr. Disord.* 2019. 19. 37. doi: 10.1530/EC-20-0205.
53. Wiersinga W.M., Duntas L., Fadjev V., Nygaard B., Vanderpump M.P. 2012. E.T.A. Guidelines: The use of l-T4 + l-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2012. 1. 55-71. doi: 10.1159/000339444.
54. DiStefano J. 3rd, Jonklaas J. Predicting optimal combination LT4 + LT3 therapy for hypothyroidism based on residual thyroid function. *Front. Endocrinol.* 2019. 10. 746. doi: 10.3389/fendo.2019.00746.
55. Gottwald-Hostalek U., Kahaly G.J. Triiodothyronine alongside levothyroxine in the management of hypothyroidism? *Curr. Med. Res. Opin.* 2021. 37. 2099-106. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
56. Razvi S., Mrabeti S., Luster M. Managing symptoms in hypothyroid patients on adequate levothyroxine: a narrative review. *Endocr. Connect.* 2020. 9. R241-50. doi: 10.1210/jc.2003-031641.
57. Bianco A.C. Cracking the code for thyroid hormone signaling. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2013. 124. 26-35.
58. Peeters R.P., Visser T.J. Metabolism of thyroid hormone. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/> (Accessed February 2020).
59. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 167. 609-18. doi: 10.1210/jc.2003-031641.
60. Hansen P.S., Brix T.H., Sorensen T.I., Kyvik K.O., Hegedus L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid

axis: a study of healthy Danish twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89. 1181-87. doi: 10.1210/jc.2003-031641.

61. Fitzgerald S.P., Falhammar H. Redefinition of successful treatment of patients with hypothyroidism. Is TSH the best biomarker of euthyroidism? *Front. Endocrinol.* 2022. 13. 920854. doi: 10.1136/bmj.12006.

62. Bekkering G., Agoritsas T., Lytvyn L., Heen A.F., Feller M., Moutzouri E. et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019. 365. l2006. doi: 10.1016/S0021-9258(18)87324-0.

63. Calsolaro V., Niccolai F., Pasqualetti G., Calabrese A.M., Polini A., Okoye C. et al. Overt and subclinical hypothyroidism in the elderly: When to treat? *Front. Endocrinol.* 2019. 10. 177. doi: 10.1055/a-1022-9916.

Отримано/Received 15.07.2023

Рецензовано/Revised 02.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.08.2023

UA-EUTH-PUB-082023-068 ■

G.J. Kahaly¹, U. Gottwald-Hostalek²

¹ Department of Medicine I, Johannes Gutenberg University (JGU) Medical Center, Mainz, Germany

² Research and Development, Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Germany

Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: A historical perspective

Abstract. The thyroid operates within a complex system of homeostatic regulation, where the level of thyrotropin (TSH) influences the rate of secretion of the principal thyroid hormones, thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). The devastating consequences of untreated thyroid dysfunction have been evident for centuries. Indeed, sources from antiquity described goitre and cretinism, two of the clinical sequelae of untreated overt thyroid disease. It was not until the first part of the 19th century that goitre and cretinism were first associated with iodine status; however, the endocrine function of the thyroid was not clearly identified until the early part of the 20th century. Three principal innovations in the 20th century supported the use of levothyroxine (LT4) replacement therapy for the management of hypothyroidism: a practical technique for the

synthesis of LT4 suitable to support pharmaceutical use (late 1940s), the discovery that LT4 is converted to the active thyroid hormone, T3, in the peripheral tissues (1970), and the development of robust and sensitive assay methodology for measuring thyroid hormones in the blood (1960 onwards). Synthetic LT4, titrated to bring the level of TSH within a predefined “normal” reference range, is now established as the mainstay of treatment for hypothyroidism, and provides adequate restoration of thyroid hormone function for most people with this condition. Future research will explore further the nuances of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, and the place, if any, for T3 within the management of thyroid dysfunction.

Keywords: levothyroxine; thyroxine; hypothyroidism; thyroid gland; history of medicine

Розлади адаптації, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2-го типу: погляд кардіолога (огляд літератури)

Резюме. В огляді вітчизняних та закордонних джерел літератури з наукометричної бази PubMed розглядається питання щодо ролі стресового фактора та розладів адаптації серед хворих групи дуже високого ризику, а саме при артеріальній гіпертензії на тлі цукрового діабету 2-го типу. Авторами наводяться дані щодо класифікації, термінології розладів адаптації серед даної категорії пацієнтів, в історичному аспекті розглядається внесок фактора стресу та активації нейрогуморальних систем у їх формування. Особливо розглядається питання про роль таких розладів адаптації, як тривога, депресія, порушення сну, жорстока поведінка в сім'ї, на роботі, щодо негативного перебігу та прогресування цих небезпечних захворювань. Наводяться дані щодо низки факторів ризику, які не модифікуються і модифікуються, а саме генетичних, гемодинамічних, нейрогуморальних, гормональних та кардіометаболічних особливостей пацієнтів, поширеності, захворюваності та смертності від ускладнень артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2-го типу за наявності розладів адаптації, надається стисла характеристика діагностичним та профілактичним підходами до корекції розладів адаптації серед пацієнтів дуже високого ризику з позиції кардіолога.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; стрес; розлади адаптації; тривога; депресія

Актуальність проблеми

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найбільш поширених серцево-судинних захворювань (ССЗ) і водночас найвагоміший фактор ризику цілої низки серцево-судинних (СС), цереброваскулярних (ЦВ) та ниркових ускладнень. АГ і асоційовані з нею захворювання, як-от цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу), абдомінальне ожиріння та інші компоненти метаболічного синдрому (МС), вже досягли рівнів епідемій у розвинених країнах, роблять найбільш суттєвий внесок в інвалідизацію, СС і загальну смертність населення [1–3].

Результати переважної більшості досліджень свідчать про значний негативний вплив надмірного (дистрес) або хронічного стресу на таких пацієнтів. У низці публікацій доведено, що стрес є одним із потужних факторів ризику розвитку ССЗ та інших хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ). Стрес взагалі значно підвищує ризик розвитку та прогресування як АГ, так

і ЦД 2-го типу, а також атеросклерозу, дисліпідемії та ішемічної хвороби серця (ІХС) [4, 5]. На жаль в Україні з 24 лютого 2022 року і дотепер триває повномасштабна війна. За часів воєнних дій та збройних конфліктів пильну увагу привертає посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який є найбільш тяжким і довготривалим проявом хронічного стресу. Водночас причинно-наслідкові зв'язки стресу та провідних НІЗ у воєнний час вивчені недостатньо [6–8].

Розлади адаптації як фактори загальнотерапевтичної патології

Важливим аспектом цієї проблеми є питання розладів адаптації (РА) у хворих терапевтичного профілю. РА (adjustment disorders, disorders of adaptation) є досить поширеними та виявляються приблизно у 5–20 % випадків під час амбулаторних візитів до лікаря. РА та реакції на стрес (stress-related disorders) виділені в окрему рубрику у зв'язку з тим, що емоційний стрес відіграє

провідну роль у їх патогенезі, призводячи до певних порушень психічної діяльності і низки соматичних проявів [9, 10]. Факторами ризику щодо РА насамперед вважаються такі захворювання, які кодуються відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) як: гостра реакція на стрес (ГСР) (F43.0) та згадуваний вище ПТСР (F43.1) [11]. Суттєву роль в їх виникненні відіграє стать і низька стресова стійкість пацієнтів [12, 13]. Це розлади, які мають базові тривожно-депресивні симптоми: нав'язливі спогади про травматичну подію; кошмари; інтенсивні психологічні страждання, соматичні та вегетативні реакції. Основна відмінність між ГСР і ПТСР за DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) — це тривалість часового проміжку, що минув з моменту травматичної події. При цьому переважна більшість таких пацієнтів, крім психоневрологічного компонента, мали також коморбідну низку НІЗ та «хвороб цивілізації» [13].

Симптоматика та класифікація розладів адаптації

РА — це стани суб'єктивного дистресу, що виникають у період адаптації до стресових подій і значних змін життєвого укладу, заважаючи продуктивності соціального функціонування. РА розглядаються як дезадаптивна реакція на певний поодинокий чи комплексний психосоціальний стресор (розлучення, міграція, жорстоке поводження в сім'ї, вимушене переселення, інвалідизація, соціально-економічні проблеми, конфлікти вдома чи на роботі), що зазвичай виникає впродовж місяця після стресу [14, 15]. Причиною розвитку дезадаптації вважають стреси не критичного для особистості рівня. Характерне занурення у стрес або його наслідки, занепокоєння, періодичні та тривожні думки про стресор, постійні роздуми про його наслідки, неспроможність адаптуватися. Все це спричиняє значні порушення в особистій, сімейній, соціальній, освітній, професійній сферах соціального функціонування пацієнта. При цьому всі ці симптоми не мають достатньої специфічності і зазвичай редукуються протягом 6 місяців за умови, що стресор не зберігається упродовж тривалішого часу. Як самостійне явище РА уперше почали розглядати відносно недавно, у третьому виданні Діагностичної та статистичної настанови з психічних розладів (DSM-III), яка побачила світ 1980 року. До саме РА за МКХ-10 (F43.2) відносять такі стани: *Короткочасна депресивна реакція (F43.20)*. *Пролонгована депресивна реакція (F43.21)*. *Змішана тривожна і депресивна реакція (F43.22)*. *З переважанням емоційних порушень (F43.23)*. *З переважанням порушень поведінки (F43.24)*. *Змішаний розлад емоцій і поведінки (F43.25)*. Хоча всі ці РА відносять до царини психотерапевтів та психоневрологів, водночас ця група осіб є переважно пацієнтами лікарів загальної практики [10, 13].

У хворих терапевтичного профілю найбільш несприятливим слід вважати поєднання та/або приєднання так званих «хвороб цивілізації» — АГ, ожиріння, ЦД 2-го типу до різноманітних реакцій на стрес або РА, що знаходить відображення у численних закордонних публікаціях [16–22]. Значну увагу цьому питанню при-

діляли і відомі українські терапевти, ендокринологи та кардіологи [23–25]. При цьому зв'язки, первинність або вторинність внеску кожного з вищенаведених компонентів діагнозу у поширеність, захворюваність, інвалідність та смертність від коморбідної патології залишаються вивченими вкрай недостатньо. Мало досліджена ініціююча роль РА щодо виникнення і прогресування АГ та ЦД 2-го типу, не до кінця встановлена прогностична значущість тривалого існування РА у цієї категорії хворих, особливо за умов воєнного часу.

З метою висвітлення поставленої у назві огляду проблеми нами був здійснений пошук та аналіз вітчизняних та закордонних літературних джерел, переважно в наукометричній базі PubMed, щодо впливу РА на прогресування АГ, ЦД 2-го типу, особливо за умов їх поєднаного перебігу.

Тривожно-депресивні розлади за умов артеріальної гіпертензії та цукрового діабету

Ці прояви є найбільш часто діагностованими психічними розладами, які щороку вражають мільйони людей, порушують кожен аспект їх повсякденного життя. Вони характеризуються афективними, когнітивними, психомоторними та нейровегетативними симптомами. Крім того, пов'язаний з роботою або життєвими факторами, певними професіями з проявами емоційного вигорання, стрес вважається важливим фактором ризику АГ, ЦД 2-го типу і провідних НІЗ.

Метаболічні фактори ризику РА

М. Kivimäki та співавт. вивчали питання ролі життєвого стресу щодо метаболічно-асоційованих розладів [26]. Експериментальні дослідження на гризунах демонструють, що стрес може впливати на особливості проявів метаболічної дисфункції, зокрема резистентність до інсуліну, гомеостаз глюкози та ліпідів, на геронтологічні процеси, як-от старіння клітин та скорочення довжини теломер. У дослідженнях на людях стресори вдома, на робочому місці пов'язані з прискореним старінням, метаболічними та імунними змінами як прямо, так і опосередковано через поведінкові ризики. Імовірність розвитку клінічних станів, як-от ЦД 2-го типу, підвищується в осіб з несприятливим досвідом дитинства або тривалим сильним стресом на роботі чи в особистому житті. Таким чином, стрес може суттєво погіршити прогноз при метаболічно-асоційованих захворюваннях.

Q. Foguet-Vogeu та співавт. розглядали асоціації між психосоціальним стресом, високим кров'яним тиском і загальним **серцево-судинним ризиком** [27]. Цей огляд спрямований на визначення психосоціальних факторів, що впливають як на АГ, так і на загальний серцево-судинний ризик (ССР). За даними авторів, психосоціальний стрес більше ніж удвічі підвищує ризик АГ, найбільш пов'язаними з ним факторами є ПТСР, тривога та стрес на роботі. Факторами, які найбільше пов'язані з підвищенням ССР, були неформальний догляд, нижчий соціально-економічний статус, серйозні психічні розлади, несприятливий сімейний стан.

Генетичні фактори при РА

Н. Song та співавт. вивчали розлади, що пов'язані зі стресом, і ризик ССЗ у популяційному контрольованому дослідженні [28]. Метою дослідження стало оцінити зв'язок між розладами, пов'язаними зі стресом, і подальшим ризиком ССЗ у рамках популяційного контрольованого когортного дослідження братів і сестер з населення Швеції. Учасниками стали 136 637 пацієнтів у Шведському національному реєстрі пацієнтів із ПТСР, РА та іншими стресовими проявами, 171 314 неуражених стресом рідних братів і сестер цих пацієнтів. 1 366 370 обстежених відповідали неекспонованим особам із загальної популяції. Результатом була первинна діагностика ССЗ (ІХС, ЦВ хвороби, емболія/тромбоз, АГ, СН, аритмія/порушення провідності та летальна СС хвороба). Коефіцієнти ризику для ССЗ були отримані з моделей Кокса після контролю за іншими факторами. Протягом 27 років спостереження у порівняннях між братами та сестрами коефіцієнт ризику для будь-якого СС захворювання становив 1,64 (95% ДІ 1,45–1,84), при цьому найвищий коефіцієнт ризику спостерігався для СН — 6,95 (95% ДІ 1,88–25,68). Розлади, пов'язані зі стресом, були сильніше пов'язані з раннім початком СС захворювань (для віку < 50 років коефіцієнт ризику 1,40 (95% ДІ 1,32–1,49)), ніж пізнім (для віку \geq 50 коефіцієнт ризику 1,24 (95% ДІ 1,18–1,30); $p = 0,002$). Автори констатують, що розлади, які пов'язані із стресом, міцно корелюють з кількома типами провідних СС захворювань, незалежно від сімейного походження, історії соматичних та/або психіатричних захворювань і супутньої патології.

Гормональні, професійні та гемодинамічні тригери за умов РА

Незважаючи на значну поширеність депресії та АГ, зв'язку між цими захворюваннями приділяється мало уваги. Існує багато доказів того, що гіперреактивність симпатичної нервової системи та генетичні впливи є основними механізмами взаємозв'язку між депресією та АГ. Цьому питанню присвячена робота A.Z. Scalco та співавт. [29]. У статті розглядаються епідеміологічні, патофізіологічні та прогностичні аспекти цієї асоціації, а також її значення для адекватного лікування. Автори знайшли описи підвищеної поширеності АГ у пацієнтів з депресією, збільшення поширеності депресії у пацієнтів з АГ, зв'язок між депресивною симптоматикою, гіпотензією та зміною циркадних коливань АТ у пацієнтів з депресією, що лікується. Таким чином, депресія може негативно позначитися на перебігу АГ, а застосування антидепресантів може перешкоджати контролю АТ у пацієнтів.

Відомо, що хворі на АГ виявляють більшу реактивність на спричинену стресом подію за рахунок активації провідних нейромодуляторних систем, а саме симпатoadреналової (САС) та ренін-ангіотензинової. При цьому мало відомо, чи поширюється при АГ ця гіперреактивність на гормон надниркових залоз альдостерон (Ал). Тому A. Gideon та співавт. займалися питанням гіперреактивності альдостерону щодо індукції гострого психосоціального стресу у чоловіків з есенціальною гіпертензією [30]. Автори досліджували реактивність Ал плазми до індукції гострого психосоціального стресу у чоловіків

з АГ та осіб з нормотензією. 21 чоловік з АГ та 25 пацієнтів з нормальним АТ пройшли стандартизований соціальний стрес-тест Трієра (TSST). Рівень Ал в плазмі до та протягом 1 години після припинення TSST оцінювали неодноразово. Гострий психосоціальний стрес спричинив значно більше підвищення рівнів Ал в осіб з АГ порівняно з нормотензивними пацієнтами ($p = 0,008$). Отримані результати свідчать про спричинену стресом гіперреактивність не тільки САС, а й Ал за умов АГ.

