

# МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## L-ТИРОКСИН Левотироксину натрію 50/75/100/125/150 мкг БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ  
лактози<sup>1-4</sup>

### Стабільність дози<sup>5</sup> проти гіпотиреозу<sup>1-4</sup>

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ  
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)  
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)  
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)  
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

**Склад:**

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;  
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;  
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;  
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;  
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмаллінколат (тип А), гідроксид довголанцинової парцеляни.  
**Лікарська форма.** Таблетки.  
**Фармакотерапевтична група.** Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Неповнений гіпертиреоз будь-якого походження. Неповнена недостатність кори надиркових залоз. Неповнена гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надиркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

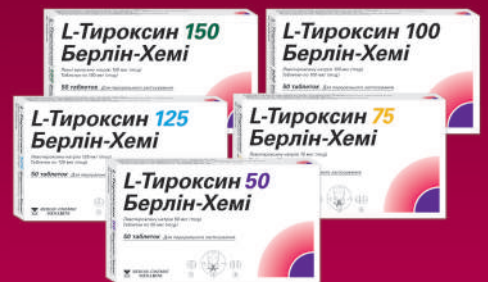
**Побічні реакції.** Якщо дозу пацієнт не змінює, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при загоді швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливі виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. З окремих повідомлень про розвиток анафілактичного шоку та ін. У зв'язку з застосуванням препарату треба вважати. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

**Представництво - БЕРЛІН-ХЕМІ А. МЕНАРІН УКРАЇНА ТМОВХ**

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**Показання.**

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ;  
доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресія та заміна термін раку щитовидної залози, пов'язаним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313; L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/03; L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/04; L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

**Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Глінкерб Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. Patel H, Salsap A, Danasekru R, Salk A. The effect of excipients on the stability of levthyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003 Oct 2;284(1-2):35-43. doi: 10.1016/S0378-5173(03)00887-9. PMID: 12972334.

UA\_THY\_02-2022\_V1\_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Том 19,  
№ 6,  
2023

**Zaslavsky**<sup>®</sup>  
Publishing house

www.mif-ua.com

**BERLIN-CHEMIE**  
MENARINI



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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, № 6, 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, № 6, 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 26.10.2023 р., протокол № 3

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. 8,14  
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-ієґ-134.

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

Рітецький 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, № 6, 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» (26.10.2023, Protocol № 3)

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 8,14  
Circulation 3000. Order 2023-iej-134.

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

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

<i>Черняєва А.О.</i> Інсулінорезистентність та гіперурикемія у хворих на цукровий діабет 1-го типу: клініко- біохімічні кореляти ..... 6	<i>A.O. Cherniaieva</i> Insulin resistance and hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and biochemical correlates ..... 6
<i>Мартиненко Р.В., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В., Рудь М.В., Вільхова О.В., Москаленко Р.А., Мартиненко В.Б.</i> Експресія клітин Ki67 та CD68+ моноцитарного паростка червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в системі регуляції «гіпоталамус — гіпофіз — яєчко»: експериментальне дослідження ..... 13	<i>R.V. Martynenko, V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk, N.V. Boruta, M.V. Rud, O.V. Vilkhova, R.A. Moskalenko, V.B. Martynenko</i> Expression of Ki67 and CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic-pituitary-testis regulatory system: the experimental study ..... 13
<i>Комариця О.Й., Радченко О.М., Москва Х.А., Боровець М.О.</i> Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки ..... 20	<i>O.Y. Komarytsia, O.M. Radchenko, K.A. Moskva, M.O. Borovets</i> Changes in gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease ..... 20
<i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю.</i> Взаємозв'язки між показниками глікованого гемоглобіну та діабетичним дистресом у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів ..... 25	<i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko</i> The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus ..... 25
<i>Хоперія В., Мостюк О., Дінець А., Шептуха С., Губар О., Горобейко М.</i> Нове уявлення про гістопатологічні особливості Warthin-подібної папілярної карциноми щитоподібної залози ..... 29	<i>V. Hoperia, O. Mostiuk, A. Dinets, S. Sheptukha, O. Hubar, M. Gorobeiko</i> New insights into histopathological features of Warthin-like papillary thyroid carcinoma ..... 29
<i>Кирилюк М.Л., Сук С.А.</i> Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані) ..... 34	<i>M.L. Kyryliuk, S.A. Suk</i> Pathogenesis of diabetic macular edema: role of the glial factor (literature review and own data) ..... 34
<i>Мірошніченко О.С.</i> Роль лептинорезистентності в розвитку неоплазій щитоподібної залози ..... 39	<i>O.S. Miroshnichenko</i> The role of leptin resistance in the development of thyroid neoplasia ..... 39

**Огляд літератури****Literature Review**

<i>Чернявська І.В., Дубовик В.М., Гончарова О.А., Ашуров Е.М.</i> Вплив стресу на морфофункціональний стан щитоподібної залози (огляд літератури) ..... 43	<i>I.V. Chernyavska, V.M. Dubovik, O.A. Goncharova, E.M. Ashurov</i> The effect of stress on the thyroid morphofunctional status (literature review) ..... 43
<i>Муравльова О.В., Шаєнко З.О., Дворник І.Л., Сізова Л.М., Ільченко В.І., Пурденко Т.І., Шпетний О.А.</i> Цукровий діабет і COVID-19: життя з подвійним ризиком ..... 49	<i>O.V. Muravlova, Z.O. Shaienko, I.L. Dvornyk, L.M. Sizova, V.I. Ilchenko, T.I. Purdenko, O.A. Shpetnyi</i> Diabetes mellitus and COVID-19: living with double risk ..... 49
<i>Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Чернявська І.В., Олейнікова С.П., Кривошапка О.В.</i> Нові можливості корекції автоімунних порушень у хворих на цукровий діабет 1-го типу та розсіяний склероз ..... 56	<i>P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, I.V. Chernyavska, S.P. Oleynikova, O.V. Kryvoshapka</i> Emerging strategies for treating autoimmune disorders in patients with type 1 diabetes and multiple sclerosis ..... 56

**Клінічний випадок****Clinical Case**

<i>Ліщук О.З., Суслик Г.І., Урбанович А.М.</i> Рідкісний випадок медулярної карциноми ..... 62	<i>O.Z. Lishchuk, H.I. Suslyk, A.M. Urbanovych</i> A rare case of medullary carcinoma ..... 62
<i>Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Кітура Є.М., Іваницький І.В.</i> Проблема своєчасного діагнозу первинного гіперальдостеронізму. Клінічний випадок ..... 65	<i>V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, M.V. Tkachenko, O.A. Kiryan, Ye.M. Kitura, I.V. Ivanitsky</i> The problem of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clinical case ..... 65

**Рецензії****Reviews**

Рецензія на монографію «Їжа, харчування та хвороби людини. Еволюційний та історичний аспекти» (автор — Г.Ф. Генделека, доктор медичних наук, професор; Одеса: Поліграф, 2023. 496 с.) ..... 70	Review of the monograph “Food, nutrition, and human diseases. Evolutionary and historical aspects” (author — H.F. Hendeleka, MD, PhD, Professor; Odesa: Polygraph, 2023. 496 p.) ..... 70
---	--



Черняєва А.О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна  
Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна

## Інсулінорезистентність та гіперурикемія у хворих на цукровий діабет 1-го типу: клініко-біохімічні кореляти

**Резюме. Актуальність.** У деяких хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу відзначається клінічна симптоматика, притаманна ЦД 2-го типу, а саме ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), артеріальна гіпертензія, гіперурикемія (ГУ), дисліпідемія. Таким чином, спостерігається метаболічний синдром, що отримав назву «подвійний діабет». Він асоційований з підвищеною частотою мікро- і макросудинних хронічних ускладнень (нефропатія, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок та ішемічна хвороба серця). **Мета дослідження:** кількісна оцінка вираженості інсулінорезистентності за допомогою непрямих (неінсулінових) методів та визначення її зв'язку із сироватковим рівнем сечової кислоти (СК) у хворих на ЦД 1-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 181 хворого на ЦД 1-го типу, середній вік  $42,5 \pm 12,1$  року. Проведено антропометричне дослідження. Використовували непрямі методи кількісної оцінки ІР. Аналіз проводили методами непараметричної і параметричної статистики. **Результати.** У хворих з ГУ значення антропометричних індексів були значуще вищими, ніж у хворих з нормоурикемією, що вказувало на абдомінальний тип відкладення жиру. У хворих з ГУ спостерігалася більш виражена ІР порівняно з хворими з нормоурикемією. Встановлено, що у хворих на ЦД 1-го типу сироватковий рівень СК позитивно корелює з індексом маси тіла, обводом талії (ОТ), індексами ОТ/ОС, тригліцериди/холестерин ліпопротеїнів високої щільності та негативно — з розрахунковими: швидкістю утилізації глюкози, чутливістю до інсуліну і натуральним логарифмом швидкості утилізації глюкози. Покроковим мультифакторним регресійним аналізом моделей з досліджуваних предикатів відібрано групу змінних з найбільшим внеском у варіацію сироваткового рівня СК. **Висновки.** Показано, що у хворих на ЦД 1-го типу з ГУ спостерігається значуще більш виражена ІР. Встановлено наявність кореляційного зв'язку антропометричних і розрахункових індексів, що відображають вираженість ІР, з сироватковим рівнем СК. Відібрано групу предикатів з найбільшим внеском у дисперсію сироваткового рівня СК у хворих на ЦД 1-го типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу; інсулінорезистентність; гіперурикемія; сечова кислота; кореляційний зв'язок

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу — автоімунне захворювання, що виникає внаслідок руйнування панкреатичних  $\beta$ -клітин з розвитком абсолютного дефіциту інсуліну [1]. За даними дослідження DDCT, кількість хворих на ЦД 1-го типу з надмірною масою тіла у 1980–1990 рр. зростає втричі [2]. Показано, що

у деяких хворих на ЦД 1-го типу трапляється клінічна симптоматика, притаманна ЦД 2-го типу, а саме ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), артеріальна гіпертензія (АГ), гіперурикемія (ГУ), дисліпідемія або метаболічний синдром [3]. Цей клінічний феномен отримав назву «подвійний діабет» (double diabetes) [3, 4]. Доведено, що подвійний діабет асоційова-

ний з підвищеною частотою мікро- і макросудинних хронічних ускладнень, як-от нефропатія, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок та ішемічна хвороба серця [5].