Н. Муссі та співавт. визначали фактори, що пов'язані зі стресом, та артеріальний тиск у молоді [31]. Метою цього дослідження було визначити вплив тривоги та стресу, пов'язаного з навчанням, на розвиток АГ серед *студентів медичних професій* та можливі пов'язані з цим наслідки ранніх СС захворювань. Зважаючи на це, автори вважають, що медичні університети повинні сприяти превентивним стратегіям, запровадити консультації лікарів з питань праці, промислових психологів, дії яких спрямовані на оцінку задоволеності студентів своєю професією та зміцнення їх здоров'я. Аналогічні дані щодо вразливості медичних працівників отримані в дослідженнях і українських авторів [32, 33].

У США, як і в Україні, АГ вражає кожного третього дорослого, а тривожні розлади є найбільш часто діагностованими психічними проблемами. Як АГ, так і тривога були достатньо широко досліджені, проте повного розуміння зв'язків між тривогою та АГ встановлено не було. J.V. Byrd та R.D. Brook привернули увагу до феномену наявності тривоги в «еру гіпертензії» [34]. В огляді автори обговорюють спектр тривожних розладів та розглядають вплив на АТ кількох «реальних» стресорів, як-от стихійні лиха. Дослідники не тільки оцінюють вплив на АТ різних підходів до лікування тривоги, але й втілюють нещодавні рекомендації Американської кардіологічної асоціації щодо медитації та інших методів релаксації в лікуванні АГ і тривоги.

Доведено, що *гемодинамічно несприятлива* АГ без адекватного зниження АТ вночі (добовий профіль *non-dipper*) пов'язана з вищою смертністю від СС захворювань. Водночас дослідження показали, що депресія та тривога були незалежними факторами ризику прогресування АГ. M. Sunbul та співавт. дійшли висновку щодо наявності депресії та тривоги залежно від профілів АТ у пацієнтів з АГ [35]. Метою цього дослідження було оцінити показники тривожності та депресії у пацієнтів із різними типами добового профілю АТ. Вибірку дослідження становили 153 хворі на АГ. Всім хворим проводили 24-годинний добовий моніторинг АТ (ДМАТ). Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від їх ДМАТ-статусу. Також автори оцінювали результати госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale) між групами. 78 пацієнтів (з них 38 чоловіків) мали профіль *dipper*, тоді як 75 пацієнтів (з них 27 чоловіків) мали *non-dipper* гіпертензію ($p = 0,141$, $r = 0,072$ відповідно). Клінічні характеристики хворих були подібними для обох груп. Пацієнти з *non-dipper* профілем мали значно вищі показники депресії та тривоги порівняно з пацієнтами з *dipper* гіпертензією. Показники *dipper* і *non-dipper* суттєво корелювали з тривогою ($p = 0,025$, $r = 0,181$) і показником за шкалою

депресії ($p = 0,001$, $r = 0,255$). В однофакторному аналізі статусу куріння, вживання алкоголю, наявності ЦД 2-го типу, гіперліпідемії показник шкали тривоги > 8 і бал за шкалою депресії > 7 були предикторами non-dipper статусу порівняно з dipper. При багатфакторному логістичному регресійному аналізі показник депресії > 7 був незалежним предиктором статусу non-dipper (OR 2,74, 1,41–5,37). Шкальна оцінка депресії 7 або вище балів передбачала non-dipper статус з чутливістю 62,7 % і специфічністю 62,8 %. Таким чином, пацієнти, які є non-dipper, мають значно вищі показники тривоги та депресії порівняно з dipper пацієнтами. Оцінка за шкалою тривоги та депресії у пацієнтів з АГ може допомогти виявити групу non-dipper та скоригувати як їх антигіпертензивне, так і антипсихотичне лікування.

С. Souama та співавт. у метааналізі понад 200 000 учасників навели дані щодо появи депресії і **кардіометаболічних захворювань** після жорстокого поводження в дитинстві (ЖПД) [36]. Насильство у сім'ї або жорстоке поводження в дитинстві також пов'язане з депресією та кардіометаболічними захворюваннями (КМетЗ) у дорослому віці. Проведений авторами аналіз досліджував зв'язок ЖПД з депресією, КМетЗ та їх супутніми захворюваннями в дорослому віці. Дослідники провели метааналіз індивідуальних даних учасників 13 міжнародних обсерваційних досліджень ($n = 217\,929$). ЖПД включало повідомлення про фізичне, емоційне та/або сексуальне насильство до 18 років. Наявність депресії встановлювалась за допомогою клінічних інтерв'ю або валідованих шкал, а наявність КМетЗ — за допомогою діагнозів, які повідомляли пацієнти. У включених в дослідження оцінювали соціально-демографічні зв'язки ЖПД із депресією, КМетЗ та супутніми захворюваннями методами біноміальної та багатоміальної логістичної регресії. Дослідники додатково коригували фактори способу життя (статус куріння, споживання алкоголю та фізичну активність). ЖПД було пов'язане з прогресивно вищими шансами КМетЗ без депресії (OR [95% ДІ] = 1,27 [1,18; 1,37]), депресії без КМетЗ (OR [95% ДІ] = 2,68 [2,39; 3,00]), а також коморбідністю між обома захворюваннями (OR [95% ДІ] = 3,04 [2,51; 3,68]) у дорослому віці. *Post hoc* аналізи показали, що зв'язок із супутньою патологією був сильнішим, ніж із будь-яким захворюванням окремо, а зв'язок із депресією був сильнішим, ніж із КМетЗ. Асоціації залишалися значущими після додаткового коригування факторів способу життя та були присутні як у чоловіків, так і у жінок. Цей метааналіз показав, що дорослі, які зазнали ЖПД, частіше страждають від депресії та КМетЗ, ніж їхні однолітки, які не піддавалися насильству.

Незважаючи на прогрес медицини та профілактичних стратегій, менше ніж у 1 з 5 людей з АГ адекватно контролюється АТ. Частково це може бути пов'язано з дефектами у повному з'ясуванні етіології АГ. **Генетичний фон** та звичайні фактори ризику способу життя, як от недостатність фізичних вправ, нездорове харчування, надмірне споживання солі та вживання алкоголю, не повністю пояснюють патогенез АГ. Таким чином, необхідно переглянути інші модифіковані фактори ризику, яким не приділено належної уваги, насамперед це

стосується психосоціального стресу. Тому К. Магваха присвятив свою роботу вивченню ролі **психосоціальних стресорів** за умов АГ [37]. У цій статті досліджуються докази зв'язку психосоціальних стресових факторів із АГ. Надійні докази підтверджують роль хронічного стресового середовища на роботі чи в шлюбі, низького соціально-економічного статусу, відсутності соціальної підтримки, депресії, тривоги, ПТСР, психологічної травми в дитинстві та расової дискримінації у розвитку або прогресуванні АГ. Крім того, дослідниками пояснюються потенційні патофізіологічні механізми, які зв'язують психосоціальний стрес із АГ, щоб створити основу для подальших досліджень.

С. Stefanaki та співавт. [38] пов'язали хронічний стрес з порушеннями антропометричних показників, а саме **будови складових тіла**. Дослідники також наводили наслідки цього феномену для здоров'я та виникнення хвороб. Автори констатують, що низка досліджень показала, що склад тіла є ключовим проявом стосовно подальшого здоров'я та хвороб. Жирова тканина (ЖТ) є складним, важливим і високоактивним метаболічним і ендокринним органом, який реагує на аферентні сигнали від традиційних гормональних систем і центральної нервової системи, експресує і виділяє фактори з важливими ендокринними, метаболічними та імунними функціями. Маса скелетних м'язів також є важливим прогностичним показником здоров'я в дорослому житті, тоді як серйозна втрата цієї маси пов'язана зі слабкістю в літньому віці. Також скелетні м'язи є важливим ендокринним органом, який виділяє фактори автокринної, паракринної або ендокринної спрямованості, які пов'язані із запальними процесами низької інтенсивності. Кістка також є системним ендокринним регулятором, який відіграє ключову роль у здоров'ї та хворобах. Нарешті, належна гідратація у людей нехтується як фактор здоров'я, особливо у дорослих. Хронічний стрес і гіперсекреція гормонів стресу окремо або на тлі різних розладів, як-от тривога, депресія, ожиріння, МС, аутоімунні стани, ЦД 2-го типу, як правило, пов'язані з психологічними та соматичними проявами, такими як збільшення маси ЖТ, остеосаркопенія/слабкість, клітинна дегідратація та хронічне системне запалення. Цей огляд має на меті надати нове розуміння нещодавно розробленої концепції остеосаркопенічного ожиріння, пов'язаного зі стресом, та його профілактики серед осіб з компонентами МС. Питання щодо коморбідності ожиріння, депресії, ранніх порушень вуглеводного обміну та хронічних НІЗ серед австралійської популяції розглядають автори наступної публікації [39].

Давно встановлено, що стрес має значний та несприятливий вплив на численні **гормональні функції**. К. Sharma та співавт. [40] підкреслюють, що стійка гіперглікемія в осіб з ЦД може бути викликана стресом. Вивільнення катехоламінів і підвищення концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові, викликане психологічним стресом, підвищує потребу в інсуліні та викликає інсулінорезистентність (ІР). Рівень цукру в крові може підвищуватися через вивільнення гормонів у відповідь на стрес. Хоча це явище має спочатку адаптивне значення для здорового пацієнта, у довгостроковій пер-

спективі це може спричинити ІР та призвести до ЦД. Крім того, ЦД *per se* також може спричиняти аномалії регуляції та викиду гормонів стресу.

S. Liu та співавт. займались проблемою ЦД 2-го типу з раннім початком та наявності у пацієнтів розладів настрою, тривоги та стресу у когортному дослідженні [41]. Автори ставили за мету оцінити зв'язок і сімейну коагрегацію між ЦД 2-го типу з його раннім початком (у віці до 45 років) і розладами настрою, тривогою та стресом, а також оцінити внесок *генетичних факторів* і факторів навколишнього середовища в їх появу. Це популяційне когортне дослідження включало осіб, які народилися у Швеції протягом 1968–1998 років. У обстежуваних були визначені пари рідних, зведених і двоюрідних братів і сестер. Інформацію про ранній початок ЦД 2-го типу та зміни настрою, тривоги та розлади, пов'язані зі стресом, було отримано з Національного реєстру пацієнтів. Із загальної кількості 3 061 192 особи у 7896 (0,3 %) був діагностований ЦД 2-го типу з раннім початком. Ці особи мали вищий ризик будь-якого психоневрологічного діагнозу (OR 3,62, 95% ДІ 3,44–3,80), тривожності (OR 3,76, 95% ДІ 3,54–3,99) та розладів, що пов'язані зі стресом (OR 3,35, 95% ДІ 3,11–3,61). Рідні осіб з раннім початком ЦД 2-го типу також мали вищі загальні ризики досліджуваних психічних розладів (ORs 1,03–1,57). Ці асоціації в основному пояснюються генетичними факторами (51–78 %), а решта асоціюється з факторами навколишнього середовища. Висновки авторів підкреслюють внесок настрою, тривоги та стресу у виникнення ЦД 2-го типу на ранній стадії, акцентують увагу на тому, що в майбутньому дослідники повинні прагнути виявити спільні фактори ризику та зрештою вдосконалити стратегії профілактики та втручання за умов ЦД 2-го типу, який пов'язаний із стресом.

Поточний огляд L.D. Gulley та співавт. [42] підсумовує наявні знання щодо *поширеності депресії* при ЦД 2-го типу у молодому віці та той факт, що депресія може впливати на глікемічний контроль через пов'язані зі стресом поведінкові та фізіологічні механізми. У поточному огляді також обговорюються дослідження щодо втручання в депресію при ЦД 2-го типу у дорослих, оскільки таких досліджень щодо ЦД 2-го типу у молодому віці майже немає, надаються рекомендації щодо клінічних інтервенцій. Поширеність підвищених симптомів депресії при ЦД 2-го типу серед молоді становить приблизно 20 %. Депресія також може негативно впливати на глікемічний контроль через неадекватне дотримання режиму приймання ліків, невпорядковане харчування, брак фізичної активності. При ЦД 2-го типу у дорослому віці поведінкові втручання, які засновані на доказах, продемонстрували позитивний вплив як на депресію, так і на контроль глікемії. Потрібні подальші дослідження, щоб охарактеризувати *епідеміологію депресії* при ЦД 2-го типу у молодому віці та перевірити ефективність втручання для нівелювання депресії, поліпшення глікемічного контролю та здоров'я в цій конкретній популяції, констатують автори.

Депресія також була пов'язана з надмірною смертністю в осіб з ЦД 2-го типу, при цьому залишається незрозумілим, що зумовлює цей сумний зв'язок. С. Rohde та співавт. займались вивченням факторів ризику, які пов'язані

зани зі смертністю, серед осіб із ЦД 2-го типу та депресією у двох когортах пацієнтів [43]. Автори ретельно перевірили, чи залежить ця асоціація від нездорового способу життя та супутніх захворювань. Дослідники спостерігали за набраною ними когортою датчан з ЦД 2-го типу (n = 8175) з детально залученою клінічною інформацією та за загально-популяційною когортою датчан з ЦД 2-го типу, визначеним за HbA1c (n = 87 500). Антидепресанти використовували до початку ЦД 2-го типу для лікування попередньої депресії. В обох когортах, використовуючи модель пропорційних ризиків Кокса, дослідники спочатку оцінили зв'язок між депресією та 5-річною смертністю від ЦД 2-го типу. Отримані дані визначили коефіцієнти смертності (mortality rate ratio, MRR) з поправкою на стать і вік. Також автори перевірили, як подальше коригування маркерів нездорового способу життя (куріння, зниження фізичної активності, ожиріння, зловживання алкоголем і сімейний стан), супутня медична патологія вплинули на отриману асоціацію. Наявна депресія була пов'язана з майже 50% підвищенням рівня смертності від усіх причин із поправкою на вік і стать як у залучених клінічно (5-річний MRR 1,46; 95% ДІ 1,12–1,90), так і в реєстрі когорти ЦД 2-го типу (5-річний MRR 1,51; 95% ДІ 1,45–1,57). Надмірна смертність, начебто пов'язана з депресією, майже зникла, коли дані були скориговані з урахуванням нездорового способу життя та медичної супутньої патології як у клінічно залученій групі (MRR 1,05; 95% ДІ 0,72–1,52), так і в реєстровій когорти ЦД 2-го типу (MRR 1,14, 95% ДІ 1,09–1,19). Таким чином, значна частка надмірної смертності, пов'язаної з попередньою депресією при ЦД 2-го типу, пояснюється нездоровим способом життя та супутніми захворюваннями, що супроводжують депресію, резюмують автори.