Тривалий час наявність ІР у хворих на ЦД 1-го типу ставили під сумнів. Механізми розвитку ІР у хворих на ЦД 1-го типу досі залишаються недостатньо вивченими. Найбільш вагомою причиною «занедбаності» цієї проблеми є складність адекватної кількісної оцінки ІР у хворих на ЦД 1-го типу.

Золотим стандартом кількісної оцінки вираженості ІР є швидкість утилізації глюкози (ШУГ), яка розраховується за результатами гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту [6]. Клемп-тест — інвазивне, трудомістке і дороге дослідження, яке виконується зазвичай з дослідницькою метою. У рутинній клінічній практиці у хворих на ЦД 2-го типу для кількісної оцінки вираженості ІР використовують гомеостатичну модель НОМА [7, 8]. Використання гомеостатичної моделі можливе за умов збереженої секреції інсуліну, що обмежує її застосування у хворих на ЦД 1-го типу.

Найбільш уживаним методом кількісної оцінки вираженості ІР у хворих на ЦД 1-го типу є розрахована ШУГ (рШУГ) [9]. З'ясовано, що низькі значення рШУГ у хворих на ЦД 1-го типу корелюють з вираженістю ІР [10]. Серед інших непрямих (неінсулінових) методів кількісної оцінки вираженості ІР у хворих на ЦД 1-го типу, що базуються на широко доступних клінічних параметрах і яким притаманна висока чутливість і специфічність порівняно з клемп-тестом, є розрахована чутливість до інсуліну (рЧІ) [11]; натуральний логарифм ШУГ (lnШУГ) [6]; відношення рівня тригліцеридів (ТГ) до рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) (ТГ/ХС-ЛПВЩ) та індекс вісцерального ожиріння (ІВО) [12].

Попередніми дослідженнями було встановлено, що у хворих на ЦД 1-го типу в структурі порушень пуринового метаболізму на ГУ припадає 13,8 % [13]. Показано, що висока інтенсивність пуринового метаболізму у хворих на ЦД 1-го типу реалізується шляхом зниженого анаболізму, підвищеного окиснення та пригнічення реутилізації пуринових основ і залежить від стану глікемічного контролю.

**Мета дослідження:** дати кількісну оцінку вираженості ІР за допомогою непрямих (неінсулінових) методів та визначити її зв'язок з сироватковим рівнем сечової кислоти (СК) у хворих на ЦД 1-го типу.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини. Дизайн дослідження, інформація для хворого і форма інформованої згоди на участь у дослідженні були розглянуті та ухвалені комісією з питань етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Обстежено 181 хворого на ЦД 1-го типу (94 жінки і 87 чоловіків) старше 18 років, середній вік  $42,5 \pm 12,1$  року. За тривалістю захворювання обстежені розподілялися таким чином: до одного року — 15,5 %, від одного до п'яти років — 25,9 %, від п'яти до десяти років — 21,0 %, понад 10 років — 37,6 %. Середній вік на момент маніфестації захворювання становив  $25,2 \pm 12,1$  року. До дослідження були залучені пацієнти із стабільним болюсно-базальним режимом інсулінотерапії протягом року. Медіана добової дози інсуліну в досліджуваній когорті становила 45 [36–68] ОД/добу або 0,72 [0,56–0,98] ОД/кг/добу.

Антропометричні дослідження: вимірювання зросту (м) пацієнтів проводили за допомогою медичного механічного ростоміра Харпендена, маси тіла (кг) — на електронних вагах Beurer GS 20 Summer Sky. Індекс маси тіла (ІМТ) (кг/м<sup>2</sup>) розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту (м<sup>2</sup>). Обвід талії (ОТ) і стегон (ОС) (см) вимірювали сантиметровою стрічкою у вертикальному положенні. Індекс ОТ/ОС (ІОТ/ОС) визначали як частку ОТ і ОС.

Рівень артеріального тиску (АТ) вимірювали на плечовій частині лівої верхньої кінцівки на рівні серця за допомогою автоматичного сфігмоманометра (OMRON Corporation, Japan) з манжетою відповідного розміру. Вимірювання АТ проводили після 5–10 хв перебування хворого в стані спокою в положенні сидячи. Рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ розраховували як середнє двох послідовних вимірювань. АГ діагностували за рівня АТ > 140/90 мм рт.ст. [14].

Аналіз біохімічних показників венозної крові включав визначення рівня глікемії натще (ГКН, ммоль/л) глюкозооксидазним методом, глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>, %) колориметричним методом, концентрації креатиніну (Кр, мкмоль/л) методом Поппера за кольоровою реакцією Леффе (референтні значення для жінок — 44–97; для чоловіків — 44–115) [15], СК (мкмоль/л) колориметричним методом (референтні значення: для чоловіків < 420, для жінок < 350), загального холестерину (ЗХС, ммоль/л) (референтні значення 3,62–6,21), ТГ (ммоль/л) (референтні значення 0,45–1,86) колориметричним методом, ХС-ЛПВЩ (ммоль/л) (референтні значення: для чоловіків > 1,45 ммоль/л, для жінок > 1,68) методом осадження в сироватці. Для перерахунку вмісту ТГ з ммоль/л в мг/дл використовували коефіцієнт 0,056 ммоль/л.

Швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) оцінювали за рівнянням СКД-ЕРІ [16].

Використовували непрямі методи кількісної оцінки ІР:

1. рШУГ, мг/кг/хв:  $24,31 - (12,22 \times \text{ІОТ/ОС, ум.од.}) - (3,29 \times \text{АГ [0 — немає; 1 — є]}) - (0,57 \times \text{HbA}_{1c}, \%)$  [17].
2. рЧІ, ум.од.:  $\text{exp. } 4,1075 - 0,1299 \times \text{ОТ, см} - 1,05819 (\text{добова доза інсуліну, ОД/кг}) - 0,00354 (\text{ТГ, мг/дл}) - 0,00802 (\text{ДАТ, мм рт.ст.})$  [11].
3. lnШУГ, мг/кг/хв =  $4,964 - 0,121 \times \text{HbA}_{1c}, \% - 0,012 \times \text{ДАТ(мм рт.ст.)} - 1,409 \times \text{ІОТ/ОС, ум.од.}$  [6].
4. ТГ/ХС-ЛПВЩ, ум.од. [12].

5. ІВО (ум.од.) розраховували за формулою М.С. Amato et al. [18]:

$$\begin{aligned}
 IBO(\text{чол.}) &= \left( \frac{OT, \text{ см}}{39,68 + (1,88 \times IMT, \text{ кг/м}^2)} \right) \times \\
 &\times \left( \frac{TГ, \text{ ммоль/л}}{1,03} \right) \times \left( \frac{1,31}{ХС - ЛПВЩ, \text{ ммоль/л}} \right); \\
 IBO(\text{жін.}) &= \left( \frac{OT, \text{ см}}{36,58 + (1,89 \times IMT, \text{ кг/м}^2)} \right) \times \\
 &\times \left( \frac{TГ, \text{ ммоль/л}}{0,81} \right) \times \left( \frac{1,52}{ХС - ЛПВЩ, \text{ ммоль/л}} \right).
 \end{aligned}$$

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за програмним комплексом Statgraphics Centurion 18.0. Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних застосовували критерій Манна — Уїтні (U), з нормальним розподілом змінних — непарний критерій Стьюдента (t). Для виявлення зв'язку між клінічними і біохімічними показниками з нормальним розподілом змінних використовували покроковий мультифакторний регресійний аналіз. Зв'язок між кількісними змінними встановлювали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом ( $r_s$ ). Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості  $p \leq 0,05$ . Отримані результати подано у вигляді  $\bar{X} \pm s$ ; Me, де  $\bar{X}$  — середнє арифметичне,  $s$  — стандартне відхилення, Me — медіана.

## Результати

На першому етапі дослідження в групах хворих на ЦД 1-го типу з урахуванням сироваткового рівня СК проводили аналіз досліджуваних клініко-біохімічних параметрів та давали кількісну оцінку вираженості ІР за допомогою непрямих (неінсулінових) методів (табл. 1).

Серед досліджуваного загалу хворих на ЦД 1-го типу надлишкову масу тіла ( $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) діагностовано у 33,4 %. У хворих з ГУ антропометричні індекси ІР, якот ОТ і ІОТ/ОС, виявилися значуще вищими порівняно з хворими з нормоурикемією (НУ), що вказувало на абдомінальний тип відкладення жиру.

Визначено, що середня тривалість захворювання у пацієнтів з ЦД 1-го типу з ГУ значуще більша, ніж у хворих з НУ —  $8,9 \pm 4,4$  і  $18,0 \pm 10,3$  року відповідно ( $P < 0,001$ ). Тривалість захворювання позначилася й на тому, що середні концентрації Кр у крові у хворих на ЦД 1-го типу з ГУ були значуще вищими, ніж у хворих з НУ, а середня рШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> вказувала на розвиток хронічної хвороби нирок (табл. 1).

У хворих з ГУ значуще більш низькі рівні рШУГ, lnШУГ, рЧІ і високі ТГ/ХС-ЛПВЩ і ІВО вказували на наявність більш вираженої ІР порівняно з хворими з НУ (табл. 1). Добові дози інсуліну у хворих з ГУ і НУ суттєво не відрізнялися — 44 [33–56] і 55 [36–68] ОД/добу відповідно або 0,70 [0,55–0,98] і 0,75 [0,56–1,0] відповідно.

На наступному етапі дослідження у хворих на ЦД 1-го типу за допомогою кореляційно-регресійного аналізу встановлювали наявність зв'язку між ІР, вираженість якої оцінювали за антропометричними і роз-

рахунковими (неінсуліновими) індексами, і сироватковим рівнем СК. Встановлено, що у хворих на ЦД 1-го типу сироватковий рівень СК позитивно корелює з ІМТ ( $r_s = 0,49$ ,  $p = 0,004$ ), ОТ ( $r_s = 0,56$ ,  $p = 0,01$ ), ІОТ/ОС ( $r_s = 0,44$ ,  $p = 0,02$ ), рівнем ТГ/ХС-ЛПВЩ ( $r_s = 0,74$ ,  $p = 0,0001$ ), ІВО ( $r_s = 0,67$ ,  $p = 0,0007$ ) та негативно — з рівнем рШУГ ( $r_s = -0,67$ ,  $p = 0,001$ ), рЧІ ( $r_s = -0,58$ ,  $p = 0,002$ ), lnШУГ ( $r_s = -0,55$ ,  $p = 0,0006$ ).

Для оцінки внеску ІР у дисперсію сироваткового рівня СК у досліджуваних проводили покроковий мультифакторний регресійний аналіз, у якому залежною змінною виступав сироватковий рівень СК, незалежними — ОТ, ІОТ/ОС, рШУГ, рЧІ, lnШУГ, ТГ/ХС-ЛПВЩ та ІВО. Аналіз проводили в загальній групі хворих на ЦД 1-го типу (модель 1), у групі хворих на ЦД 1-го типу з НУ (модель 2) і в групі хворих на ЦД 1-го типу з ГУ (модель 3) (табл. 2).

Встановлено, що в когорті хворих на ЦД 1-го типу 89,8 % дисперсії сироваткового рівня СК визначають ОТ, рШУГ і рЧІ ( $p = 0,00001$ ), у групі хворих з НУ — ІОТ/ОС, рШУГ і рЧІ ( $R^2 = 93,5 \%$ ;  $p = 0,00001$ ). У хворих на ЦД 1-го типу з ГУ 94,2 % дисперсії сироваткового рівня СК визначають ОТ і значення всіх досліджуваних непрямих індексів ІР ( $p = 0,00001$ ). У цій моделі найбільше значення мали рЧІ ( $t = -4,44$ ), ІВО ( $t = 4,78$ ) і ТГ/ХС-ЛПВЩ ( $t = 5,40$ ). Таким чином, з досліджуваних предикатів було відібрано групу змінних з найбільшим внеском у варіацію сироваткового рівня СК, до якої залежно від моделі належать: ОТ, рШУГ, рЧІ, ТГ/ХС-ЛПВЩ та ІВО.

## Обговорення

Що стосується використання розрахункових (неінсулінових) методів кількісної оцінки ІР, то вони мають деякі обмеження, які, на нашу думку, потрібно враховувати. Для прикладу, методика розрахунку ШУГ передбачає наявність інформації про АГ. Існує ймовірність неадекватної оцінки статусу за АГ через прийом деякими хворими з ЦД 1-го типу антигіпертензивних лікарських засобів для профілактики серцевої або ниркової недостатності за відсутності АГ.

Існують також обмеження і у використанні відношення ТГ/ХС-ЛПВЩ для оцінки ІР, оскільки залежно від рівня глікемічного контролю може спостерігатися значна дисперсія рівня ТГ у крові. Що стосується нашого дослідження, для подолання цих обмежень аналізували тільки ті випадки, коли терапія антигіпертензивними засобами призначалася виключно для корекції АГ. Ми відкидаємо також вплив стану глікемічного контролю захворювання на отримані результати, оскільки між досліджуваними групами не було встановлено значущих відмінностей у рівнях ГК<sub>н</sub> та НbA<sub>1с</sub>.

Встановлено, що залежно від досліджуваної популяції у 12–61 % хворих на ЦД 1-го типу спостерігається зниження чутливості скелетних м'язів до інсуліну, що може бути пов'язано з порушенням синтезу аденозинтрифосфату в скелетних м'язах і посиленням оксидативного стресу внаслідок гіперглікемії [19]. Деякі автори пов'язують формування ІР у хворих на ЦД 1-го типу з особливостями генетичного успадкування,

**Таблиця 1. Порівняльний аналіз клініко-біохімічних параметрів та кількісна оцінка ІР у хворих на ЦД 1-го типу з/без ГУ**

Параметр	Хворі на ЦД 1-го типу з НУ (n = 156)	Хворі на ЦД 1-го типу з ГУ (n = 25)	P
Вік, роки	43,1 ± 11,8	39,4 ± 13,5	< 0,33
ТЗ, роки	8,9 ± 4,4	18,0 ± 10,3	< 0,001
САТ, мм рт.ст.	118,2 ± 3,9	136,7 ± 4,4	< 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	78,2 ± 1,7	88,4 ± 2,30	< 0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,4 ± 2,60	28,7 ± 3,36	< 0,001
ОТ, см	78 (73–88)	88 (82–98)	< 0,001
— чоловіки	82 (76–88)	96 (91–100)	< 0,001
— жінки	76 (74–85)	84 (81–93)	< 0,004
ІОТ/ОС, ум.од.	0,84 ± 0,06	0,89 ± 0,07	< 0,001
— чоловіки	0,87 ± 0,05	0,96 ± 0,06	< 0,001
— жінки	0,82 ± 0,06	0,86 ± 0,05	< 0,028
СК у крові, мкмоль/л	217,5 ± 52,3	386,1 ± 72,8	< 0,01
ГК <sub>н</sub> , ммоль/л	7,89 ± 1,88	7,64 ± 1,31	NS
НbA <sub>1c</sub> , %	7,23 ± 1,27	7,19 ± 1,72	NS
ЗХС, ммоль/л	5,14 ± 0,9	5,31 ± 1,14	NS
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,80 ± 0,23	1,02 ± 0,21	< 0,05
— чоловіки	1,20 ± 0,21	0,98 ± 0,19	< 0,001
— жінки	1,21 ± 0,20	1,10 ± 0,21	< 0,05
ТГ, ммоль/л	1,34 ± 0,28	2,4 ± 0,70	< 0,01
Кр, мкмоль/л	85,3 ± 5,2	126,1 ± 7,3	< 0,01
рШКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	88,4 ± 7,1	62,8 ± 8,3	< 0,05
рШУГ, мг/кг/хв	8,68 [7,78–9,69]	5,66 [4,60–7,03]	< 0,001
— чоловіки	8,44 [7,12–8,95]	4,64 [4,14–6,78]	< 0,001
— жінки	9,43 [8,10–9,90]	6,46 [5,40–7,22]	< 0,001
рЧІ, ум.од.	3,22 [2,63–4,65]	2,87 [1,52–3,52]	< 0,002
— чоловіки	3,35 [2,23–5,22]	2,83 [1,76–4,70]	NS
— жінки	3,63 [2,68–4,28]	2,93 [1,25–3,52]	< 0,01
ІпШУГ, мг/кг/хв	1,92 ± 0,19	1,67 ± 0,23	< 0,001
— чоловіки	1,91 ± 0,20	1,65 ± 0,25	< 0,01
— жінки	1,94 ± 0,19	1,69 ± 0,21	< 0,01
ТГ/ХС-ЛПВЩ, ум.од.	1,31 [0,65–1,51]	3,38 [2,23–5,33]	< 0,001
— чоловіки	1,08 [0,63–1,48]	3,38 [2,13–4,82]	< 0,001
— жінки	1,35 [0,68–1,54]	3,50 [2,36–5,48]	< 0,001
ІВО, ум.од.	1,66 [1,23–2,19]	3,65 [2,17–5,96]	< 0,001
— чоловіки	1,68 [1,19–2,15]	3,48 [2,11–5,35]	< 0,001
— жінки	1,71 [1,24–2,26]	3,72 [2,23–6,02]	< 0,001