У діагностичному плані щодо взаємозв'язків РА з провідною терапевтичною патологією привернули увагу публікації про внесок кишкової мікробіоти (КМ) у формування цих станів та підходи до оцінки ризику виникнення депресії за допомогою номограм серед цієї категорії хворих. Так, N.C. Wiley аналізує питання вироблення психоактивних метаболітів кишковими бактеріями за умов терапевтичних захворювань [44]. Автори констатують що КМ відіграє життєво важливу роль у багатьох аспектах людської фізіології, включаючи функції, пов'язані з метаболізмом, імунною системою, поведінкою, структурою та функціями мозку. Крім того, тепер стає все більш очевидним, що зміни в КМ або її різноманітності причетні до низки хворобливих станів, зокрема тривоги, депресії, ожиріння та ЦД 2-го типу. Таким чином, терапевтичне націлювання на КМ може бути корисним у лікуванні як розладів, пов'язаних зі стресом, так і метаболічно-асоційованих захворювань. Важливим фактором, за допомогою якого КМ може впливати на весь кишечник — мозок, є мікробне вироблення психоактивних метаболітів. КМ виробляє метаболіти, які можуть впливати на здоров'я хазяїна, як-от коротколанцюгові жирні кислоти, кон'югована лінолева кислота, протимікробні речовини, екзополісахариди та вітаміни. Крім того, молекули із нейроактивними функціями, включно із серотоніном, гамма-аміномасляною кислотою, катехоламінами та ацетилхоліном, були виділені з бактерій

у кишкового людини. Огляд має на меті вивчити психоактивні метаболіти, які виробляються КМ, особливо ті, що мають відношення до розладів, пов'язаних зі стресом. Авторами розглядаються методи скринінгу щодо вироблення психоактивних метаболітів, проблеми та обмеження цього дослідження, обговорюються наслідки вироблення КМ метаболітів стосовно нервово-психічних розладів, як-от депресія, тривога та стрес, розладів поведінки за умов терапевтичної патології.

Wang Y. та співавт. займалися *розробкою номограми* для прогнозування ризику депресії для дорослих, хворих на АГ, у США на основі реєстру Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES) 2007–2018 [45]. Мета цього дослідження полягала у створенні та оцінці номограми для прогнозування ймовірності того, що пацієнти з АГ можуть відчувати депресію. Для цього дослідження з бази даних NHANES було відібрано 13 293 особи з АГ віком понад 20 років. Для того щоб знайти незалежні предиктори, при наборі матеріалу була використана однофакторна та багатфакторна логістична регресія. З використанням інформації з перевірки гіпотези згодом було створено номограму та її перевірено. Ефективність номограми оцінювали за допомогою калібрувальної та ROC-кривих (*receiver operating characteristic*), а також комбінуючи одновимірний і багатфакторний логістичний регресійний аналіз. Результати показали, що вік, стать, раса, шлюб, рівень освіти, час сну в робочі дні, співвідношення бідності та доходу, куріння, вживання алкоголю, час, проведений сидячи, і наявність СН були факторами ризику для пацієнтів з АГ, які страждають на депресію та були включені в модель номограми. Аналіз ROC-кривих показав, що AUC (*area under ROC curve*, площа під ROC-кривою) стандартного набору становила 0,757 (0,797–0,586), з чутливістю 0,586; AUC тестового набору становила 0,724 (0,712–0,626), з чутливістю 0,626, що відповідало доброму результату. Аналіз ROC додатково підтверджує цінність номограми для клінічного застосування. Таким чином, дослідження авторів пропонує номограму, яка може допомогти передбачити ймовірність депресії у пацієнтів з АГ серед цивільного населення США та допомогти у виборі найбільш ефективного лікування.

Також важливим для даної категорії терапевтичних пацієнтів є оцінка вираженості *проявів стресу та РА за допомогою спеціальних анкет* та шкал, як-от HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), DASS-21 (The Depression, Anxiety and Stress Scale), GAD-7 (General Anxiety Disorder-7), MMSE (Mini Mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment) та ін. [35, 36].

Питання терапевтичної корекції РА у хворих на АГ та ЦД 2-го типу не є завданням цього огляду. Стисло відзначимо, що згідно із сучасними рекомендаціями з метою корекції проявів ПТСП та РА в осіб з АГ та ЦД 2-го типу, крім загальноприйнятої антигіпертензивної, гіполіпідемічної та антидіабетичної терапії, слід використовувати антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, методи психотерапії та релаксації [46]. У роботі вищезгаданого R.D. Brook надаються альтернативні підходи до зниження АТ та розглядається їх ефективність згідно з науковою заявою Американської асоціа-

ції серця [47]. Доведено, що багато антигіпертензивних препаратів та зміни способу життя знижують АТ, констатують дослідники. Однак ці дієтичні та немедикаментозні методи лікування, які разом називаються альтернативними підходами, загалом пройшли менше суворих випробувань. Наукова заява Американської асоціації серця має на меті узагальнити ефективність кількох альтернативних підходів щодо зниження АТ та надати клас рекомендацій щодо їх застосування в клінічній практиці на основі наявного рівня доказів. Серед поведінкової терапії це трансцендентальна медитація (клас ІІВ, рівень доказовості В); інші техніки медитації (клас ІІІ, рівень доказовості С), йога (клас ІІІ, рівень доказовості С), інші методи релаксаційної терапії (клас ІІІ, рівень доказовості В), підходи біологічного зворотного зв'язку (клас ІІВ, рівень доказовості В) загалом мали скромні докази, що демонструють їх ефективність. Серед неінвазивних процедур керовані пристрої дихання (клас ІІА, рівень доказовості В) мали більшу підтримку, ніж акупунктура (клас ІІІ, рівень доказовості В). Схеми, засновані на фізичних вправах, зокрема аеробні (клас І, рівень доказовості А), динамічний опір (клас ІІА, рівень доказовості В) та ізометричне захоплення рук (клас ІІВ, рівень доказовості С), мали відносно сильніші докази. Група авторів дійшла консенсусу щодо того, що для всіх осіб із рівнем АТ > 135/85 мм рт.ст. надається запропонований алгоритм ведення, а також рекомендації відносно пріоритетності використання окремих підходів у клінічній практиці на основі рівня їх доказовості щодо зниження АТ, співвідношення ризику та користі, потенційних додаткових переваг для здоров'я та практичності в реальному житті. Ці методи з успіхом також можуть використовуватись і в осіб з АГ, ЦД 2-го типу та РА.

Підсумовуючи наведене, відзначимо, що у наш складний час хворим на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу, крім звичайних клініко-патогенетичних проявів, притаманні як відповідь на численні стресорні події й різноманітні розлади адаптації насамперед тривога і депресія. Розлади адаптації та інші стресобумовлені події з метою адекватної діагностики, лікування та профілактики потребують вивчення та контролю низки факторів ризику, що не модифікуються і модифікуються, а саме генетичних, гемодинамічних, нейрогуморальних, гормональних та кардіометаболічних особливостей пацієнтів, проведення спеціального анкетування, навіть дослідження стану кишкової мікробіоти у зв'язку з несприятливим перебігом базових захворювань внутрішніх органів. Вищевказані патологічні стани повинні знаходитись у фокусі уваги не тільки психотерапевтів і психоневрологів, але й лікарів загальної практики — сімейної медицини та кардіологів, зважаючи на їх значну поширеність та суттєвий негативний вплив на коморбідну патологію.

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

Внесок авторів. Милославський Д.К. — систематизація літературних джерел та написання огляду; Коваль С.М. — загальне керівництво роботою, формування вступу та висновків.

Список літератури

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azzi M., Burnier M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. 39(33). 3021-3104. PMID: 30165516. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Cieza A., Causey K., Kamenov K., Hanson S.W., Chatterji S., Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021 Dec 19. 396(10267). 2006-2017. PMID: 33275908. PMCID: PMC7811204. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
3. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020. 41(2). 255-323. PMID: 31497854. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
4. Kohut A.O., Chaban O.S., Dolynskiy R.G., Sandal O.S., et al. The features of posttraumatic stress disorder development in patients with diabetes mellitus 2 type. *Wiad Lek.* 2022. 75(8 pt 1). 1903-1907. PMID: 36089877. DOI: 10.36740/WLek202208115.
5. Lemche A.V., Chaban O.S., Lemche E.J. Depression contributing to dyslipidemic cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Endocrinol. Invest.* 2017 May. 40(5). 539-546. DOI: 10.1007/s40618-016-0601-y.
6. Vasilenko S.V. Neutralization of negative influence of battle and operative stress on personnel of military units (subdivisions) of armed forces of Ukraine. *Bulletin of the National University of Defense.* 2021. 6(64). 27-35. DOI: <https://doi.org/10.33099/2617-6858-2021-64-6-27-37> (Ukraine).
7. Khaustova O.O., Leshchuk I.V. Over a year of war and loss: rising from the ashes of grief to build a new life. *Ukrainian Medical Journal.* 2023. 1(153). 43-49. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.239914 (in Ukrainian).
8. Morgan M.A., Kelber M.S., Workman D.E., Beech E.H., et al. Adjustment disorders: A research gaps analysis. *Psychol. Serv.* 2022 May. 19(2). 283-293. PMID: 33507770. DOI: 10.1037/ser0000517.
9. Jäger M., Frasch K., Becker T. Adjustment disorders — nosological state and treatment options. *Psychiatr. Prax.* 2008 Jul. 35(5). 219-25. Review (in German). PMID: 18683285. DOI: 10.1055/s-2007-986289.
10. Strauss M., Pierer M., Schönknecht P. Adjustment disorders in internal medicine diseases. *Internist (Berl).* 2012 Nov. 53(11). 1271-2, 1274-5 (in German). PMID: 23052325. DOI: 10.1007/s00108-012-3066-x.
11. Sirenko Y., Radchenko G., Rekovets O. Stress and hypertension: C and H type of hypertension and causes of resistance. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(5). 251-264. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1183>.
12. Bajjani-Gebara J., Wilcox S.L., Williams J.W. Jr, Kosinski A.S., et al. Adjustment Disorders in U.S. Active Duty Military Women: A Scoping Review for the Years 2000 to 2018. *Womens Health Issues.* 2021. 31 Suppl 1. S33-S42. PMID: 34454702. DOI: 10.1016/j.whi.2020.12.003.
13. Khaustova O.O., Markova M.V., Driuchenko M.O., Burdeinyi A.O. Proactive psychological and psychiatric support of patients with chronic non-communicable diseases in a randomised trial: a Ukrainian experience. *Gen. Psychiatr.* 2022 Nov 25. 35(5). e100881. DOI: 10.1136/gpsych-2022-100881.
14. Prorok N., Tsarenko L., Boyko S. Adaptation, maladaptation, adaptation disorders: issues of terminology. *Hraal nauky. The grail of science.* 2021. 9. 373-381. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.22.10.2021.66> (in Ukrainian).
15. Samoilova O.V. Modern views on the problem of adaptation disorders (review of scientific literature). *Psychiatry, neurology and medical psychology.* *Psykhatriia, nevrolohiia ta medychna psykhologhiia.* 2018. 1. 32-37. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2018-9-04> (in Ukrainian).
16. Munakata M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertens Res.* 2018. 41(8). 553-569. PMID: 29808034. DOI: 10.1038/s41440-018-0053-1.
17. Peters R.M., El-Masri M., Cassidy-Bushrow A.E. Self-Reported Sensory Gating and Stress-Related Hypertension. *Nurs Res.* 2020. 69(5). 339-346. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000440.
18. Sara J.D.S., Toya T., Ahmad A., Clark M.M., et al. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clin. Proc.* 2022. 97(5). 951-990. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.02.004.
19. Djindjić N., Jovanović J., Djindjić B., Jovanović M., et al. Work stress related lipid disorders and arterial hypertension in professional drivers — a cross-sectional study. *Vojnosanit Pregl.* 2013. 70(6). 561-8. PMID: 23885522. DOI: 10.2298/vsp1306561d.
20. Pivac N., Vuic B., Sagud M., Nedic Erjavec G., Nikolic Perkovic M., Konjevod M. et al. PTSD, Immune System, and Inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2023. 1411. 225-262. DOI: 10.1007/978-981-19-7376-5_11.
21. Tian Y., Ullah H., Gu J., Li K. Immune-metabolic mechanisms of post-traumatic stress disorder and atherosclerosis. *Front Physiol.* 2023. 14. 1123692. PMCID: PMC9944953. DOI: 10.3389/fphys.2023.1123692.
22. Sumner J.A., Cleveland S., Chen T., Gradus J.L. Psychological and biological mechanisms linking trauma with cardiovascular disease risk. *Transl. Psychiatry.* 2023. 13(1). 25. PMCID: PMC9883529. DOI: 10.1038/s41398-023-02330-8.
23. Cherkun M.P., Katerenchuk I.P. Comorbid course of hypertension and type 2 diabetes under the influence of psychosomatic factors. *Cardiology: from science to practice.* 2019. 4. 18-28. DOI: <https://doi.org/10.30702/card.sp.2019.10.038/0331727> (in Ukrainian).
24. Zynych L.V., Korpachev V.V., Khovaka V.V. Distress in diabetes mellitus. *Endokrynolohiia.* 2022. 27(2). 124-132. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-2.124> (in Ukrainian).
25. Koval S.M., Reznik L.A., Starchenko T.G. Anxiety-depressive disorders in patients with arterial hypertension who were in the war zone. *Original studies. Ukrainian Therapeutic Journal.* 2023. 2. 34-39. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2023-2-34> (in Ukrainian).
26. Kivimäki M., Bartolomucci A., Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023. 19(1). 10-27. PMID: 36224493. DOI: 10.1038/s41574-022-00746-8.
27. Foguet-Boreu Q., Ayerbe García-Morzon L. Psychosocial stress, high blood pressure and cardiovascular risk. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2021. 38(2). 83-90. PMID: 33060048. DOI: 10.1016/j.hipert.2020.09.001 (in Spanish).
28. Song H., Fang F., Arnberg F.K., Mataix-Cols D., Fernández de la Cruz L., Almqvist C. et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *BMJ.* 2019. 365. 11255. PMCID: PMC6457109. DOI: 10.1136/bmj.11255.
29. Scalco A.Z., Scalco M.Z., Azul J.B., Lotufo Neto F. Hypertension and depression. *Clinics (Sao Paulo).* 2005. 60(3). 241-50. PMID: 15962086. DOI: 10.1590/s1807-59322005000300010.
30. Gideon A., Sauter C., Ehlerst U., von Kaenel R., Wirtz P.H. Aldosterone hyperreactivity to acute psychosocial stress induction in men with essential hypertension. *Hormones and Behavior.* 2021. 134. 105018. PMID: 34224991. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2021.105018.
31. Mucci N., Giorgi G., De Pasquale Ceratti S., Fiz-Pérez J. et al. Anxiety, Stress-Related Factors, and Blood Pressure in Young Adults. *Front Psychol.* 2016. 7. 1682. PMCID: PMC5083786. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01682.