Примітки: ТЗ — тривалість захворювання; САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ; ІМТ — індекс маси тіла; ОТ — обвід талії; ІОТ/ОС — відношення ОТ до ОС; СК — сечова кислота; ГК<sub>н</sub> — глюкоза крові натще; НbA<sub>1c</sub> — глікований гемоглобін; ЗХС — загальний холестерин; ХС-ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ТГ — тригліцериди; Кр — креатинін; рШКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ; рШУГ — розрахована швидкість утилізації глюкози; рЧІ — розрахована чутливість до інсуліну; ІпШУГ — натуральний логарифм швидкості утилізації глюкози; ТГ/ХС-ЛПВЩ — відношення ТГ до ХС-ЛПВЩ; ІВО — індекс вісцерального ожиріння.

Таблиця 2. Результати покрокового мультифакторного регресійного аналізу

Змінна		Статистичний показник				R <sup>2</sup> , %	
Залежна	Незалежна	B	β	t	P		
Сироватковий рівень СК, мкмоль/л	<b>Модель 1 — хворі на ЦД 1-го типу</b>						
		ОТ, см	2,07	0,89	2,27	0,03	89,8
		pШУГ, ум.од.	-79,69	20,08	-3,92	0,0003	
		pЧІ, ум.од.	-15,61	4,12	-3,79	0,0004	
	<b>Модель 2 — хворі на ЦД 1-го типу з НУ</b>						
		ІОТ/ОС, ум.од.	2,32	0,94	2,48	0,01	93,5
		pШУГ, ум.од.	-9,73	2,61	-3,72	0,0003	
		pЧІ, ум.од.	-80,08	14,84	-5,40	0,00001	
	<b>Модель 3 — хворі на ЦД 1-го типу з ГУ</b>						
		ОТ, см	381,59	89,26	4,27	0,0001	94,2
		pШУГ, ум.од.	-12,06	3,97	-3,04	0,004	
		lnШУГ, ум.од.	-7,34	3,38	-2,17	0,03	
		pЧІ, ум.од.	-77,93	17,54	-4,44	0,00001	
		ТГ/ХС-ЛПВЩ, ум.од.	80,08	14,84	5,40	0,00001	
		ІВО, ум.од.	4,03	0,84	4,78	0,00001	

розвитком ожиріння (особливо при лібералізованій дієті з високим вмістом вуглеводів) і надмірною інсулінізацією [20]. Причому ожиріння і надмірна інсулінізація дуже тісно пов'язані між собою: прогресуюче збільшення маси тіла призводить до зростання потреби в інсуліні внаслідок посилення ІР, водночас інсулін, як анаболічний гормон, сприяє синтезу жирів. Доведено, що ІР може спостерігатися у хворих на ЦД 1-го типу і без ожиріння [21].

Встановлено, що порушення чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 1-го типу виникає внаслідок зниження пригнічення ендогенної інсулінстимульованої продукції глюкози в печінці, інсулінопосередкованого пригнічення ліполізу в жировій тканині та низької утилізації глюкози в скелетних м'язах порівняно зі здоровими [6, 12]. На думку інших авторів, ІР у хворих на ЦД 1-го типу може бути асоційована з тривалістю захворювання (понад 10 років), рівнем глікемічного контролю та етнічною приналежністю [22, 23].

В експерименті продемонстровано антиурікозуричну властивість ендогенного інсуліну, при цьому екзогенний інсулін призводив до зниження ниркової екскреції уратів як у здорових, так і у хворих на АГ [24, 25]. Показано, що інсулін підвищує каналцевоу реабсорбцію уратів у нирках шляхом стимуляції глюкозного транспортера GLUT9 та інших ниркових транспортерів, залучених до реабсорбції уратів [26]. Таким чином, надмірна інсулінізація може сприяти підвищенню сироваткового рівня СК шляхом підвищення каналцевої реабсорбції уратів та зниження їх екскреції нирками.

Результати оцінки причинно-наслідкових зв'язків між ІР та ГУ за допомогою двоспрямованої менделівської рандомізації надають надійні докази того, що ІР

має позитивний причинно-наслідковий вплив на сироватковий рівень СК, причому цей зв'язок діє лише в одному напрямку [27]. Тобто заходи, спрямовані на корекцію ІР, можуть сприяти зниженню сироваткового рівня СК та ризику подагри у хворих на ЦД 1-го типу, надаючи додаткові метаболічні переваги.

Таким чином, проблема діагностики ІР у хворих на ЦД 1-го типу залишається досить актуальною. Тим більше що популяція хворих на ЦД 1-го типу з надлишковою масою тіла й ожирінням продовжує невпинно зростати, що відповідає сучасним тенденціям у загальній популяції. Встановлені дані щодо позитивного причинно-наслідкового зв'язку між ІР і сироватковим рівнем СК у хворих на ЦД 1-го типу можуть бути використані для розробки програм з модифікації способу корекції ІР і ГУ та підбору адекватних режимів інсулінотерапії.

## Висновки

Кількісна оцінка інсулінорезистентності за допомогою розрахункових (неінсулінових) індексів показала, що у хворих на цукровий діабет 1-го типу з гіперурикемією спостерігається значуще більш виражена інсулінорезистентність, ніж у хворих з нормоурикемією.

Встановлено наявність кореляційного зв'язку між інсулінорезистентністю, оціненою за антропометричними і розрахунковими (неінсуліновими) індексами, і сироватковим рівнем сечової кислоти.

Відібрано групу антропометричних і розрахункових (неінсулінових) індексів інсулінорезистентності з найбільшим внеском у дисперсію сироваткового рівня сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 1-го типу: за нормоурикемії — розраховані швидкість утилізації глюкози і чутливість до інсуліну, за гіперурикемії — обвід

талії, розрахункова чутливість до інсуліну, відношення тригліцериди/холестерин ліпопротеїнів високої щільності та індекс вісцерального ожиріння.

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

**Інформація про фінансування.** Джерела підтримки відсутні.

## Список літератури

1. Warshauer J.T., Bluestone J.A., Anderson M.S. *New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes*. *Cell Metab.* 2020. 31(1). 46-61. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
2. Nathan D.M. *Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study*. *Diabetologia.* 2021. 64(5). 1049-1058. doi: 10.1007/s00125-021-05397-4.
3. Cleland S.J. *Cardiovascular risk in double diabetes mellitus — when two worlds collide*. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. 8(8). 476-85. doi: 10.1038/nrendo.2012.47.
4. Karamanakos G., Kokkinos A., Dalamaga M., Liatis S. *Highlighting the Role of Obesity and Insulin Resistance in Type 1 Diabetes and Its Associated Cardiometabolic Complications*. *Curr. Obes. Rep.* 2022. 11(3). 180-202. doi: 10.1007/s13679-022-00477-x.
5. Nyström T., Holzmann M.J., Eliasson B., et al. *Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes*. *Diabetes Obes. Metab.* 2018. 20(3). 556-563. doi: 10.1111/dom.13110.
6. Zheng X., Huang B., Luo S., et al. *A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes*. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. 33(4). doi: 10.1002/dmrr.2880.
7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetologia.* 1985. 28(7). 412-9. doi: 10.1007/BF00280883.
8. Borai A., Livingstone C., Kaddam I., Ferns G. *Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance*. *BMC Med. Res. Methodol.* 2011. 11. 158. doi: 10.1186/1471-2288-11-158.
9. Williams K.V., Erbey J.R., Becker D., et al. *Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes?* *Diabetes.* 2000. 49(4). 626-32. doi: 10.2337/diabetes.49.4.626.
10. Helliwell R., Warnes H., Kietsiriroje N., et al. *Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: Beyond glycated haemoglobin*. *Diabet. Med.* 2021. 38(5). e14529. doi: 10.1111/dme.14529.
11. Duca L.M., Maahs D.M., Schauer I.E., et al. *Development and Validation of a Method to Estimate Insulin Sensitivity in Patients With and Without Type 1 Diabetes*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(2). 686-95. doi: 10.1210/jc.2015-3272.
12. Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Niedzwiecki P., et al. *TG/HDL-C ratio and visceral adiposity index may be useful in assessment of insulin resistance in adults with type 1 diabetes in clinical practice*. *J. Clin. Lipidol.* 2018. 12(3). 734-740. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.005.
13. Chernyaeva A.O., Mykytyuk M.R., Karachentsev Yu.I. et al. *The state of purine metabolism in patients with type 1 diabetes*. *Zaporizhia Medical Journal.* 2023. 25(2). 109-114. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.2.273721> (in Ukrainian).
14. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2019. 72(2). 160. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004.
15. Wheeler S.E., Block D.R., Bunch D.R., et al. *Clinical Laboratory Informatics and Analytics: Challenges and Opportunities*. *Clin. Chem.* 2022. 68(11). 1361-1367. doi: 10.1093/clinchem/hvac157.
16. Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H., et al. *CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*. *N. Engl. J. Med.* 2012. 367(1). 20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
17. Šimonienė D., Platūkiene A., Prakapienė E., et al. *Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data*. *Diabetes Ther.* 2020. 11(1). 161-174. doi: 10.1007/s13300-019-00729-5.
18. Amato M.C., Giordano C., Galia M., et al. *AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk*. *Diabetes Care.* 2010. 33(4). 920-2. doi: 10.2337/dc09-1825.
19. Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. *Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus*. *Metabolism.* 2015. 64(12). 1629-39. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.002.
20. Miller R.G., McGurnaghan S.J., Onengut-Gumuscu S. et al. *Insulin resistance-associated genetic variants in type 1 diabetes*. *J. Diabetes Complications.* 2021. 35(4). 107842. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2020.107842.
21. Donga E., Dekkers O.M., Corssmit E.P., Romijn J.A. *Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis*. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. 173(1). 101-9. doi: 10.1530/EJE-14-0911.
22. Teixeira M.M., Diniz Mde F., Reis J.S., et al. *Insulin resistance and associated factors in patients with Type 1 Diabetes*. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. 6. 131. doi: 10.1186/1758-5996-6-131.
23. Epstein E.J., Osman J.L., Cohen H.W., Rajpathak S.N., Lewis O., Crandall J.P. *Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes*. *Diabetes Care.* 2013 Aug. 36(8). 2280-5. doi: 10.2337/dc12-1693.
24. Garcia-Nieto V.M., Claverie-Martin F., Moraleda-Mesa T., et al. *Gout associated with reduced renal excretion of uric acid. Renal tubular disorder that nephrologists do not treat*. *Nefrologia (Engl. Ed.)*. 2021. S0211-6995(21)00142-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2021.03.013.
25. Bai R., Ying X., Shen J., et al. *The visceral and liver fat are significantly associated with the prevalence of hyperuricemia among middle age and elderly people: A cross-sectional study in Chongqing, China*. *Front. Nutr.* 2022. 9. 961792. doi: 10.3389/fnut.2022.961792.
26. Mount D.B., Merriman T.R., Mandal A. *Insulin: Genetic and Physiological Influences on Human Uric Acid Homeostasis [abstract]*. *Arthritis Rheumatol.* 2018. 70 (suppl. 9). <https://acrabstracts.org/abstract/insulin-genetic-and-physiological-influences-on-human-uric-acid-homeostasis/>. Accessed September 20, 2023.
27. McCormick N., O'Connor M.J., Yokose C., et al. *Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization*. *Arthritis Rheumatol.* 2021. 73(11). 2096-2104. doi: 10.1002/art.41779.
28. Gromnatska N., Sklyarova O., Kulya O. *Insulin resistance: metabolic and somatic changes in children*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(4). 219-225. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1175>.

Отримано/Received 25.07.2023

Рецензовано/Revised 22.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.09.2023 ■

**Information about author**

Anna Cherniaieva, PhD, associate Professor, associate Professor of endocrinology and pediatric endocrinology of Kharkiv National Medical University, Head of the polyclinic, State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; tel. +38 (095) 451-19-48; <https://orcid.org/0000-0002-2812-3323>

**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.

**Information about funding.** There are no sources of support.

A.O. Cherniaieva

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Insulin resistance and hyperuricemia in patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and biochemical correlates

**Abstract. Background.** Some patients with type 1 diabetes mellitus (DM) have clinical symptoms that are characteristic of the type 2 DM: obesity, insulin resistance, hypertension, hyperuricemia (HU), dyslipidemia, or the metabolic syndrome, which has been called double diabetes. It is associated with an increased frequency of chronic micro- and macrovascular complications (nephropathy, arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease). The purpose of the study is quantitative assessment of insulin resistance severity using indirect (non-insulin) methods and determination of its correlation with serum uric acid (UA) levels in patients with type 1 DM. **Materials and methods.** One hundred and eighty-one patients with type 1 DM were examined, their average age was  $42.5 \pm 12.1$  years. Anthropometric research was conducted. Indirect methods for quantitative assessment of insulin resistance were used. The analysis was conducted using non-parametric and parametric statistical methods. **Results.** In patients with HU, anthropometric indices were significantly higher than in those with normouricemia, which indicated an abdominal type of fat deposition.

In HU, a more pronounced insulin resistance was observed compared to that in normouricemia. It was found that in type 1 DM, the serum UA level positively correlated with body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol and negatively with the estimated rate of glucose utilization, sensitivity to insulin and the natural logarithm of the rate of glucose utilization. A group of variables with the greatest contribution to the variation of the serum UA level was selected by stepwise multifactorial regression analysis of models from the studied predicates. **Conclusions.** It has been shown that patients with type 1 DM and HU have a significantly more severe insulin resistance. There was a correlation between anthropometric and calculated indices, reflecting the severity of insulin resistance, with the serum level of UA. The group of predicates with the greatest contribution to the variance of the serum UA level in patients with type 1 DM was selected.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus; insulin resistance; hyperuricemia; uric acid; correlation

UDC 611.018.46:612.419:612.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1308>

R.V. Martynenko<sup>1</sup>, V.I. Shepitko<sup>1</sup>, Ye.V. Stetsuk<sup>1</sup>, N.V. Boruta<sup>1</sup>,  
M.V. Rud<sup>1</sup>, O.V. Vilkhova<sup>1</sup>, R.A. Moskalenko<sup>2</sup>, V.B. Martynenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

<sup>2</sup> Sumy State University Medical Institute, Sumy, Ukraine

## Expression of Ki67 and CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic- pituitary-testis regulatory system: the experimental study

**Abstract. Background.** Red bone marrow (RBM) is the main organ of human haemopoiesis. Monocytopoiesis plays an important role in the formation of transitional states: from normal to pathology and in the transformation of pathological processes from one stage to another. In modern urological practice, the substance triptorelin is widely used for androgen deprivation therapy, according to the recommendations of the European Association of Urology. Ki67, a commercially available monoclonal antibody that reacts with a nuclear antigen detected only in proliferating cells, is used to assess immunohistochemical changes. CD68 is a valuable cytochemical marker for immunostaining of monocytes/macrophages during histochemical analysis of tissues in inflammation, cancer and other immunohistopathological purposes. The purpose of the study is to evaluate the proliferative activity and differentiation of progenitor cells through the expression of Ki67 and CD68+ monocyte sprouting of RBM under chemical castration of central origin in male rats caused by the administration of triptorelin solution with quercetin addition to the diet for one year. **Materials and methods.** The study was conducted on 60 adult male white rats. They were divided into 3 groups: group I — control (n = 10), group II (n = 25) — subcutaneous injection of triptorelin, group III (n = 25) — subcutaneous injection of triptorelin acetate and quercetin. Immunohistochemical analysis of biopsy specimens was conducted following a standard protocol at the Department of Pathological Anatomy in Sumy State University, under the supervision of the Head of the Department, Prof. Romaniuk A.M. **Results.** The study evaluated Ki67 expression on microsections of rat red bone marrow through immunohistochemistry, which exclusively reacted with nuclear antigen in the monocyte sprout's proliferating cells. Irregular changes were revealed depending on the experimental groups and time periods. Immunohistochemical analysis of RBM tissue using anti-CD68 antibodies in the experimental groups revealed a strong positive cytoplasmic response in monocytes and resident macrophages located in the monocyte sprout and surrounding environment. The data of the two experimental groups of RBM had a noticeable proliferating compartment, as evidenced by the high content of mitotically active DNA in them. These data correspond to the results obtained in the experiment with triptorelin, where we found a marked positivity of Ki67, depending on the timing of the experiment and the addition of the flavonoid quercetin. This discrepancy suggests that bone marrow cells that grow and proliferate under normal conditions are guided by natural control mechanisms and may lose their Ki67 expression after leaving the progenitor compartment and entering the differentiation compartment. **Conclusions.** Triptorelin administration induces hormonal imbalance in the hypothalamus-pituitary-testis-RBM system, resulting in quantitative and qualitative alterations in the cells of the RBM monocytic lineage. The level of cell proliferation, as measured by Ki67, is highest during the third month of observation. Cytoplasmic expression of CD68 is evident in two experimental groups from the third to the sixth month, suggesting activation of immunoreactive cells as they migrate from the progenitor compartment to the differentiation compartment.