32. Khaustov M.M. *Medico-psychological view on the problem of adaptation disorders in students. Medytsyna sehodnia y zavtra.* 2019. 83(2). 53-58. <https://doi.org/10.35339/msz.2019.83.02.06> (in Ukrainian).
33. Timchenko Ye.Ye., Lyubynets O.V., Oliynyk P.V., Chaplyk V.V., Oliynyk S.P. *Post-traumatic stress disorder in medical workers: signs, causes, prevention and treatment (literature review). Zaporizhia Medical Journal.* 2022. 24. 3(132). 343-353. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.253119> (in Ukrainian).
34. Byrd J.B., Brook R.D. *Anxiety in the "age of hypertension". Curr. Hypertens Rep.* 2014. 16(10). 486. PMID: 25164965. DOI: [10.1007/s11906-014-0486-0](https://doi.org/10.1007/s11906-014-0486-0).
35. Sunbul M., Sunbul E.A., Kosker S.D., Durmus E., Kivrak T., Ileri C. et al. *Depression and anxiety are associated with abnormal nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients. Clin. Exp. Hypertens.* 2014. 36(5). 354-8. PMID: 24047218. DOI: [10.3109/10641963.2013.827701](https://doi.org/10.3109/10641963.2013.827701).
36. Souama C., Lamers F., Milaneschi Y., Vinkers C.H., Defina S., Garvert L. et al. *EarlyCause consortium. Depression, cardiometabolic disease, and their co-occurrence after childhood maltreatment: an individual participant data meta-analysis including over 200,000 participants. BMC Med.* 2023. 21(1). 93. PMID: [PMC10010035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4010035/). DOI: [10.1186/s12916-023-02769-y](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02769-y).
37. Marwaha K. *Examining the Role of Psychosocial Stressors in Hypertension. J. Prev. Med. Public Health.* 2022. 55(6). 499-505. PMID: [PMC9742403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39742403/). DOI: [10.3961/jpmph.21.266](https://doi.org/10.3961/jpmph.21.266).
38. Stefanaki C., Pervanidou P., Boschiero D., Chrousos G.P. *Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. Hormones (Athens).* 2018. 17(1). 33-43. PMID: [29858868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858868/). DOI: [10.1007/s42000-018-0023-7](https://doi.org/10.1007/s42000-018-0023-7).
39. Haregu T.N., Lee J.T., Oldenburg B., Armstrong G. *Comorbid Depression and Obesity: Correlates and Synergistic Association With Non-communicable Diseases Among Australian Men. Prev. Chronic Dis.* 2020 Jul 2. 17. E51. PMID: [PMC7367080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3367080/). DOI: [10.5888/pcd17.190420](https://doi.org/10.5888/pcd17.190420).
40. Sharma K., Akre S., Chakole S., Wanjari M.B. *Stress-Induced Diabetes: A Review. Cureus.* 2022. 14(9). e29142. PMID: [PMC9561544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39561544/). DOI: [10.7759/cureus.29142](https://doi.org/10.7759/cureus.29142).
41. Liu S., Leone M., Ludvigsson J.F., Lichtenstein P., Gudbjörnsdóttir S., Landén M. et al. *Early-Onset Type 2 Diabetes and Mood, Anxiety, and Stress-Related Disorders: A Genetically Informative Register-Based Cohort Study. Diabetes Care.* 2022. 45(12). 2950-2956. PMID: [PMC9862460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39862460/). DOI: [10.2337/dc22-1053](https://doi.org/10.2337/dc22-1053).
42. Gulley L.D., Shomaker L.B. *Depression in Youth-Onset Type 2 Diabetes. Curr. Diab. Rep.* 2020. 20(10). 51. PMID: [32857299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857299/). DOI: [10.1007/s11892-020-01334-8](https://doi.org/10.1007/s11892-020-01334-8).
43. Rohde C., Nielsen J.S., Schöllhammer Knudsen J., Thomsen R.W., Østergaard S.D. *Risk factors associated with mortality among individuals with type 2 diabetes and depression across two cohorts. Eur. J. Endocrinol.* 2022. 187(4). 567-577. PMID: [36005857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005857/). DOI: [10.1530/EJE-22-0466](https://doi.org/10.1530/EJE-22-0466).
44. Wiley N.C., Cryan J.F., Dinan T.G., Ross R.P., Stanton C. *Production of Psychoactive Metabolites by Gut Bacteria. Mod. Trends Psychiatry.* 2021. 32. 74-99. PMID: [34032647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032647/). DOI: [10.1159/000510419](https://doi.org/10.1159/000510419).
45. Wang Y., Zhang Y., Ni B., Jiang Y., Ouyang Y. *Development and validation of a depression risk prediction nomogram for US Adults with hypertension, based on NHANES 2007-2018. PLoS One.* 2023. 18(4). e0284113. PMID: [PMC10075444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40075444/). DOI: [10.1371/journal.pone.0284113](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284113).
46. Geer K. *Adjustment Disorder: Diagnosis and Treatment in Primary Care. Prim Care.* 2023. 50(1). 83-88. DOI: [10.1016/j.pop.2022.10.006](https://doi.org/10.1016/j.pop.2022.10.006).
47. Brook R.D., Appel L.J., Rubenfire M., Ogedegbe G., Bisognano J.D., Elliott W.J. et al.; American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity. *Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension.* 2013. 61(6). 1360-1383. PMID: [23608661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608661/). DOI: [10.1161/HYP.0b013e318293645f](https://doi.org/10.1161/HYP.0b013e318293645f).

Отримано/Received 07.06.2023

Рецензовано/Revised 28.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.08.2023 ■

Information about authors

Dmitry Miloslavsky, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Arterial Hypertension and the Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: d.miloslavsky@gmail.com; phone: +380 (57) 373-90-56; <https://orcid.org/0000-0002-3089-3482>

Sergiy Koval, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergekovalmd@gmail.com; phone: +380 (97) 117-64-14, +380 (57) 373-90-14; <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>

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. *Miloslavsky D.K.* — systematization of literary sources and writing an article; *Koval S.M.* — general management of the work, setting the perspective, introduction and conclusions.

D.K. Miloslavsky, S.M. Koval

State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Adjustment disorders, hypertension and type 2 diabetes: a cardiologist's view (literature review)

Abstract. The role of the stress factor and adjustment disorders among patients of a very high-risk group, namely with hypertension against the background of type 2 diabetes, was examined in the review of domestic and foreign sources of literature from the PubMed database. The authors provide data on the classification and terminology of adjustment disorders in this category of patients, and the contribution of the stress factor and activation of neurohumoral systems in their formation is considered in the historical aspect. The issue of the role of such adjustment disorders as anxiety, depression, sleep disorders, violent behavior in the family, at work is considered separately in terms of the negative

course and progression of these dangerous diseases. Data are given on a number of non-modifiable and modifiable risk factors, namely genetic, haemodynamic, neurohumoral, hormonal and cardiometabolic characteristics of patients, prevalence, morbidity and mortality from complications of hypertension and type 2 diabetes in the presence of adjustment disorders; a brief description of diagnostic and preventive approaches to the correction of adjustment disorders among patients at a very high risk are described from a cardiologist's standpoint.

Keywords: hypertension; type 2 diabetes; stress; adjustment disorders; anxiety; depression

УДК 616.155.194-06:616.441-008.6]-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1304>Урбанович А.М.¹, Юськів М.В.²¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Комунальне некомерційне підприємство «Трускавецька міська лікарня», м. Трускавець, Україна

Особливості перебігу анемічного синдрому при дисфункції щитоподібної залози

Резюме. Ця стаття створена на основі огляду літератури в базах Web of Science, PubMed та Scopus і присвячена аналізу інформації про поширеність, класифікацію, етіопатогенетичні механізми анемії, оцінці даних клінічних досліджень та метааналізів щодо перебігу анемічного синдрому при захворюваннях щитоподібної залози. Анемія та дисфункція щитоподібної залози є поширеними явищами, які часто виникають одночасно. Згідно із сучасними рекомендаціями варто оцінювати функцію щитоподібної залози при дослідженні анемії. При дисфункції щитоподібної залози найбільш поширеною є нормоцитарна анемія, а мікроцитарна та макроцитарна анемії виникають рідше. Поєднання анемії із захворюваннями щитоподібної залози є важливою проблемою для клініцистів. Тиреоїдні гормони мають прямий вплив на проліферативну здатність еритроїдного попередника, що може мати відношення до механізму еритропоетичної дисфункції при захворюваннях щитоподібної залози людини. Анемія, а особливо залізодефіцитна, у свою чергу, впливає на зниження рівня тиреоїдних гормонів на тлі послаблення тиреоїдної функції гіпофіза. Найбільш часто причиною анемії при гіпотиреозі є пригнічення кісткового мозку через дефіцит гормонів щитоподібної залози, а також недостатнє вироблення еритропоетину, що виникає через зниження потреби в O₂. Гіпертиреоз пов'язаний з підвищеною кількістю еритроцитів, тому що існує підвищена потреба тканин у кисні, а отже, збільшується секреція еритропоетину. При аутоімунному захворюванні щитоподібної залози спостерігають значну поширеність дефіциту вітаміну B₁₂ і особливо перніціозної анемії. Анемія хвороби Грейвса нагадує анемію хронічного захворювання та пов'язана з активацією неспецифічного запалення. Апластична анемія, яка пов'язана з дисфункцією щитоподібної залози, зустрічається рідко. Вона виникає як побічна дія у пацієнтів з аутоімунним гіпертиреозом, які приймають анти тиреоїдні препарати.

Ключові слова: анемія; дисфункція щитоподібної залози; гіпотиреоз; гіпертиреоз; гемоглобін; залізо; вітамін B₁₂; тиреотропний гормон; тиреоїдні гормони

Вступ

Анемія — група клініко-гематологічних синдромів, загальною ознакою яких є зменшення загальної кількості гемоглобіну в одиниці об'єму крові, частіше при одночасному зменшенні кількості еритроцитів (або загального об'єму еритроцитів).

Визначення анемії згідно з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (2011 р.):

— гемоглобін < 13 г/дл (130 г/л) у чоловіків ≥ 15 років;

— гемоглобін < 12 г/дл (120 г/л) у невагітних жінок ≥ 15 років або підлітків віком 12–14 років;

— гемоглобін < 11,5 г/дл (115 г/л) у дітей віком 5–11 років;

— гемоглобін < 11 г/дл (110 г/л) у вагітних або дітей віком 6–59 місяців.

Анемія та дисфункція щитоподібної залози є поширеними явищами, які часто виникають одночасно. Згідно із сучасними рекомендаціями варто оцінювати функцію щитоподібної залози при дослідженні анемії, хоча доказів цього зв'язку мало [1]. При дисфункції щитоподібної залози найбільш поширеною є нормоцитарна анемія, а мікроцитарна та макроцитарна анемії виникають рідше [2].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Урбанович Аліна Мечиславівна, доктор медичних наук, завідувач кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alinaur@dr.com; тел. +380 (32) 276 46 73

For correspondence: Alina Urbanovych, MD, PhD, Professor, Head of the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; contact phone +380 (32) 276 46 73

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

На сьогодні є велика кількість наукових публікацій, присвячених вивченню анемії, пов'язаних із дисфункцією щитоподібної залози. Однак доступні дослідження часто повідомляють про суперечливі результати. А також існує невелика кількість когортних досліджень. І анемія, і захворювання щитоподібної залози через їх значну поширеність та тісний взаємозв'язок є серйозними клінічними проблемами, які часто зустрічаються у щоденній практичній діяльності лікарів [3]. Тому цей огляд присвячений аналізу наукових даних про поширеність, класифікацію, етіопатогенетичні механізми анемії, оцінці даних клінічних досліджень та метааналізів щодо перебігу анемічного синдрому при захворюваннях щитоподібної залози.

Епідеміологія

Анемії, пов'язані із захворюваннями щитоподібної залози, є поширеними розладами, і вони характеризуються збільшенням поширеності як анемії, так і дефіциту заліза [4]. Анемія поширена в усіх популяціях у всьому світі і часто спричинена дефіцитом заліза. У розвинених країнах поширеність залізодефіцитної анемії становить від 2 до 5 % серед дорослих чоловіків і жінок у постменопаузі та близько 10 % у жінок дітородного віку [5]. Згідно з дослідженням під назвою «Глобальний тягар хвороб», залізодефіцитна анемія є п'ятим розладом за поширеністю [6].

Близько 30 % загальної чисельності населення світу страждає на анемію, а половина з них, близько 600 млн осіб, мають дефіцит заліза. Анемія відповідальна за близько 841 000 смертей на рік у всьому світі. Африка і частина Азії несуть 71 % глобального тягара щодо смертності, при цьому в Північній Америці лише 1,4 % загальної захворюваності і смертності пов'язано з дефіцитом заліза. Анемія, як правило, частіше зустрічається у жінок, особливо в репродуктивний період (у віці 17–49 років). Більше ніж 12 % жінок у цьому віці страждають на анемію, тоді як серед чоловіків це число менше ніж 2 %.

Анемія хронічного захворювання вважається другою найбільш поширеною причиною анемії після дефіциту заліза. Це найбільш поширений тип анемії, який зустрічається серед госпіталізованих пацієнтів.

Таласемії (успадковані анемії, пов'язані з аномальною структурою гемоглобіну) є найбільш поширеними у світі генетичними розладами, які впливають на майже 200 млн людей. Гемоглобінопатії особливо поширені в районах, де малярія є ендемічним захворюванням.

Класичний тип дефіциту V_{12} — перніціозна анемія, за епідеміологічною оцінкою, зустрічається у 0,1 % загальної чисельності населення і у 1,9 % з числа осіб, старших від 60 років. За даними літератури відомо, що поширеність перніціозної анемії є вищою в Північній Європі, зокрема в скандинавських країнах.

У Європі та Північній Америці щорічна захворюваність на апластичну анемію становить 2 на 1 млн осіб, а в Азії — від 4 до 7 на 1 млн. Жодна вікова група не є винятком, і хоча синдром виникає частіше у молодих дорослих, віковий розподіл уперше діагностованих пацієнтів є бімодальним, з піками від 15 до 25 років і від 60 до 65 років [7].

За даними Центра медичної статистики МОЗ України, поширеність анемії становила у 2013 році 1613,4 на 100 000 населення, у 2014 — 1515,4 на 100 000 населення, це становить 1 % у структурі захворюваності. На залізодефіцитну анемію припадало 1457,7 (90,35 %) на 100 000 населення в 2013 році та 1372,8 (90,59 %) — у 2014 році.

Класифікація

Класифікації анемії за розміром еритроцитів, вмістом гемоглобіну та особливостями росту клітин і їх руйнування вказують на можливу причину. Етіологічна класифікація допомагає в лікуванні анемії.

1. Початкова класифікація за особливостями росту клітин і руйнування: дефекти вироблення клітин кісткового мозку — гіпроліферація (індекс вироблення ретикулоцитів < 2); дефекти дозрівання еритроцитів — неефективний еритропоез (індекс вироблення ретикулоцитів < 2); зниження виживаності еритроцитів — втрата крові/гемоліз (індекс вироблення ретикулоцитів > 2,5).

2. Класифікація за розміром клітин: нормоцитарна (середній об'єм клітин 80–100 фл); мікроцитарна (середній об'єм клітин < 80 фл); макроцитарна (середній об'єм клітин > 100 фл).

3. Класифікація за вмістом гемоглобіну: нормохромна (кольоровий індекс 0,8–1,05), гіпохромна (кольоровий індекс < 0,8), гіперхромна (кольоровий індекс > 1,05).

4. Класифікація за етіологією і патогенезом: залізодефіцитна анемія; анемія хронічних захворювань; V_{12} - і фолієводефіцитна анемії; гемолітичні анемії; анемія внаслідок гострої крововтрати; апластична анемія [7].

Етіопатогенез

Гормони щитоподібної залози відіграють вирішальну роль у метаболізмі та проліферації клітин крові. Тиреоїдні гормони мають прямий вплив на проліферативну здатність еритроїдного попередника, що може мати відношення до механізму еритропоетичної дисфункції при захворюваннях щитоподібної залози людини [8, 9].

Анемія при гіпотиреозі може бути результатом пригнічення кісткового мозку, зниження вироблення еритропоетину внаслідок супутніх захворювань або супутнього дефіциту заліза, вітаміну V_{12} або фолієвої кислоти. На відміну від гіпотиреозу гіпертиреоз, навпаки, пов'язаний з підвищеною кількістю еритроцитів, тому що існує підвищена потреба тканин у кисні, а отже, збільшується секреція еритропоетину. Змінений метаболізм заліза та окиснювальний стрес можуть сприяти розвитку анемії при гіпертиреозі. Ризик виникнення анемії при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози може підвищуватись за наявності супутніх автоімунних захворювань, як-от атрофічний гастрит, целіакія, автоімунний гемолітичний синдром або ревматичні захворювання. Безперечно, поєднання анемії і захворювання щитоподібної залози є важливою клінічною проблемою [3].

Слід зазначити, що наявність анемії, особливо залізодефіцитної, у свою чергу, впливає на зниження рівня тиреоїдних гормонів (більше Т3, ніж Т4), помірно змен-

шення індексу периферичної конверсії тиреоїдних гормонів на тлі послаблення тиреоїдної функції гіпофіза. Зниження концентрації тиреоїдних гормонів може бути спричинене недостатньою активністю йодидпероксидази (фермент, який забезпечує включення йоду в процеси тиреоїдного гормоногенезу) — залізовмісного ензиму. Відсутність компенсаторної активації тиреотропної функції гіпофіза у відповідь на зниження рівня гормонів Т4 і Т3 може бути зумовлена підвищеним рівнем дофаміну в структурах ЦНС у разі сидеропенії [10].

Отже, існує двосторонній зв'язок між наявністю анемії та функціональним станом щитоподібної залози.

Дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія при захворюваннях щитоподібної залози

Сидеропенія вражає близько 20 % населення світу, а залізодефіцитна анемія є найпоширенішим видом анемії в усьому світі [11].