**Keywords:** hypothalamus-pituitary-testis system; red bone marrow; monocytopoiesis; Ki67; CD68; triptorelin

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

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

Для кореспонденції: Мартиненко Роман Віталійович, аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: [mrv08102017@gmail.com](mailto:mrv08102017@gmail.com); контактний тел.: +38(050)7486477

For correspondence: Roman Martynenko, Postgraduate Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, 23 Shevchenko St., Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: [mrv08102017@gmail.com](mailto:mrv08102017@gmail.com); contact tel.: +38(050)7486477

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



## Introduction

The red bone marrow (RBM) is a highly innervated and vascularised organ responsible for haematopoiesis, as well as defending against foreign interference and maintaining homeostasis. An uncommitted pluripotent stem cell undergoes ordered proliferation and differentiation to form immature committed progenitor cells. These progenitors eventually become mature cells that are released into the haemocirculation [1].

Cytokines (interleukins, colony-stimulating factor, growth factors), hormones and other humoral factors, such as haemopoietins, which include erythropoietin, leukopoietin, thrombopoietin, monopoietin, are involved in the regulation of haemopoiesis. Monocytopoiesis plays an important role in the formation of transitional states: from normal to pathology and in the transformation of pathological processes from one stage to another [2].

Despite the variety of these processes, they include typical components associated with the development of tissue stress, which is characteristic not only of canonical but also of non-classical inflammation (parainflammation), which develops in response to low-intensity damage without the development of typical local signs of inflammation [3–5].

In modern urological practice and in accordance with suggestions by the European Association of Urology [6], triptorelin is widely used as a synthetic analogue of gonadotropin-releasing hormone for androgen deprivation therapy. The substance, which is a polypeptide in its chemical composition [7], was developed by the laboratory of the French company Ipsen in the 1980s.

Quercetin, a flavonoid found in fruits and vegetables, has distinct biological properties. It has a broad range of effects such as its ability to reduce lipid peroxidation, platelet aggregation, capillary permeability and stimulation of mitochondrial biogenesis, as well as its anti-cancer, anti-inflammatory and antiviral properties [8–10].

Ki67 is a monoclonal antibody that is available commercially and reacts with a nuclear antigen which is only present in proliferating cells [11]. In addition to proliferation markers, Ki67 is also an indirect indicator of cell division rate [12, 13]. CD68 is a valuable cytochemical marker for immunostaining of monocytes/macrophages in histochemical analysis of tissues in inflammation, cancer and other immunohistopathological purposes. CD68 cell-specific expression and differential expression levels are determined by a complex interaction between transcription factors, transcriptional regulatory elements and epigenetic factors [14].

Therefore, the assessment of the spreading and differentiation of monocyte progenitor cells of the RBM in the control group and after administration of triptorelin with quercetin is a current issue that has not been sufficiently discussed in the scientific literature.

**The purpose of the study** was to evaluate the proliferative activity and differentiation of progenitor cells through the expression of Ki67 and CD68+ monocyte sprouting of RBM under chemical castration of central origin in male rats caused by the administration of triptorelin solution with quercetin addition to the diet for one year.

## Materials and methods

The study was conducted on 60 adult male white rats. The rats were divided into 3 groups: group I — controls (n = 10), which were injected with saline solution [15], group II animals (n = 25) received subcutaneous injections of triptorelin acetate at a dose of 0.3 mg/kg body weight, animals of group III (n = 25) were subcutaneously injected with triptorelin acetate and quercetin at 100 mg/kg body weight three times weekly [16].

Experimental animals were kept in standard accommodation in the vivarium of the Poltava State Medical University.

Any euthanasia procedures were executed in strict accordance with the regulations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the General Ethical Principles for Experiments on Animals as established by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001). The animals were euthanised (n = 60) by an overdose of ether anaesthesia in accordance with the relevant regulations.

Using standard methods, the material was embedded in paraffin blocks, and 4 µm thick sections were prepared and then stained with haematoxylin and eosin [17].

Biopsy material was studied using rat red bone marrow tissue pieces, which were fixed in 10% buffered formalin at pH 7.4 for 24 hours and embedded in paraffin. Consequently, 5 µm thick sections were stained with hematoxylin and eosin using automatic Microm HMS 740 Thermo Scientific apparatus and mounted onto Bio-Mount (Bio Optica Milano S.A., Italy).

Immunohistochemical analysis of biopsy material was conducted based on a standard protocol at the Department of Pathological Anatomy, Sumy State University (Head of Department, Prof. Romaniuk A.M.). Serial sections of 5 µm thick were mounted on poly-L-lysine-coated glass slides. Deparaffinisation was carried out, and high-temperature demasking of antibodies was performed using a PT module at 98 °C for 20 minutes. Subsequent procedures were conducted automatically on an Autostainer 360 Thermo Scientific, utilizing the Quanto imaging system. Autostainer protocol included 10 min H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 10 min protein block, 30 min primary antibody, 10 min secondary antibody, 5 min DAB. Washing in Tris buffer pH 6 Tween 20. Tissue antigens were detected using a mouse monoclonal antibody to Ki67 (MM1, Diagnostic BioSystems, USA) and CD68 (Chemi-Con, USA).

The proliferative activity of Ki67 was determined using the visual method to count immunoreactive nuclei of RBM monocyte sprout cells in a conventional manner. Three populations were identified based on the degree of activity — high mitotic activity, low mitotic activity, and absence of mitotic activity — in cells expressing Ki67. The resulting data is presented in both percentage and absolute numbers.

CD68 receptor expression was evaluated on the external membrane of monocytes in red bone marrow cells using a standard method of visual counting.

Histological sections were analysed with an Olympus C 3040-ADU light microscope, equipped with a digital microfilter and software adapted specifically for this study (Olympus DP-Soft, license numbers VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802), and Viorex 3 (serial number 5604).

Statistical analysis of the data was conducted using Microsoft Office Excel and the Real Statistics 2019 extension. The non-parametric Mann-Whitney criteria was used to determine statistical significance.

## Results

According to the immunohistochemical study of Ki67 expression, which reacts with nuclear antigen, on micro-sections of rat red bone marrow, it was determined only in proliferating cells of the monocyte sprout. The changes were uneven depending on the experimental groups and time periods (Tables 1, 2, Fig. 1, 2, 4B).

Ki67 expression activity increased from the first month of observation in all experimental groups. The maximum total proliferative activity was observed at the third month, with statistical significance at  $p < 0.001$ . There was a gradual decline from the 6<sup>th</sup> to the 12<sup>th</sup> month in the experimental groups. The most significant decrease in the number of cells

expressing Ki67 was observed at month 9 in all observation groups. At month 12, the quantitative measures of mitotic activity in MS RBM did not significantly deviate from the control group in any of the experimental groups. A more precise study of Ki67 expression, depending on the degree of mitotic activity, identified three groups of cells: high level, low level and without activity. Table 3 presents the percentage distribution of these groups.

Immunohistochemical analysis of RBM tissue using CD68 antibodies in the experimental groups demonstrated a highly positive cytoplasmic response in the monocytes and resident macrophages within the monocyte sprout and its environment (Table 4, Fig. 3, 4B). Monocytes were the predominant cell type, comprising 1 : 7 of the total cells. We occasionally observed a faint positive reaction on the endothelial cells and reticular cells of the RBM in addition to macrophages; however, we did not include these cells in our analysis. The highest CD68 cytoplasmic expression

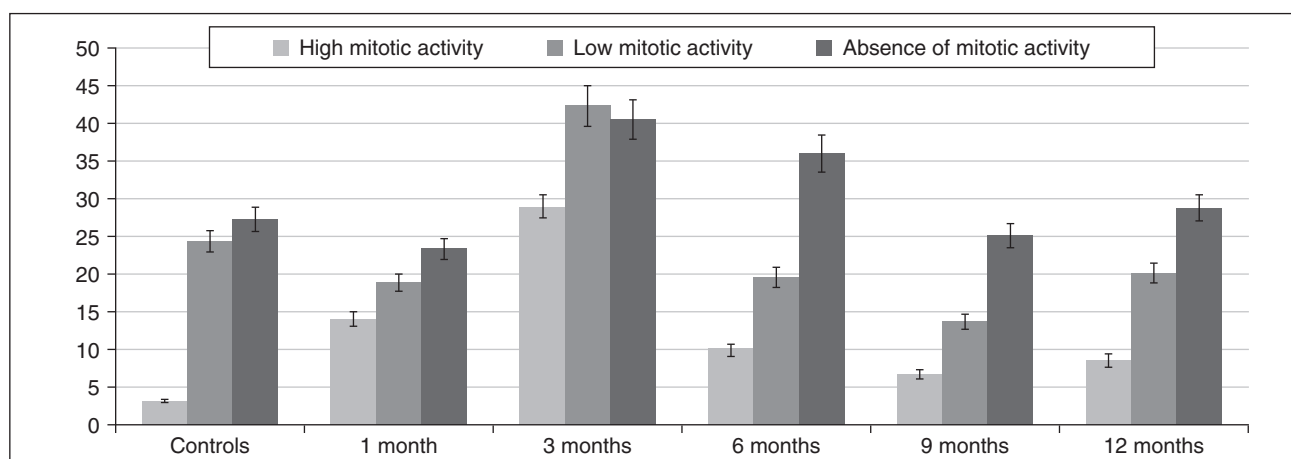
**Table 1. Immunohistochemical study of Ki67 expression in MS RBM under triptorelin administration**

Parameters	High mitotic activity	Low mitotic activity	Absence of mitotic activity
Controls	3.120 ± 0.125	24.330 ± 1.368	27.230 ± 1.528
1 month	14.030 ± 0.985***	18.860 ± 1.053**	23.350 ± 1.322*
3 months	28.980 ± 1.455***/###	42.310 ± 2.698***/###	40.520 ± 2.512***/###
6 months	9.880 ± 0.789***/###	19.630 ± 1.265**/#	36.010 ± 2.359#
9 months	6.750 ± 0.587*/#	13.720 ± 0.918**/###	25.120 ± 1.554**
12 months	8.550 ± 0.821*/#	20.160 ± 1.326**/#	28.810 ± 1.685

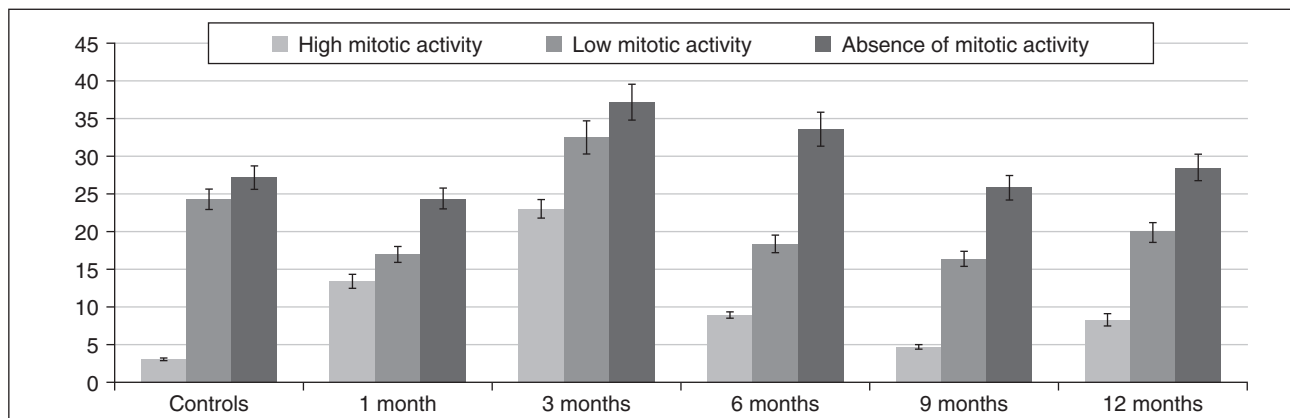
**Notes (here and in Table 2): reliability of the difference between the previous research period: \* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.01$ , \*\*\* —  $p < 0.001$ ; reliability of the difference between the control group and the different study periods: # —  $p < 0.05$ , ## —  $p < 0.01$ , ###  $p < 0.001$ .**

**Table 2. Immunohistochemical study of Ki67 expression in MS RBM under triptorelin and quercetin administration**

Parameters	High mitotic activity	Low mitotic activity	Absence of mitotic activity
Controls	3.120 ± 0.125	24.330 ± 1.368	27.230 ± 1.528
1 month	13.440 ± 0.912***	16.940 ± 1.003**	24.420 ± 1.389
3 months	23.010 ± 1.187***/###	32.520 ± 2.181***/##	37.170 ± 2.305***/##
6 months	8.980 ± 0.405***/##	18.330 ± 1.147***/#	33.560 ± 2.209*/#
9 months	4.750 ± 0.265**/#	16.410 ± 1.008#	25.850 ± 1.563*
12 months	8.320 ± 0.798**/##	19.930 ± 1.258*/#	28.470 ± 1.693



**Figure 1. Proliferative activity by Ki67 expression under triptorelin administration**



**Figure 2. Proliferative activity by Ki67 expression under triptorelin and quercetin administration**

was assessed after the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months of observation in both experimental groups. The values were  $14.690 \pm 1.136$  (3 months in the experimental group with triptorelin) and  $13.920 \pm 1.181$  (3 months in the experimental group with triptorelin with quercetin), respectively, which are 53 and 49 % higher than in the control group ( $7.020 \pm 0.285$ ).

### Discussion

Ki67 targets a nuclear antigen expressed by dividing cells in all stages of the cell cycle except G0 and early G1 [18]. It has been used in combination with a monoclonal antibody, BrdU, which reacts selectively with cells in S phase, to determine the percentage of proliferating cells in bone marrow samples [19]. A proliferating compartment was observed in both experimental groups based on the high amount of

mitotically active DNA, as revealed by the data obtained. These findings are consistent with information obtained from studying the effects of triptorelin on stressed bone marrow and on red bone marrow cultured with haematopoietic growth factors. Evidence of increased Ki67 activity was observed depending on the timing of the experiment and the addition of the flavonoid quercetin. This finding suggests that bone marrow cells, which grow and proliferate under normal conditions, are guided by natural control mechanisms and may experience a decline in Ki67 expression upon transitioning from the progenitor compartment to the differentiation compartment.

The migration of monocytes and their transformation into macrophages at sites of inflammation is a critical factor in influencing the outcome of the inflammatory response and

**Table 3. Percentage ratio of the mitotic activity level in the immunohistochemical study of Ki67 expression in MS RBM in the experiment with triptorelin and triptorelin in combination with quercetin**

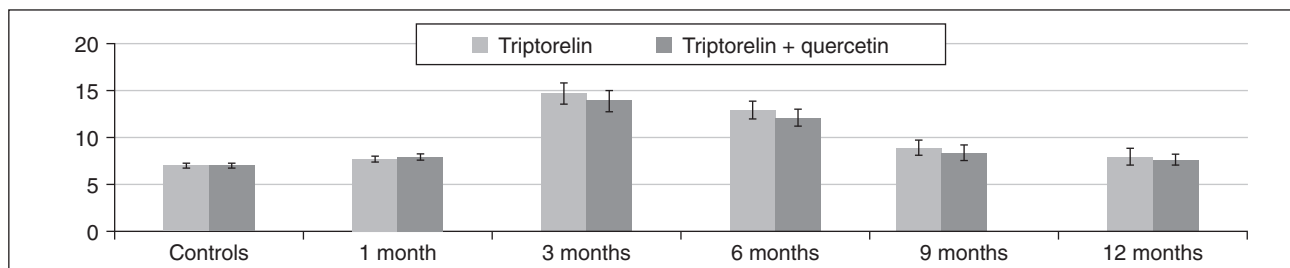
Parameters	Triptorelin	Triptorelin and quercetin
Controls	5.7–44.5–49.8	5.7–44.5–49.8
1 month	24.9–33.5–41.6	24.5–30.9–44.6
3 months	25.9–37.8–36.3	24.8–35.1–40.1
6 months	15.2–29.9–54.9	14.8–30.1–55.1
9 months	14.8–30.3–54.9	10.1–34.9–55
12 months	14.8–35.1–50.1	14.7–35.1–50.2

**Note:** the first number in the ratio is the percentage of cells with high mitotic activity, the second one — with low mitotic activity, and the third number is the percentage of cells with no mitotic activity.

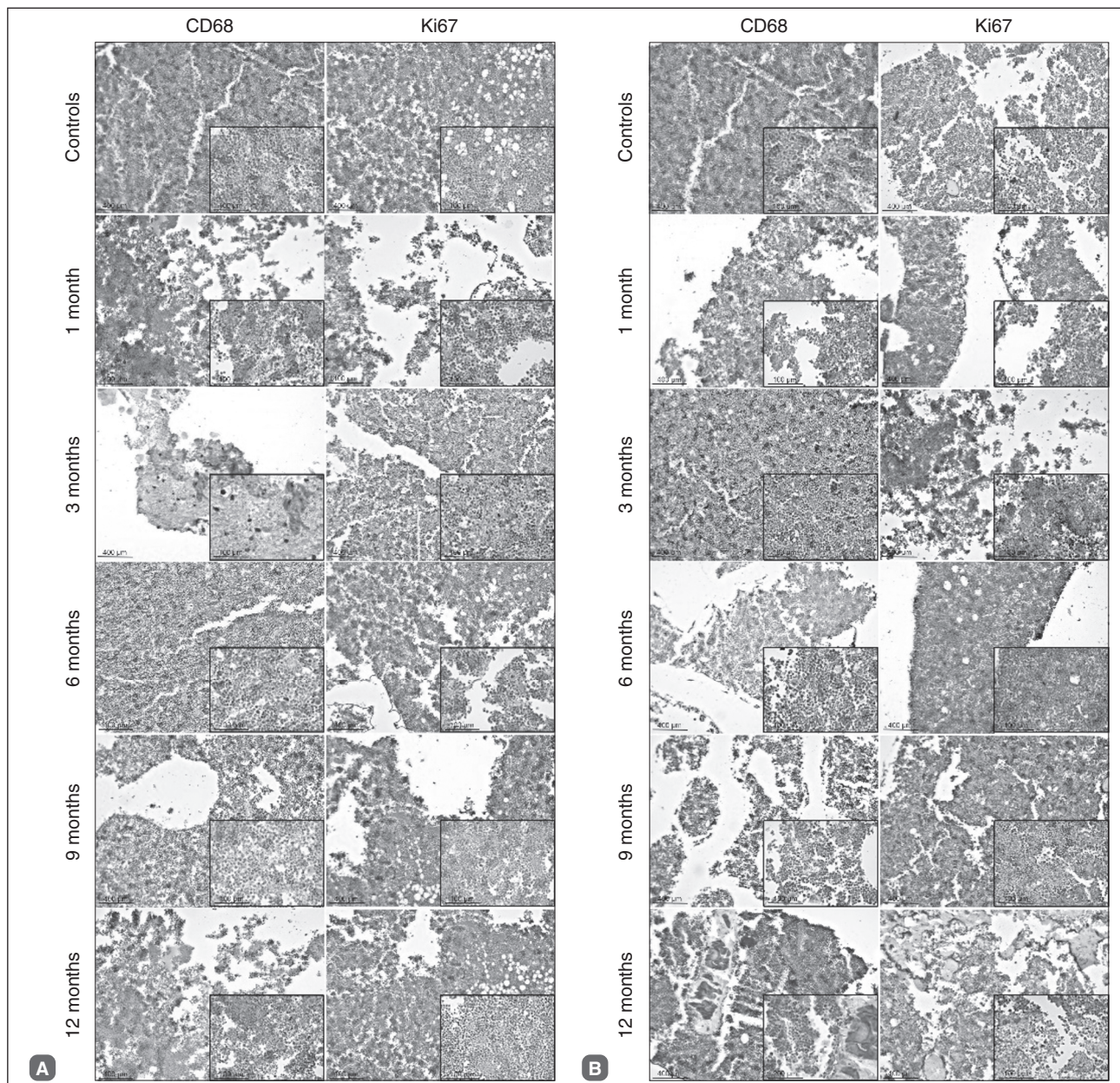
**Table 4. Cytoplasmic activity of RBM based on CD68 expression under administration of triptorelin and triptorelin combined with quercetin**