Для нормального метаболізму гормонів щитоподібної залози необхідні мінерали і мікроелементи, як-от йод, залізо, селен і цинк. Одночасний дефіцит цих елементів може порушити функцію щитоподібної залози. Дефіцит заліза порушує синтез гормонів щитоподібної залози шляхом зниження активності гемзалежної тиреоїдної пероксидази. Прояви залізодефіцитної анемії зменшуються, а додавання заліза підвищує ефективність добавок йоду. Комбінований дефіцит селену та йоду призводить до розвитку мікседематозного кретинізму [12].

Дослідження, проведене А.Т. Soliman та співавторами, довело, що анемія та дефіцит заліза пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози, особливо з гіпотиреозом. У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом перебіг залізодефіцитної анемії значно поліпшується завдяки додаванню низьких доз левотироксину до заліза, яке, у свою чергу, дає більше поліпшення гематологічних параметрів, ніж призначення лише заліза. Субклінічний гіпотиреоз слід лікувати у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, коли обидва захворювання існують одночасно. Це забезпечить бажану терапевтичну відповідь на пероральне заміщення заліза та дозволить запобігти неефективності терапії залізом [13].

В іншому дослідженні брали участь 100 пацієнтів із явним гіпотиреозом, 100 пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та 200 здорових осіб із групи контролю. Було вивчено поширеність анемії, яка становила 43 % у групі з явним гіпотиреозом, 39 % — у групі з субклінічним гіпотиреозом та 26 % — у контрольній групі ($p = 0,0003$ і $p = 0,02$ відповідно щодо контролю). Автори дійшли висновку, що частота анемії при субклінічному гіпотиреозі така ж висока, як і при явному гіпотиреозі [14].

При проведенні огляду 17 підлітків і дітей (за винятком новонароджених) із клінічними ознаками, симптомами та лабораторними даними щодо гіпотиреозу в 11 пацієнтів (65 %) виявлено анемію. Середній корпускулярний об'єм (MCV) еритроцитів був або макроцитарним, або нормоцитарним. Рівень гемоглобіну не корелював із рівнем тироксину в сироватці крові. Дев'ять із цих пацієнтів мали анемію, але тяжкість анемії не корелювала із затримкою кісткового віку. Ні мікроцитарної анемії, ні перніціозної анемії, що спостерігається

у багатьох дорослих пацієнтів з гіпотиреозом, не було виявлено у цих досліджуваних дітей і підлітків з гіпотиреозом. «Неускладнена» анемія внаслідок гіпотиреозу у цих дітей та підлітків реагувала лише на замісну терапію гіпотиреозу [15].

Також є результати дослідження в неонатології. А. Franzese та співавтори спостерігали новонароджених із вродженим гіпотиреозом, діагностованим під час неонатального скринінгу. Отримані результати свідчили, що анемія часто зустрічалася у немовлят із вродженим гіпотиреозом і залежала від ступеня неонатального гіпотиреозу, а також припускалося, що гіпотиреоз під час розвитку може викликати стійкі зміни навіть після початку лікування щитоподібної залози [16].

В Індії у дослідження було включено 60 дорослих невагітних пацієнтів з первинним гіпотиреозом, які не отримували лікування, та з анемією без будь-якої очевидної причини. Були проведені аналіз профілю сироваткового заліза, вмісту вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, антитіл до парієтальних клітин шлунка (GPCA), антитіл до тиреопероксидази (анти-ТПО), дослідження кісткового мозку та калу на приховану кров, тест Кумбса та повна гемограма із підрахунком ретикулоцитів. Не виявлено різниці між групами з гіпотиреозом щодо анемії. Вітамін В₁₂, сироваткове залізо і фолієва кислота були подібними між цими групами. Тому при анеміях невідзначеної етіології слід розглядати підозру на гіпотиреоз. Як показало дослідження, нормоцитарна нормохромна анемія була наявна у 31 пацієнта (51,6 %), потім мікроцитарна анемія у 26 пацієнтів (43,3 %). Шість пацієнтів (10 %) мали мегалобластну анемію з дефіцитом вітаміну В₁₂, включаючи 3 випадки перніціозної анемії. У двох пацієнтів спостерігався комбінований дефіцит заліза та вітаміну В₁₂ [2].

Рандомізоване дослідження, проведене N.A. Van Vliet та співавторами, включало 445 482 європейських учасники з UK Biobank (середній вік 56,77 року; 54,2 % жінок). Клінічний діагноз гіпотиреозу встановлено 21 860 (4,9 %) особам; 3431 (0,8 %) встановили клінічний діагноз гіпертиреозу. Анемія була наявна у 18 717 (4,2 %) учасників. За результатами дослідження, клінічний діагноз гіпотиреозу був пов'язаний з вищим ризиком анемії, хоча дослідники не знайшли доказів, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок із змінами функції щитоподібної залози в межах еутиреоїдного діапазону. Однак внутрішньоклітинна регуляція тиреоїдних гормонів може відігравати певну роль у розвитку анемії [17].

Метааналіз, проведений у 2018 році, показав зв'язок між функцією щитоподібної залози та анемією. За результатами дослідження, вищі шанси на анемію спостерігалися в учасників як з гіпотиреоїдною функцією, так і з гіпертиреоїдною. Крім того, зниження функції щитоподібної залози на початковому рівні продемонструвало тенденцію до підвищення ризику розвитку анемії під час подальшого спостереження [18].

Дослідження, проведене К. M'Rabet-Bensalah та співавторами, яке включало 8791 учасника (середній вік 59,4 року, 55,2 % жінок), продемонструвало, що дисфункція щитоподібної залози була присутня у 437 (5,0 %), а анемія — у 517 (5,9 %) учасників. Після ви-

ключення 121 учасника з трьома найпоширенішими причинами анемії (хронічна хвороба нирок, запалення, дефіцит заліза) анемія була підтверджена у 4,7 % учасників з еутиреозом. Порівняно з еутиреодною групою поширеність анемії була значно вищою при явному гіпертиреозі (14,6 %, $P < 0,01$), вищою з граничною значущістю при явному гіпотиреозі (7,7 %, $P = 0,05$) і не збільшувалася при субклінічній дисфункції щитоподібної залози (5,0 % при субклінічному гіпотиреозі, 3,3 % при субклінічному гіпертиреозі). Автори зазначили, що анемія, асоційована з дисфункцією щитоподібної залози, була переважно нормоцитарною (94,0 %) і рідко макроцитарною (6,0 %). Поширеність анемії була вищою при явному гіпертиреозі, але не зростала при субклінічній дисфункції щитоподібної залози [1].

Дані наступного дослідження, проведеного у Саудівській Аравії, надали інформацію, що дисфункція щитоподібної залози спостерігалася у 8,41 % досліджуваної популяції, і найпоширенішою дисфункцією щитоподібної залози є субклінічний гіпотиреоз, за яким слідував клінічний гіпертиреоз. Більшість еритроцитарних показників були вірогідно нижчими в групі гіпотиреозу (як первинного, так і субклінічного) порівняно з еутиреодною групою, стратифікованою за статтю. Отримані результати показали, що у хворих на гіпотиреоз виявлено мікроцитарну гіпохромну та нормоцитарну нормохромну анемії. Крім того, жінки з субклінічним гіпотиреозом мали значно більшу поширеність анемії, ніж чоловіки [19].

Дефіцит вітаміну B_{12} і перніціозна анемія при захворюваннях щитоподібної залози

Анемія Аддісона — Бірмера (перніціозна анемія) є автоімунним захворюванням і найпоширенішою причиною дефіциту вітаміну B_{12} [20]. При цій анемії відбувається атрофія парієтальних клітин шлунка, що призводить до недостатньої секреції як внутрішнього фактора Касла, так і соляної кислоти, що, у свою чергу, спричиняє недостатнє всмоктування вітаміну B_{12} і виникнення мегалобластної анемії. При перніціозній анемії можуть бути виявлені обидві парієтальні клітини шлунка (точніше, фермент, що запобігає виробленню кислоти, H^+/K^+ATP аза) і антитіла до внутрішнього фактора Касла. Слід додати, що оскільки перніціозна анемія — це автоімунне захворювання, то ця анемія іноді асоціюється з іншими автоімунними захворюваннями, такими як хвороби Грейвса та Хашимото, хвороба Аддісона та вігіліго [21].

Jabbar Abdul та співавтори встановили, що існує значна (приблизно 40 %) поширеність дефіциту вітаміну B_{12} у пацієнтів з гіпотиреозом. Автори відзначили це, коли порівнювали поширеність і клінічні ознаки дефіциту B_{12} у пацієнтів з гіпотиреозом і оцінювали клінічну реакцію симптомів на замісну терапію B_{12} . Отримані дані показали, що потрібно проводити скринінг рівня вітаміну B_{12} всім пацієнтам з гіпотиреозом, незалежно від статусу антитіл до щитоподібної залози [22].

Автори наступного дослідження визначали концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну B_{12} , фолієвої кислоти, гомоцистеїну та тиреотропного гормону, а також рівень

GPCA в сироватці крові у 190 пацієнтів із автоімунним захворюванням щитоподібної залози і порівнювали із відповідними рівнями у 190 здорових пацієнтів. Отримані результати продемонстрували, що у пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози є значний дефіцит гемоглобіну, заліза та вітаміну B_{12} , аномально високий рівень гомоцистеїну в крові та GPCA-позитивність у сироватці крові. Слід зазначити, що більшість (85,8 %) пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози мали еутиреоз і лише невелика частина (14,2 %) пацієнтів мали або гіпотиреоз, або гіпертиреоз [23].

Пацієнти з автоімунним захворюванням щитоподібної залози мають значну поширеність дефіциту B_{12} і особливо перніціозної анемії. Оцінку дефіциту B_{12} можна спростити, виміривши рівень гастрину в сироватці крові натщесерце, і якщо він підвищений, направити пацієнта на гастроскопію [24].

Aktas Hanife Serife дослідив, що дефіцит вітаміну B_{12} і вітаміну D пов'язаний з автоімунним гіпотиреозом, і довів, що існує негативна кореляція між рівнями вітаміну B_{12} і вітаміну D та анти-ТПО у цих пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів з автоімунним гіпотиреозом дефіцит вітаміну D і вітаміну B_{12} слід досліджувати під час діагностики та періодично під час подальшого спостереження [25].

Дефіцит вітаміну B_{12} (кобаламіну) при явному та субклінічному первинному гіпотиреозі вивчався у 133 пацієнтів, із яких 45 були з вираженим гіпотиреозом, 48 із субклінічним гіпотиреозом і 40 пацієнтів становили контрольну групу. Усім вимірювали рівень тиреоїдних гормонів та анти-ТПО. Було також виміряно вміст вітаміну B_{12} у сироватці крові, і якщо був дефіцит, то додатково оцінювали антитіла до внутрішнього фактора і антитіла до тканинної трансглутамінази (tTG). У результаті цього дослідження не виявилось вищої поширеності дефіциту B_{12} серед пацієнтів з гіпотиреозом, а також зв'язку з позитивним результатом ТПО. Граничні рівні B_{12} були більш поширені серед пацієнтів з гіпотиреозом [26].

Хронічна хвороба нирок і хронічна анемія

Хронічна анемія виникає в умовах хронічного захворювання, яке зазвичай супроводжується підвищенням рівня запальних цитокінів [7]. У пацієнтів із прогресуючим порушенням функції нирок вироблення еритропоетину знижується. Відповідно, у таких пацієнтів анемія перебігає тяжче та виникає синдром низького Т3 [3]. S. Jusufovic та співавтори досліджували вплив ниркової анемії на функцію щитоподібної залози, морфологію та автоімунітет у клінічно еутиреодних пацієнтів на хронічному гемодіалізі. Отримані наукові дані доводять, що при анемії ниркового походження є необхідність періодичного скринінгу у таких пацієнтів функції щитоподібної залози, морфології та титру тиреоїдних антитіл [27]. Дослідження пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози виявило підвищену частоту хронічної анемії. Вона в основному зумовлена наявністю супутніх автоімунних захворювань шлунково-кишкового тракту [28].

Зокрема, спостереження за трансфузійно-залежними пацієнтами із хронічною гемолітичною анемією довело, що належна корекція рівня гемоглобіну та інтенсивна хелатограма можуть запобігти погіршенню функції щитоподібної залози та повернути її дисфункцію у деяких випадках [13].

Анемія хвороби Грейвса (ХГ)

Анемії, пов'язані з ХГ, включають перніціозну анемію, залізодефіцитну анемію при целіакії та автоімунну гемолітичну анемію.

Дослідники аналізували гематологічні показники, функцію щитоподібної залози та запальні параметри під час появи та після успішного лікування гіпертиреозу у 87 пацієнтів з ХГ. Виявлено, що 33 % мали анемію. При ХГ анемія є поширеною, нагадує анемію хронічного захворювання та пов'язана з маркерами запалення. Вона швидко коригується з поверненням до еутиреїдного стану після лікування [29].

S.G. Kandinata та співавтори описали клінічний випадок ХГ, що проявляється як автоімунна гемолітична анемія (АІГА). Ця анемія є найрідкіснішою формою анемії, пов'язаної з ХГ. Це гетерогенний розлад, що характеризується руйнуванням еритроцитів через антитіла. АІГА класифікується на основі типу автоантитіл або основного захворювання. «Тепла» АІГА становить 48–70 % у пацієнтів з АІНА. Серед «теплих» автоантитіл переважають IgG, які справляють максимальну активність на еритроцити при температурі 37 °C, викликаючи позасудинний гемоліз через рецептори FcγRIII або C3b на макрофагах. Ці автоантитіла незмінно поліклональні та мають недоліки під час Т-клітинної регуляції гуморальної імунної системи. Отже, автори зазначили, що важливо завжди визначати етіологію АІГА через оцінку функції щитоподібної залози. Незалежно від точної основної патофізіології, ХГ з АІГА зазвичай добре реагує на антитиреїдну терапію та стероїди [30].

Також порівнювали концентрації гепсидину в сироватці крові та інші параметри, пов'язані з гомеостазом заліза, у пацієнтів з гіпертиреозом під час діагностики ХГ та під час ремісії. За результатами дослідження було встановлено, що гепсидин і феритин значно знижуються під час переходу від гіпертиреїдного стану до еутиреозу у пацієнтів із ХГ. Під час спостереження зміни відбуваються одночасно з коливаннями гомеостазу заліза. При переході від гіпертиреїдного стану до еутиреозу поліпшення гематологічного статусу відбувалося за рахунок підвищення MCV (середній об'єм еритроцита) і MCH (середній вміст гемоглобіну в еритроциті) [31].

Апластичні анемії при захворюваннях щитоподібної залози

Апластичні анемії — гетерогенна група захворювань системи крові, головною ознакою яких є зменшення продукції клітин кісткового мозку, найчастіше всіх трьох ростків кровотворення (еритроцито-, гранулоцито- та тромбоцитопоезу) за відсутності ознак гемобластозу. Серед етіологічних чинників виділяють: екзогенні (радіаційні, хімічні (бензол, медикаменти)),

токсико-алергічні, інфекційні, автоімунні реакції [32]. Варто зазначити, що в половині випадків причина виникнення апластичних анемії залишається невідомою.

K.U. Blaser та співавтори представили випадок 62-річної пацієнтки з тиреоїдитом Хашимото, ускладнений еозинофільним фасциїтом і апластичною анемією [33]. У іншому дослідженні було продемонстровано, що пацієнти з гіпертиреозом, які приймають антитиреїдні препарати, можуть мати небезпечні для життя побічні ефекти, як-от агранулоцитоз і апластична анемія [34]. Апластична анемія, пов'язана з лікуванням антитиреїдними препаратами, зустрічається рідше, ніж агранулоцитоз. Прогноз у пацієнтів з таким типом анемії, індукованим антитиреїдними препаратами, загалом хороший, але може бути не таким сприятливим, як у випадку ізольованого агранулоцитозу. Таким чином, у пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози апластична анемія зустрічається рідко. Її слід диференціювати з тяжкими гематологічними розладами, зокрема, у пацієнтів з автоімунним гіпертиреозом, які лікуються антитиреїдними препаратами.

Висновки

Отже, як видно з результатів клінічних досліджень та метааналізів, анемія і дисфункція щитоподібної залози є поширеними та пов'язаними станами. Більшість дослідників спостерігали нормоцитарну анемію у пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози, а мікроцитарну та макроцитарну — рідше.

Дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія частіше спостерігаються при гіпотиреозі, як субклінічному, так і явному. Крім того, жінки з субклінічним гіпотиреозом мають значно більшу поширеність анемії, ніж чоловіки. Дефіцит вітаміну B₁₂ і перніціозна анемія зазвичай виникають при автоімунному захворюванні щитоподібної залози. Таким чином, скринінг на вітамін B₁₂ рекомендується при первинному діагнозі автоімунного захворювання щитоподібної залози, а потім періодично. У пацієнтів з автоімунним гіпотиреозом також слід досліджувати дефіцит вітаміну D та взаємозв'язок між рівнями вітаміну B₁₂ та вітаміну D і анти-ТПО.

Анемія ХГ є поширеною та нагадує анемію хронічного захворювання. Вона пов'язана з маркерами запалення. Гепсидин і феритин значно знижуються під час переходу від гіпертиреїдного стану до еутиреозу у пацієнтів із ХГ. Під час таких змін відбувається коливання гомеостазу заліза. При переході від гіпертиреїдного стану до еутиреозу поліпшення гематологічного статусу відбувається за рахунок підвищення MCV і MCH. При нирковій анемії необхідно періодично проводити скринінг функції щитоподібної залози, а також дослідження морфології та титру тиреоїдних антитіл. Оскільки ця анемія виникає при хронічних захворюваннях, то необхідно контролювати рівень запальних цитокінів, який може підвищуватися.

Апластична анемія зустрічається рідко у пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози. Однак вона може виникнути при автоімунному гіпертиреозі, внаслідок лікування антитиреїдними препаратами, як побічна дія цих препаратів.

Таким чином, ми бачимо значний вплив анемії на функцію щитоподібної залози. Тому ендокринологи, гематологи та педіатри повинні проводити первинну профілактику та скринінг цих анемії відповідно до їх поширеності. Адекватна корекція анемії, раціональне харчування, рання діагностика та своєчасне лікування дисфункцій щитоподібної залози можуть суттєво поліпшити стан цих пацієнтів.

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

Інформація про внесок кожного автора. Урбанович А.М. — концепція та дизайн огляду, написання тексту; Грицьків М.В. — збирання і аналіз матеріалів, написання тексту.

Список літератури

1. M'Rabet-Bensalah K., Aubert C.E., Coslovsky M., et al. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clinical Endocrinology*. 2016 Apr. 84(4). 627-631. doi: 10.1111/cen.12994.
2. Das C., Sahana P.K., Sengupta N., Giri D., Roy M., Mukhopadhyay P. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012 Dec. 16 (Suppl. 2). 361-363. doi: 10.4103/2230-8210.104093.
3. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017 May. 127(5). 352-360. doi: 10.20452/pamw.3985.
4. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study. *Biomedical Journal*. 2015 Jul-Aug. 38 (4). 307-316. doi: 10.4103/2319-4170.151032.
5. Taylor S., Rampton D. Treatment of iron deficiency anemia: practical considerations. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015. 125(6). 452-460. doi: 10.20452/pamw.2888.
6. Marton I., Agócs S., Babik B. Epidemiology of anemia. *Orvosi Hetilap*. 2020 Sep. 161(37). 1569-1573. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31916.
7. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M., Wagdy M., Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed.* 2017 Apr 28. 88(1). 119-127. doi: 10.23750/abm.v88i1.6048. PMID: 28467346; PMCID: PMC6166193.
8. Dorgalaleh A., Mahmoodi M., Varmaghani B., et al. Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indice. *Iran. J. Ped. Hematol. Oncol.* 2013. 3(2). 73-77. PMCID: pmc3915449. Epub 2013 Apr 22.
9. Golde D.W., Bersch N., Chopra I.J., Cline M.J. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *British Journal of Haematology*. 1977 Oct. 37(2). 173-177. doi: 10.1111/j.1365-2141.1977.tb06833.x.
10. Floriani C., Feller M., Aubert C.E., M'Rabet-Bensalah K., Collet T.H., den Elzen W.P.J., Bauer D.C., et al. Thyroid Dysfunction and Anemia: A Prospective Cohort Study and a Systematic Review. *Thyroid*. 2018 May. 28(5). 575-582. doi: 10.1089/thy.2017.0480. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29631476.
11. Duntas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras D.A. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. 107(6). 356-360. doi: 10.1055/s-0029-1212126.
12. Zimmermann M.B., Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*. 2002 Oct. 12(10). 867-878. doi: 10.1089/105072502761016494.
13. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M., Wagdy M., Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed.* 2017 Apr 28. 88(1). 119-127. doi: 10.23750/abm.v88i1.6048.
14. Erdogan M., Kosenli A., Sencer G., Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocrine Journal*. 2012. 59 (3). 213-220. doi: 10.1507/endocrj.EJ11-0096.
15. Chu J.Y., Monteleone J.A., Peden V.H., Graviss E.R., Vernava A.M. Anemia in children and adolescents with hypothyroidism. *Clinical Pediatrics*. 1981 Nov. 20(11). 696-699. doi: 10.1177/000992288102001102.
16. Franzese A., Salerno M., Argenziano A., Buongiovanni C., Limauro R., Tenore A. Anemia in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1996 Oct. 19(9). 613-619. doi: 10.1007/BF03349027.
17. Van Vliet N.A., Kamphuis A.E.P., Den Elzen W.P.J., et al. Thyroid Function and Risk of Anemia: A Multivariable-Adjusted and Mendelian Randomization Analysis in the UK Biobank. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022 Jan 18. 107(2). 643-652. doi: 10.1210/clinem/dgab674.
18. Wopereis D.M., Du Puy R.S., van Heemst D., et al. The relation between thyroid function and anemia: A pooled analysis of individual participant data. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018 Oct. 103 (10). 3658-3667. doi: 10.1210/jc.2018-00481.
19. Alqahtani Saif Aboud M. Association between Thyroid Function and Erythrocyte Indices in General Population from the Asir Region of Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 2022 Feb. 20(1). 200-206. doi: 10.37290/ctnr2641-452X.20:200-206.
20. Lacka K., Maciejewski A., Florczak-Wyspianska. Coexistence of Addison-Biermer's disease with autoimmune thyroiditis — case report. *J. Pol. Merkur. Lekarski*. 2013 Jan. 34(199). 40-44. Polish. PMID: 23488284.
21. Briani C., Dalla Torre C., Citton V., et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013 Nov. 5(11). 4521-4539. doi: 10.3390/nu5114521.
22. Jabbar A., Yawar A., Waseem S., et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2008 May. 58(5). 258-261. PMID: 18655403.
23. Wang Y.P., Lin H.P., Chen H.M., Kuo Y.S., Lang M.J., Sun A. Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014 Mar. 113(3). 155-160. doi: 10.1016/j.jfma.2012.04.003.
24. Ness-Abramof R., Nabriski D.A., Braverman L.E., et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *American Journal of the Medical Sciences*. 2006 Sep. 332(3). 119-122. doi: 10.1097/00000441-200609000-00004.
25. Aktas H.S. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Medical Principles and Practice*. 2020 Jul. 29(4). 364-370. doi: 10.1159/000505094.
26. Aon M., Taha S., Mahfouz K., Ibrahim M.M., Aoun A.H. Vitamin B12 (Cobalamin) Deficiency in Overt and Subclinical Primary Hypothyroidism. *Clinical medicine insights. Endocrinology and Diabetes*. 2022 Mar. 15. doi: 10.1177/11795514221086634.

27. Jusufovic S., Hodzic E., Halilcevic A. Role of renal anemia in the functional, morphological and autoimmune thyroid disorders in patients on chronic hemodialysis. *Medicinski Arhiv*. 2011. 65(4). 228-232. doi: 10.5455/medarh.2011.65.228-232.
28. Sibilla R., Santaguida M.G., Virili C., et al. Chronic unexplained anaemia in isolated autoimmune thyroid disease or associated with autoimmune related disorders. *Clinical Endocrinology*. 2008. 68(4). 640-645. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03091.x.
29. Gianoukakis A.G., Leigh M.J., Richards P., et al. Characterization of the anaemia associated with Graves' disease. *Clinical Endocrinology*. 2009 May. 70(5). 781-787. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03382.x.
30. Kandinata S.G., Soelistijo S.A., Amrita P.N.A. Graves' Disease Presenting as Autoimmune Hemolytic Anemia. *American Journal of Case Reports*. 2021 Apr 23. 22. doi: 10.12659/AJCR.930705.
31. Krygier A., Szczepanek-Parulska E., Filipowicz D., Ruchala M. Changes in serum hepcidin according to thyrometabolic status in patients with Graves' disease. *Endocrine Connections*. 2020 Feb 1. 9(3). 234-242. doi: 10.1530/EC-20-0017.
32. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the child-bearing age: A cross-sectional study. *Biomed J*. 2015 Jul-Aug. 38(4). 307-16. doi: 10.4103/2319-4170.151032. PMID: 25673171.
33. Blaser K.U., Steiger U., Wursch A., Speck B. Eosinophilic fasciitis with aplastic anemia and Hashimoto's thyroiditis. Review of the literature and report of a typical example. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1989 Dec 30. 119(52). 1899-1906. German. PMID: 2692152.
34. Thomas D., Moisisdis A., Tsiakalos A., et al. Antithyroid drug-induced aplastic anemia. *Thyroid*. 2008 Oct. 18(10). 1043-1048. doi: 10.1089/thy.2008.0097.

Отримано/Received 07.07.2023

Рецензовано/Revised 24.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2023 ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, PhD, Professor, Head of the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Marianna Yuskiv, MD, Therapist, Communal non-profit enterprise "Truskavets City Hospital", Truskavets, Ukraine; e-mail: m.grytskiv@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6609-0940>

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. Urbanovych A.M. — research concept and design, writing the text; Yuskiv M.V. — collection and analysis of materials, writing the text.

A.M. Urbanovych¹, M.V. Yuskiv²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Communal Non-Profit Enterprise "Truskavets City Hospital", Truskavets, Ukraine

Peculiarities of the anemic syndrome course with thyroid dysfunction

Abstract. This article was created on the basis of a literature review in the Web of Science, PubMed and Scopus databases and analyzes information on the prevalence, classification, etiopathogenetic mechanisms of anemia, evaluation of data from clinical studies and meta-analyses on the course of anemic syndrome in thyroid diseases. Anemia and thyroid dysfunction are common phenomena that often occur simultaneously. According to modern recommendations, it is worth evaluating the function of the thyroid gland when investigating anemia. With thyroid dysfunction, normocytic anemia is the most common, and microcytic and macrocytic anemias occur less often. The combination of anemia with thyroid diseases is an important problem for clinicians. Thyroid hormones have a direct effect on the proliferative capacity of the erythroid progenitor, which may be related to the mechanism of erythropoietic dysfunction in human thyroid diseases. Anemia, especially iron deficiency, in turn, affects a decrease in the level of thyroid hormones against the background of

weakened thyroid function of the pituitary gland. The most frequent cause of anemia in hypothyroidism is bone marrow suppression due to thyroid hormone deficiency, as well as insufficient production of erythropoietin due to a decreased need for O₂. Hyperthyroidism is associated with an increased number of erythrocytes, because there is an excessive need for tissues in oxygen, and therefore, the secretion of erythropoietin is increased. In autoimmune thyroid disease, a high prevalence of vitamin B₁₂ deficiency and, especially, pernicious anemia is observed. Anemia in Graves' disease resembles anemia of chronic disease and is associated with activation of nonspecific inflammation. Aplastic anemia, which is the result of the thyroid dysfunction, is rare. It occurs as a side effect in patients with autoimmune hyperthyroidism who take antithyroid drugs.

Keywords: anemia; thyroid dysfunction; hypothyroidism; hyperthyroidism; hemoglobin; iron; vitamin B₁₂; thyroid-stimulating hormone; thyroid hormones

УДК 616.1:616.71.84:612.398

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1305>

Ковальчук А.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Роль остеокальцину в розвитку й прогресуванні серцево-судинних захворювань

Резюме. Захворювання серцево-судинної системи протягом тривалого часу залишаються провідною причиною смертності в усьому світі. Незважаючи на численні дослідження, присвячені вивченню патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних хвороб, залишається багато дискусійних питань. Останніми роками в науковому середовищі з'являється все більше повідомлень про наявність спільних механізмів у розвитку кісткової тканини та артеріальної кальцифікації. Однією із сполучних ланок у даній взаємодії вважають вплив остеокальцину. Остеокальцин є вітамін-К-залежним білком кісткового матриксу, який синтезується остеоцитами. Основною функцією остеокальцину є синтез гідроксіапатитів як основного мінерального компонента кісткової тканини. Крім того, остеокальцин має широкий спектр позакісткових ефектів, серед яких найбільше досліджено участь у регуляції гліколіпідного й енергетичного обміну. Робіт, присвячених вивченню ролі остеокальцину в розвитку й прогресуванні серцево-судинних захворювань, обмаль, доступні дані є спірними, часто одні суперечать іншим. Для глибшого розуміння вказаної проблеми нами було проведено системний аналіз сучасної літератури на основі даних наукометричних баз Medline (PubMed), Scopus, Web of Science, Google Scholar і Cochrane Library за 2013–2023 рр. Згідно з результатами проведеного аналізу остеокальцин є потенційним біомаркером стану серцево-судинної системи, а підвищені його значення пов'язані з потенційно захисним механізмом щодо розвитку серцево-судинних захворювань. Через суперечність поглядів на патогенетичні механізми впливу загального остеокальцину і його форм на перебіг серцево-судинних захворювань необхідне проведення подальших досліджень.

Ключові слова: остеокальцин; серцево-судинні захворювання; біомаркер; атеросклероз; кальцифікація

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності населення в усьому світі [1, 2]. У 1990 році 12,59 млн смертей були зумовлені ССЗ, у 2015 році вказаний показник зріс до 17,92 млн. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, прогнозується збільшення показника смертності від ССЗ до 23,3 млн у 2030 році [2, 3].

Основними факторами ризику розвитку ССЗ вважають цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, куріння [2]. Незважаючи на численні дослідження патогенезу ССЗ, залишається багато суперечностей, що свідчить про наявність додаткових факторів, які потребують вивчення.

Одним з недостатньо досліджених факторів, який з високою вірогідністю відіграє роль у формуванні ССЗ, є остеокальцин (ОК).

Мета огляду полягала в проведенні системного аналізу сучасної літератури, що висвітлює роль остеокальцину в розвитку й прогресуванні серцево-судинних захворювань на основі аналізу баз даних Medline (PubMed), Scopus, Web of Science, Google Scholar і Cochrane Library за 2013–2023 рр.

ОК — вітамін-К-залежний неколагеновий білок кісткового матриксу, який синтезується й секретується зрілими остеоцитами [1, 4]. ОК містить 49 амінокислотних залишків. Ген ОК людини розташований на 1-й хромосомі [1]. Загальний ОК циркулюючої крові включає карбоксильовану і некарбоксильовану форми [2]. Шляхом γ -карбоксильовання під впливом гамма-глутаміл-карбоксилази (GGCX) і вітаміну К некарбоксильований ОК, який походить з остеоцитів, перетворюється на карбоксильований [1]. Сполука γ -карбоксильованого ОК здатна зв'язуватися з іонами кальцію і включати їх у

кристали гідроксіапатиту. Основна функція ОК полягає в синтезі гідроксіапатитів як основного мінерального компонента кісткової тканини [1, 2]. Крім того, циркулюючий ОК є центральним маркером мінералізації кісток, регулятором мінеральної щільності кісткової тканини. Існують дані, що карбоксильований ОК за принципом зворотного зв'язку бере участь у регуляції активності остеокластів і остеобластів. Вважається, що некарбоксильований ОК є більш активною біологічною формою [2]. Переважна більшість ОК в організмі людини входить до складу кісткового матриксу, невелика частка (~20 %) знаходиться у системі кровообігу [1, 5]. Під час резорбції кісткової тканини ОК вивільняється з кісткового матриксу в кровотік.

Останнім часом ідентифікують й інші джерела ОК. Зокрема, експериментально підтверджено присутність ОК в ендотеліальних клітинах, що вистилають аорту, дрібні судини й капіляри, серце, скелетні м'язи, легені й печінку мишей. Важливим джерелом ОК в організмі людини є ендотелій судин [6]. Крім того, доведено здатність одонтобластів і гіпертрофованих хрящових клітин синтезувати й секретувати ОК. У недавньому дослідженні встановлено, що адвентиція артерій пацієнтів з атеросклерозом є продуцентом ОК, зокрема його некарбоксильованої форми. Зважаючи на те, що адвентиція артерій людини є джерелом мезенхімальних стовбурових клітин, зокрема остеобластів як їх похідних, щодо секреції ОК в адвентиції не виникає жодних сумнівів [4].

ОК впливає на широкий спектр фізіологічних процесів, є посередником важливих міжорганих і міжсистемних комунікацій. Сироватковий ОК відіграє роль у регуляції метаболізму глюкози, сприяє підвищенню чутливості клітин до інсуліну, збільшує секрецію і проліферацію β -клітин підшлункової залози [2, 7–9]. ОК є цитокіном, який виконує ендокринну функцію, бере участь в енергетичному і гліколіпідному обміні. Зниження рівня циркулюючого ОК пов'язують з гіперглікемією, інсулінорезистентністю і цукровим діабетом 2-го типу, метаболічним синдромом [2]. Перспективним щодо обговорення є питання потенціалу використання ОК в лікуванні й профілактиці ожиріння, метаболічних розладів, зокрема цукрового діабету 2-го типу [2]. Доведено негативні кореляційні зв'язки між значеннями ОК сироватки крові й показниками глюкози крові та інсуліну натще, індексом резистентності до інсуліну (НОМА-IR), індексом маси тіла і позитивну кореляцію з рівнем адипонектину сироватки крові [10]. Разом з тим існують відомості, що зниження циркулюючого ОК, зумовлене прийомом лікарських засобів, які належать до групи антирезорбентів кісткової тканини, не впливає на метаболізм глюкози в жінок у період постменопаузи, що свідчить про суперечливу роль ОК у метаболізмі глюкози й енергії [8]. У сучасній літературі висловлюється думка, що сигналізація інсуліну опосередковано сприяє резорбції кісткової тканини остеокластами, що призводить до збільшення циркуляції некарбоксильованого ОК, який є регулятором метаболізму глюкози. ОК індукує процес гліколізу і стимулює кальцифікацію гладком'язових клітин судин *in vitro* [4, 8, 10, 11]. Незважаючи на

відсутність розуміння специфічних молекулярних механізмів, ключова роль ОК у фізіологічній і патологічній кальцифікації не викликає сумніву.

Кальцифікація артерій є важливою ознакою ССЗ і має багато спільного з мінералізацією скелета. Патологічний процес артеріальної кальцифікації має багато схожості з фізіологічним розвитком і формуванням кісток [7].

Специфічний для кісток білок — ОК є маркером остеохондрогенної трансдиференціації гладком'язових клітин судин. Гладком'язові клітини судин можуть зазнавати фенотипового переходу в клітини хондроцитарного, остеобластного й остеоцитарного ряду в кальцифікованому середовищі [7]. Фосфат прискорює процес фенотипової трансдиференціації, ознаками якої є втрата характерних гладком'язових маркерів і розвиток остеобластичних, таких як експресія Runx2, Pit-1, ОК і маркерів остеокластів, зокрема склеростину і подопладину (Pdpn/E11). Процес артеріальної кальцифікації пов'язаний з втратою супресорів кальцифікації, таких як неорганічний пірофосфат (PPi), матриксний білок Gla (MGP) і фетун А [7, 12]. Експресія ОК пов'язана з артеріальною кальцифікацією *ex vivo* та *in vitro*. ОК бере участь у процесі патологічної артеріальної кальцифікації гладком'язових клітин судин, який опосередкований сигнальним шляхом Wnt/ β -катеніну і залежить від їхньої мітохондріальної активності [7]. Отже, ОК є доведеним біохімічним індикатором остеогенезу, однак може розглядатися і як потенційний біомаркер ризику ССЗ [2, 7, 10, 12].

Досліджень, спрямованих на вивчення ролі ОК у патофізіології розвитку ССЗ, обмаль, однак доступні результати суперечливі. Низка науковців доводять, що зниження рівня циркулюючого ОК пов'язане з несприятливими наслідками ССЗ, такими як артеріальна кальцифікація, атеросклероз сонної артерії, збільшення товщини інтими-медіа сонної артерії та прогресуванням ССЗ, інші говорять про відсутність значущого впливу. Існують і дані, згідно з якими підвищені рівні загального ОК пов'язані з підвищеним ризиком несприятливих наслідків ССЗ [2].

У наведеному огляді літератури спробуємо проаналізувати доступні дані щодо впливу ОК на перебіг і прогресування ССЗ.

Теорія захисної ролі ОК і профілактика прогресування ССЗ

Протекторна роль ОК сироватки крові при ССЗ підтверджена результатами експериментальних і клінічних досліджень [10]. Низка дослідників вважають, що рівень ОК сироватки крові негативно корелює з основними факторами ризику ССЗ, такими як інсулінорезистентність, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія і неалкогольна жирова хвороба печінки [2, 10]. Відомо, що сироватковий ОК є регулятором енергетичного і гліколіпідного метаболізму, порушення яких є вагомим чинником формування ССЗ. Крім того, ОК сироватки крові може відігравати важливу роль у захисті клітин міокарда шляхом його зв'язування з рецептором GPRC6A. Рецептор GPRC6A (сімейства C, групи 6, групи A) є нещодавно відкритим рецептором, який експресується в тканинах міокарда і зв'язаний з G-білком, який вважається ангіопротективним цитокіном [10].

Механізм захисту від кардіоміопатії, опосередкований ОК, у мишей із цукровим діабетом 2-го типу вивчали Gamal et al. [13]. Дослідники встановили, що рівні ОК сироватки крові та експресії рецептора GPRC6A в групі мишей із цукровим діабетом були значно нижчими, ніж у групі контролю. Однак у мишей контрольної групи спостерігали зростання показників ОК сироватки крові та рівня експресії рецептора GPRC6A після підшкірної ін'єкції варфарину. На думку дослідників, міокардіопротекторна роль сироваткового ОК зумовлена підвищенням рівня адипонектину з наступним посиленням експресії рецептора GPRC6A, а також антиоксидантними, антиапоптичними механізмами [12, 13].

В експериментальному дослідженні Dou et al., виконаному на моделі мишей, встановлено, що введення екзогенного ОК пов'язане зі значущим зниженням ознак атеросклерозу, відновленням ендотелійзалежної релаксації, опосередкованої сигнальним шляхом фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/протеїнкінази B (Akt)/ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [14]. Подібні результати отримані в дослідженні Jung et al., які підтвердили, що ОК знижує прояви ураження ендотеліальних клітин аорти людини шляхом PI3K/Akt [15].

Указані ознаки підтверджено в низці клінічних досліджень. У метааналізі Seidu, Kunutsor, Khunti, проведеному на основі результатів 33 досліджень і даних 21 021 пацієнта, встановлено обернені значущі кореляції між значеннями загального ОК і показниками товщини інтими-медіа сонної артерії, кальцифікації аорти та коронарних судин, коронарного атеросклерозу, характеристиками атеросклеротичних бляшок. Згідно з результатами дослідників, вірогідно нижчі значення загального циркулюючого ОК ($-2,58$ нг/мл, 95% OR від $-3,85$ до $-1,32$; $p < 0,001$) спостерігали у пацієнтів із ССЗ порівняно з даними хворих контрольної групи [2]. У дослідженні Yang et al. продемонстрували значущий обернений зв'язок між значеннями загального ОК сироватки крові та збільшенням товщини інтими-медіа сонної артерії ($\beta = -0,117$; $r = -0,107$; $p < 0,01$) [16]. Kim et al. повідомили про обернений кореляційний зв'язок між значеннями загального ОК і кальцифікацією аорти, яку визначали за шкалою оцінки кальцію в аорті ($r = -0,238$; $p < 0,001$) [17]. У дослідженні Bao et al. продемонстровано обернену кореляцію між значеннями загального ОК сироватки крові та індексом коронарного атеросклерозу ($\beta = -0,497$; $p = 0,003$) [18]. У недавньому дослідженні Deng et al., проведеному в Китаї, оцінювали роль ОК у розвитку атеросклерозу сонних артерій у 335 чоловіків середнього віку ($52,40 \pm 3,87$ року). Середній рівень ОК у групі пацієнтів з атеросклерозом сонних артерій становив $18,71 \pm 6,20$ нг/мл і вірогідно відрізнявся від показників контрольної групи — $20,38 \pm 7,19$ нг/мл ($p = 0,039$). Як свідчать дані логістичного регресійного аналізу, рівень ОК (стандартизований $\beta = -0,024$; $p = 0,013$) незалежно й обернено пов'язаний з атеросклерозом сонних артерій у чоловіків середнього віку [19]. Вважається, що значення ОК сироватки крові є важливим гемодинамічним параметром у прогнозуванні перебігу ішемічної хвороби серця. Між значеннями ОК сироватки крові та ступенем васкулопатії при захворюваннях коронарних артерій до-

ведено негативний кореляційний зв'язок, що свідчить про збільшення кількості уражених судин за наявності нижчих значень ОК сироватки крові [10].

Цікавим є вивчення змін рівня ОК і його прогностичної цінності при гострих кардіологічних станах. Вважається, що стрес, який виникає при гострій серцевій недостатності, гострому інфаркті міокарда, пов'язаний з підвищенням рівня ОК. Існує припущення, що ОК пригнічує тонус парасимпатичної нервової системи, що може призвести до несприятливих наслідків постійної симпатичної гіперактивності. ОК є посередником гострої реакції на стрес, що підтверджено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [5]. У деяких ранніх дослідженнях описували зниження рівня ОК у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [20, 21]. Дослідники пояснювали пригнічення вироблення ОК під впливом глюкокортикостероїдів, рівень яких був підвищеним при гострій реакції на стрес, у тому числі при гострому інфаркті міокарда. Даний механізм спростований Berger et al., які повідомили, що легкі психічні стресори знижували рівень ОК у плазмі щурів, тоді як гострий стресор викликав реакцію «бійся або біжи» і підвищення рівня ОК [22]. Дослідниками доведено підвищення рівня ОК у відповідь на стрес незалежно від рівня глюкокортикостероїдів і роботи кори надниркових залоз [22]. У дослідженні Tian, Yang, Jin було помічено, що ОК збільшувався лише при гострій реакції на стрес, яка включала рух опорно-рухового апарату [5].

Питання модуляції парасимпатичного тонушу шляхом регуляції рівня ОК при гострих кардіологічних станах потребує подальшого вивчення. Сигналізація ОК може бути потенційною терапевтичною мішенню в лікуванні гострого інфаркту міокарда. Нижчі рівні ОК унаслідок пригнічення симпатичної гіперактивності можуть мати захисний ефект при гострому інфаркті міокарда [5].

Варто відзначити, що в дослідженні Tian, Yang, Jin під час гострої реакції на стрес спостерігали підвищення рівня некарбоксілюваного ОК [5]. Вищий рівень некарбоксілюваного ОК пов'язаний з нижчим ризиком розвитку атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Існують повідомлення про можливий вплив некарбоксілюваного ОК на зменшення прогресування кальцифікації [4].

Роль ОК у прогресуванні ССЗ

Механізми патогенетичного зв'язку ОК і прогресування захворювань серцево-судинної системи незрозумілі. Запропоновано кілька основних шляхів.

Зокрема, остеобластоподібні клітини, які є джерелом ОК, виявлено безпосередньо в зонах атеросклеротичного ураження [2]. У дослідженні Liu et al. доведено, що високі рівні ОК у сироватці крові пов'язані з вищим ризиком кальцифікації атеросклеротичної бляшки [8]. ОК може брати участь у процесі кальцифікації артерій і клапанів, що призводить до зниження еластичності й пружності судинної стінки [2]. На основі даних імуногістохімічних досліджень повідомили про вищу експресію ОК у кальцифікованих атеросклеротичних бляшках сонних артерій і за наявності прогресуючого ураження артеріальної стінки [7].

Усе більше досліджуються асоціативні зв'язки між наявністю високих значень ОК і розвитком і прогресуванням атеросклеротичних уражень, однак це питання спірне. Високі значення загального циркулюючого ОК пов'язані з вищим ризиком розвитку атеросклерозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і кальцифікацією судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [7]. У хворих на гіпертонічну хворобу підвищені значення загального остеокальцину (включно з некарбоксілюваною формою) пов'язані з вищим ризиком кальцифікації сонної артерії [4].

Ще один патофізіологічний шлях висвітлено в роботах Gossel et al. і Flammer et al., які вбачали зв'язок між кістковим метаболізмом і пошкодженням ендотелію з подальшим розвитком ССЗ, зокрема атеросклеротичної дегенерації аортального клапана, коронарним атеросклерозом, у мобілізації ендотеліальних клітин-попередників (ЕРС) з кісткового мозку та формуванні комплексу ЕРС-ОСН [24–26]. Пошкодження ендотелію порушує структуру позаклітинного матриксу і змінює зв'язок між ендотеліальними й інтерстиціальними клітинами клапанів, які є невід'ємною частиною визначення функціональності стулки і реакції на кровотік [24]. Gossel et al. повідомили, що циркулюючий комплекс ЕРС-ОСН відіграє значну роль у патогенезі й прогнозуванні тяжкого кальцинозного стенозу аорти [25]. У цьому ж дослідженні в пацієнтів з тяжким кальцинозним аортальним стенозом спостерігали зниження загального рівня ЕРС на фоні підвищення частки ЕРС-ОСН, що могло сприяти прискореній кальцифікації судин і клапанів. Sider et al. показали, що кальцифікація аортального клапана виникає внаслідок зміни складу й структури позаклітинного матриксу, що призводить до його дегенерації та активізації остеогенного метаболізму [27].

Цікавим є дослідження Zhang et al., які вивчали можливість прогнозування систолічної дисфункції лівого шлуночка і серцевої смерті на основі аналізу показників ОК сироватки крові 258 пацієнтів кардіологічного відділення. Згідно з отриманими результатами, вірогідно вищі показники ОК сироватки крові встановлено в групі чоловіків із середнім показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) >62 %, порівняно з даними чоловіків з ФВЛШ ≤62 % ($p = 0,042$). Також у групі чоловіків доведено значущий кореляційний зв'язок між значеннями сироваткового ОК і показниками ФВЛШ ($\beta = 0,095$; $p = 0,028$). Крім того, у групі чоловіків зі зниженим рівнем ОК доведено вищий ризик майбутньої серцевої смерті (на початковому етапі) порівняно з даними, визначеними в групі чоловіків з підвищеними значеннями ОК. При порівнянні показників ОК у групах жінок з урахуванням значень середньої ФВЛШ статистично значущої відмінності не доведено, вірогідні кореляційні зв'язки між показниками відсутні. Дослідники дійшли висновку, що нижчі рівні ОК сироватки крові в чоловіків є предикторами систолічної дисфункції лівого шлуночка і серцевої смерті [10].

Відмінність показників ОК у сироватці крові в чоловіків і жінок підтверджена в низці досліджень [2, 10]. Зокрема, Year et al. повідомили про U-подібний зв'язок, з підвищеним ризиком на обох кінцях розподілу, між значеннями загального циркулюючого ОК і показниками смертності від усіх причин, і від ССЗ зокрема, в чоловіків віком 70–89 років [28]. Дослідниками встановлено, що як низькі, так і високі значення загального ОК пов'язані з підвищеним ризиком досліджуваних наслідків. Доведено прогресування кальцифікації нижньої частини черевної аорти в чоловіків літнього віку за наявності вищої концентрації загального ОК (включно з некарбоксілюваною формою) [7, 28].

Гендерну різницю в значеннях ОК пояснюють відмінністю кісткового метаболізму, швидкість якого є значно вищою в жінок, особливо в період постменопаузи [1]. Недостатня кількість кальцію та фосфору в жінок у період постменопаузи призводить до низької мінералізації кісткової тканини. Унаслідок зниження швидкості утворення кристалів гідроксіапатиту вільний ОК секритується в кровообіг, що призводить до підвищення концентрації ОК у сироватці крові. Вказаний механізм вважається основною причиною гендерної різниці в значеннях ОК на даний час [10].

Залишається невивченим питання про роль різних форм ОК у патофізіології розвитку і прогресування ССЗ. Більшість доступних результатів досліджень обмежені даними щодо загального циркулюючого ОК. Однак у дослідженні Choi et al. доведено прямий кореляційний зв'язок між показниками циркулюючого некарбоксілюваного ОК і кальцифікацією коронарної артерії [29]. Натомість у дослідженні типу «випадок — контроль» вірогідно нижчий рівень циркулюючого карбоксілюваного ОК встановлено у хворих з ішемічною хворобою серця ($-0,50$ нг/мл; 95% OR від $-0,71$ до $-0,29$; $p < 0,001$) порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи [2]. В експериментальних умовах на тваринній моделі підтверджено, що некарбоксілюваний ОК є більш активною формою порівняно з карбоксілюваним варіантом, відіграє ключову роль у регуляції метаболізму глюкози, енергії та може бути пов'язаний з розвитком ССЗ. Однак питання, чи є некарбоксілюваний ОК більш активною формою в людей, залишається відкритим [2].

Залишається невивченим питання про роль різних форм ОК у патофізіології розвитку і прогресування ССЗ. Більшість доступних результатів досліджень обмежені даними щодо загального циркулюючого ОК. Однак у дослідженні Choi et al. доведено прямий кореляційний зв'язок між показниками циркулюючого некарбоксілюваного ОК і кальцифікацією коронарної артерії [29]. Натомість у дослідженні типу «випадок — контроль» вірогідно нижчий рівень циркулюючого карбоксілюваного ОК встановлено у хворих з ішемічною хворобою серця ($-0,50$ нг/мл; 95% OR від $-0,71$ до $-0,29$; $p < 0,001$) порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи [2]. В експериментальних умовах на тваринній моделі підтверджено, що некарбоксілюваний ОК є більш активною формою порівняно з карбоксілюваним варіантом, відіграє ключову роль у регуляції метаболізму глюкози, енергії та може бути пов'язаний з розвитком ССЗ. Однак питання, чи є некарбоксілюваний ОК більш активною формою в людей, залишається відкритим [2].

Теорія відсутності значущого впливу ОК на ССЗ

Крім того, існує низка наукових досліджень, у яких повідомляють про відсутність значущого впливу значень ОК на розвиток і прогресування ССЗ.

У дослідженні Seidu, Kunutsor, Khunti, проведеному на основі об'єднаного аналізу проспективних даних, не доведено статистично значущих зв'язків між рівнем загального ОК і розвитком тяжких форм ССЗ, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця або інсульту [2].

Ling, Wang, Wu, Gao повідомили про відсутність вірогідного впливу значень ОК на перебіг ішемічної хвороби серця і коронарного атеросклерозу [11]. У дослідженні Year et al. показники загального ОК не були пов'язані з розвитком інфаркту міокарда чи інсульту [30]. У дослідженні Hwang et al. встановлено, що значення ОК сироватки крові не впливають на ризик ССЗ у майбутньому [31].

При характеристиці впливу окремих форм ОК у проспективному когортному дослідженні не доведено зв'язку між рівнем некарбоксілюваного ОК та особливостями перебігу ішемічної хвороби серця або інсульту [2]. Дослідниками не встановлено суттєвої відмінності рівнів циркулюючого некарбоксілюваного ОК у пацієнтів із ССЗ і без них [2].

Висновок

Отже, існує низка гіпотез щодо характеристики ролі ОК у розвитку й прогресуванні ССЗ. Згідно з результатами проведеного аналізу ОК є потенційним біомаркером стану серцево-судинної системи, а підвищені значення загального ОК сироватки крові пов'язані з потенційно захисним механізмом щодо розвитку серцево-судинних захворювань. Існують суперечності у висновках деяких досліджень, що підкреслює необхідність проведення широкомасштабних досліджень для обґрунтування зв'язку між значеннями циркулюючого ОК і хворобами серцево-судинної системи. Невідповідність у наукових висновках може бути пов'язана з малими розмірами досліджуваних вибірок, що різняться за етнічним походженням, статтю, популяціями, різними методами вимірювання ОК. Крім того, більшість досліджень вивчали вплив загального ОК, що може бути пов'язано з помилковими судженнями, зважаючи на потенційно різні точки впливу некарбоксілюваної та карбоксілюваної його форм.

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

Внесок авторів. Ковальчук А.В. — формулювання теми та завдання, написання тексту; Зінич О.В. — концепція та дизайн огляду; Кушнарєва Н.М., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О. — підбір та обробка матеріалів, оформлення тексту.

Список літератури

1. Wen L., Chen J., Duan L., Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2018. 18(1). 3–15. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8940>.
2. Seidu S., Kunutsor S.K., Khunti K. Association of circulating osteocalcin with cardiovascular disease and intermediate cardiovascular phenotypes: systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019. 53(6). 286–295. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1655166>.
3. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 70(1). 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>.
4. Qaradakh T., Gadanec L.K., Tacey A.B., Hare D.L., Buxton B.F., Apostolopoulos V. et al. The Effect of Recombinant Undercarboxylated Osteocalcin on Endothelial Dysfunction. *Calcified Tissue International*. 2019. 105(5). 546–556. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00600-6>.
5. Tian A., Yang C., Jin Z. Osteocalcin in acute stress response: from the perspective of cardiac diseases. *Current Medical Research And Opinion*. 2020. 36(4). 545–546. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1723073>.
6. Mao H., Li L., Fan Q., Angelini A., Saha P.K., Coarfa C. et al. Endothelium-specific depletion of LRP1 improves glucose homeostasis through inducing osteocalcin. *Nature Communications*. 2021. 12(1). 5296. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25673-6>.
7. Rashdan N.A., Sim A.M., Cui L., Phadwal K., Roberts F.L., Carter R. et al. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered *Wnt* Signaling and Glucose Metabolism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020. 35(2). 357–367. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3888>.
8. Liu D., Chen L., Dong S., Peng Z., Yang H., Chen Y. et al. Bone mass density and bone metabolism marker are associated with progression of carotid and cardiac calcified plaque in Chinese elderly population. *Osteoporosis International*. 2019. 30(9). 1807–1815. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05031-5>.
9. Mizokami A., Kawakubo-Yasukochi T., Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochemical Pharmacology*. 2017. 132. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.001>.
10. Zhang X.L., Shen Y., Ma X.J., Lu Z.G., Xu Y.T., Xiong Q. et al. Low serum osteocalcin levels are correlated with left ventricular systolic dysfunction and cardiac death in Chinese men. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2019. 40(4). 486–491. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0080-0>.
11. Ling Y., Wang Z., Wu B., Gao X. Association of bone metabolism markers with coronary atherosclerosis and coronary artery disease in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Metab.* 2017. 36(3). 352–363. doi: 10.1007/s00774-017-0841-8.
12. Liu S., Gao F., Wen L., Ouyang M., Wang Y., Wang Q. et al. Osteocalcin Induces Proliferation via Positive Activation of the PI3K/Akt, P38 MAPK Pathways and Promotes Differentiation Through Activation of the GPRC6A-ERK1/2 Pathway in C2C12 Myoblast Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017. 43(3). 1100–1112. <https://doi.org/10.1159/000481752>.
13. Gamal S.M., Sadek N.B., Rashed L.A., Shawky H.M., Gamal E.M. Effect of gamma-carboxylase inhibition on serum osteocalcin may be partially protective against developing diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rats. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2016. 13. 405–417. doi: 10.1177/1479164116653239.
14. Dou J., Li H., Ma X., Zhang M., Fang Q., Nie M. et al. Osteocalcin attenuates high fat diet-induced impairment of endothelium-dependent relaxation through Akt/eNOS-dependent pathway. *Cardiovascular Diabetology*. 2014. 13. 74. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-74>.
15. Jung C.H., Lee W.J., Hwang J.Y., Lee M.J., Seol S.M., Kim Y.M. et al. The preventive effect of uncarboxylated osteocalcin against free fatty acid-induced endothelial apoptosis through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *Metabolism*. 2013. 62. 1250–1257. doi: 10.1016/j.metabol.2013.03.005.
16. Yang R., Ma X., Dou J., Wang F., Luo Y., Li D. et al. Relationship between serum osteocalcin levels and carotid intima-media thickness in Chinese postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2013. 20(11). 1194–1199. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31828aa32d>.
17. Kim K.J., Kim K.M., Park K.H., Choi, H.S., Rhee Y., Lee Y.H. et al. Aortic calcification and bone metabolism: the relationship between aortic calcification, BMD, vertebral fracture, 25-hydroxyvitamin D, and osteocalcin. *Calcified Tissue International*. 2012. 91(6). 370–378. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9642-1>.
18. Bao Y., Zhou M., Lu Z., Li H., Wang Y., Sun L. et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clinical Endocrinology*. 2011. 75(2). 196–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04065.x>.
19. Deng H., Lu H., Dai Y., Li L., Cao J., Zhu D. Relationship between Serum Osteocalcin and Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Men in China: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research International*. 2018. 1751905. <https://doi.org/10.1155/2018/1751905>.
20. Goliash G., Blessberger H., Azar D., Heinze G., Wojta J., Biegelmayer C. et al. Markers of bone metabolism in premature myo-

cardial infarction (≤ 40 years of age). *Bone*. 2011. 48(3). 622-626. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.005>.

21. Napal J., Amado J.A., Riancho J.A., Olmos J.M., González-Macías J. Stress decreases the serum level of osteocalcin. *Bone and Mineral*. 1993. 21(2). 113-118. [https://doi.org/10.1016/s0169-6009\(08\)80013-x](https://doi.org/10.1016/s0169-6009(08)80013-x).

22. Berger J.M., Singh P., Khrimian L., Morgan D.A., Chowdhury S., Arteaga-Solis E. et al. Mediation of the Acute Stress Response by the Skeleton. *Cell. Metabolism*. 2019. 30(5). 890-902.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.012>.

23. Yu L., Huang B., Po S.S., Tan T., Wang M., Zhou L. et al. Low-Level Tragus Stimulation for the Treatment of Ischemia and Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Proof-of-Concept Study. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2017. 10(15). 1511-1520. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.036>.

24. Go J.L., Prem K., Al-Hijji M.A., Qin Q., Noble C., Young M.D. et al. Experimental Metabolic Syndrome Model Associated with Mechanical and Structural Degenerative Changes of the Aortic Valve. *Scientific Reports*. 2018. 8(1). 17835. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36388-y>.

25. Gossel M., Modder U.I., Atkinson E.J., Lerman A., Khosla S. Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. 52. 1314-1325. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.019>.

26. Flammer A.J., Gössl M., Widmer R.J., Reriani M., Lennon R., Loeffler D. et al. Osteocalcin positive CD133+/CD34-/KDR+ progenitor cells as an independent marker for unstable atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2012. 33(23). 2963-2969. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs234>.

27. Sider K.L., Zhu C., Kwong A.V., Mirzaei Z., de Langé C.F., Simmons C.A. Evaluation of a porcine model of early aortic valve sclerosis. *Cardiovascular pathology*. 2014. 23(5). 289-297. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.05.004>.

28. Yeap B.B., Chubb S.A.P., Flicker L., McCaul K.A., Ebeling P.R., Hankey G.J. et al. Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. *The Health In Men Study. Osteoporosis Int*. 2012. 23(2). 599-606. doi: 10.1007/s00198-011-1586-1.

29. Choi B.H., Joo N.S., Kim M.J., Kim K.M., Park K.C., Kim Y.S. Coronary artery calcification is associated with high serum concentration of undercarboxylated osteocalcin in asymptomatic Korean men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. 83(3). 320-326. doi: 10.1111/cen.12792.

30. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., Byrnes E., Beilby J.P., Ebeling P.R. et al. Proportion of Undercarboxylated Osteocalcin and Serum P1NP Predict Incidence of Myocardial Infarction in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. 100(10). 3934-3942. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1899>.

31. Hwang Y.C., Kang M., Cho I.J., Jeong I.K., Ahn K.J., Chung H.Y. et al. Association between the circulating total osteocalcin levels and the development of cardiovascular disease in middle-aged men: a mean 8.7-year longitudinal follow-up study. *J. Atheroscler. Thromb*. 2015. 22(2). 136-143. doi: 10.5551/jat.25718.

Отримано/Received 20.06.2023

Рецензовано/Revised 24.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.08.2023 ■

Інформація про авторів

Alla Kovalchuk, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; fax: +380(44)4301036; phone: +380(67)2323818; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Olesia Zynych, Dr. habil., Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Nataliia Kushnareva, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliakush@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Olha Prybyla, Junior Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Kateryna Shyshkan-Shyshova, MD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

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. Kovalchuk A.V. — formulating the topic and task, writing the text; Zynich O.V. — concept and design of the review; Kushnareva N.M., Prybyla O.V., Shyshkan-Shyshova K.O. — selection and processing of materials, text design.

A.V. Kovalchuk, O.V. Zynich, N.M. Kushnareva, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova

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

Osteocalcin role in the development and progression of cardiovascular diseases

Abstract. Cardiovascular diseases have been the leading cause of death worldwide for a long time. Despite numerous studies on the pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases, there are many debatable issues. In recent years, an increasing number of scientific reports have appeared regarding the presence of common mechanisms in the development of bone tissue and arterial calcification. One of the connecting links in this interaction is considered to be the impact of osteocalcin. Osteocalcin is a vitamin K-dependent protein of the bone matrix, synthesized by osteoblasts. The main function of osteocalcin is the synthesis of hydroxyapatites as main mineral component of bone tissue. In addition, osteocalcin has a wide range of extraosseous effects, the most studied is participation in the regulation of glycolipid and energy metabolism. Research on the osteocalcin role in the development and

progression of cardiovascular diseases are scarce, the available data is contradictory. For a deeper understanding of this problem, we conducted a systematic analysis of modern literature based on data from the scientific databases Medline (Pubmed), Scopus, Web of Science, Google Scholar, and Cochrane Library for 2013–2023. According to its results, osteocalcin is a potential biomarker of cardiovascular status, its increased values are associated with a potentially protective mechanism against the development of cardiovascular diseases. Contradictory views on the understanding of the pathogenetic mechanism of influence of general osteocalcin and its forms on the course of cardiovascular diseases necessitate conduction of further research.

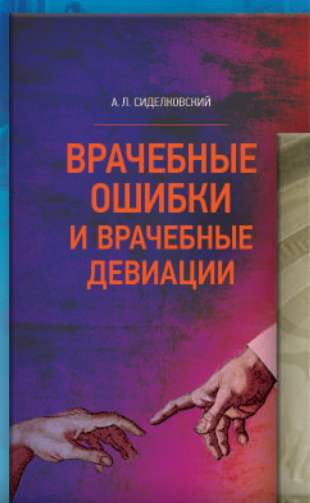
Keywords: osteocalcin; cardiovascular diseases; biomarker; atherosclerosis; calcification



AKSİMED

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.







AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ЕУТИРОКС®

Оригінальний левотироксин



-  Удосконалена формула¹⁻³
-  Відповідність сучасним¹⁻³ специфікаційним вимогам
-  Унікальна лінійка з 6 дозувань⁴
-  Інноваційна система захисту від фальсифікації⁵

ТОЧНЕ ДОЗУВАННЯ – ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ!



Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію крохмалозаменник, кислота лимонна безводна, магній стеарат. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг. Лікарська форма: Таблетки. Фармакотерапевтична група: Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ: H03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреозного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреозного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як заміна терапії при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувались. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антигіретичними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при переодозуванні, у раз перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (шлотава аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдогугор мозку, тремор; блівання, діарея, зменшення маси тіла, підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке) (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.л. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелскає КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinetics 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan;35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС, UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ch

MERCK

acino

UA-EUTH-EIM-012023-059 UA-EUT-00022