Parameters	Triptorelin	Triptorelin and quercetin
Controls	$7.020 \pm 0.285$	$7.020 \pm 0.285$
1 month	$7.750 \pm 0.308$	$7.940 \pm 0.338$
3 months	$14.690 \pm 1.136^{***}/\#$	$13.920 \pm 1.181^{***}/\#$
6 months	$12.920 \pm 0.938^{\#}$	$12.130 \pm 0.907^{\#}$
9 months	$8.930 \pm 0.836^{**}/\#$	$8.410 \pm 0.818^{**}/\#$
12 months	$7.950 \pm 0.886^*$	$7.630 \pm 0.581^*$

**Notes:** reliability of the difference between the previous research period: \* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.01$ , \*\*\* —  $p < 0.001$ ; reliability of the difference between the control group and the different study periods: # —  $p < 0.05$ , ## —  $p < 0.001$ .



**Figure 3. Cytoplasmic activity based on CD68 expression under administration of triptorelin and triptorelin combined with quercetin**



**Figure 4. Immunohistochemistry on RBM tissue using antibodies against CD68 and Ki67, with nuclear stain by Mayer's haematoxylin and eosin; the magnification is shown in the lower left corner of each image: A) the experimental group with triptorelin administration; B) the experimental group with triptorelin administration combined with quercetin**

initiating tissue homeostasis. CD68 is a glycosylated glycoprotein that is expressed in macrophages and other mononuclear phagocytes [4]. CD68 is a valuable cytochemical marker for immunostaining of monocytes/macrophages in histochemical analysis of tissues in inflammation, cancer and other immunohistopathological purposes [12]. CD68, either alone or combined with other cellular markers of tumour-associated macrophages, has proven to be a valuable prognostic indicator for cancer patient survival [20]. Monocytopenia has been examined in patients who experienced severe acute inflammation from surgical interventions, as well as in those with mild chronic inflammation resulting from gastric or duodenal ulcers [21–25]. It is believed that the state of acute inflammation is associated with a high and rapidly increasing demand for monocytes, in contrast to the constant and re-

latively small number of monocytes in chronic inflammation [26]. The administration of triptorelin causes changes in the human body similar to chronic inflammation [27]. In chronic mild inflammatory reactions, the activity of promonocyte DNA synthesis increased approximately twofold; the promonocyte pool was normal [26]. In patients who underwent surgery, changes in the following parameters were observed within the first 15 hours after the start of treatment: 1) an average increase in the 3H-TDR labelling index by 38 %; 2) an average increase in the promonocyte pool by 34 %; 3) and the release of immature cells from the bone marrow into the blood [28].

Increased DNA synthesis activity, identified through Ki67 marker, and an expanded pool of highly mitotic cells result in a rise in monocytopenia. Changes in cells with

CD68+ activity reflect a reduction in the time of transformation of stem cells into highly differentiated blood cells, namely monocytes, which allows them to adjust to the various needs of the body's homeostasis.

## Conclusions

Triptorelin administration induces hormonal imbalance in the hypothalamus-pituitary-testis-RBM system, resulting in quantitative and qualitative alterations in the cells of the RBM monocytic lineage. The highest level of cell proliferation, as measured by Ki67, occurs during the third month of observation. Cytoplasmic expression of CD68 is evident in two experimental groups from the third to the sixth month, suggesting activation of immunoreactive cells as they migrate from the progenitor compartment to the differentiation compartment. An increase in DNA synthesis activity (Ki67 as a marker of proliferative activity) as well as an expansion of the pool of cells with a high level of mitotic activity results in an intensification of monocytopenia. Alterations in cells exhibiting CD68+ activity indicate a decrease in the duration of stem cell differentiation into specialised blood cells, namely monocytes, allowing them to adapt to the different needs of the body's homeostasis.

## References

- Hays K. *Physiology of normal bone marrow*. *Semin. Oncol. Nurs.* 1990 Feb. 6(1). 3-8. doi: 10.1016/s0749-2081(05)80127-5.
- Kumar M., Bhoi S. *Cytokines, granulocyte-monocyte colony stimulating factor, interleukin-3 and erythropoietin: can be a therapeutic option for the stimulation of hematopoietic progenitor cells in trauma-hemorrhagic shock?* *Indian J. Crit. Care Med.* 2016 Apr. 20(4). 207-9. doi: 10.4103/0972-5229.180040.
- Cuylen S., Blaukopf C., Politi A.Z., Müller-Reichert T., Neumann B. et al. *Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes*. *Nature*. 2016 Jul 14. 535(7611). 308-12. doi: 10.1038/nature18610.
- Iqbal A.J., McNeill E., Kapellos T.S., Regan-Komito D., Norman S. et al. *Human CD68 promoter GFP transgenic mice allow analysis of monocyte to macrophage differentiation in vivo*. *Blood*. 2014 Oct 9. 124(15). e33-44. doi: 10.1182/blood-2014-04-568691.
- Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I., Reusch N., Saglam A. et al. *Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases*. *Front. Immunol.* 2019. 10. 2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035.
- Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. *Guidelines on prostate cancer*. 2016. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Rud M.V., Shepitko V.I., Stetsuk Ye.V., Akimov O.Ye., Vilkhova O.V., Skotarenko T.A. *The reaction of immunocompetent liver cells during chemical castration of male rats caused by the introduction of triptorelin acetate*. *World of Medicine and Biology*. 2021. 2(76). 238-242. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-238-242.
- Davis J.M., Murphy E.A., Carmichael M.D. *Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health*. *Curr. Sports Med. Rep.* 2009 Jul-Aug. 8(4). 206-13. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181ae8959.
- Aguirre L., Arias N., Macarulla M.T., Gracia A., Portillo M.P. *Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes*. *Open Nutraceuticals Journal*. 2011. 4. 189-198.
- Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M.T., Wang S. et al. *Inflammation and Immunity*. *Nutrients*. 2016 Mar 15. 8(3). 167. doi: 10.3390/nu8030167.
- Van Bockstaele D.R., Lan J., Snoeck H.W., Korthout M.L., De Bock R.F., Peetermans M.E. *Aberrant Ki-67 expression in normal bone marrow revealed by multiparameter flow cytometric analysis*. *Cytometry*. 1991. 12(1). 50-63. doi: 10.1002/cyto.990120108.
- Chistiakov D., Killingsworth M., Myasoedova V. et al. *CD68/macrosialin: not just a histochemical marker*. *Lab. Invest.* 2017. 97. 4-13.
- Lavin Y., Mortha A., Rahman A., Merad M. *Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues*. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. 15(12). 731-44.
- Barros M.H., Hauck F., Dreyer J.H., Kempkes B., Niedobitek G. *Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages*. *PLoS One*. 2013 Nov 15. 8(11). e80908. doi: 10.1371/journal.pone.0080908.
- Albadrani G.M., Binmowyna M.N., Bin-Jumah M.N., El-Akabawy G., Aldera H., Al-Farga A.M. *Quercetin protects against experimentally-induced myocardial infarction in rats by an antioxidant potential and concomitant activation of signal transducer and activator of transcription*. *J. Physiol. Pharmacol.* 2020 Dec. 71(6). 125-7. doi: 10.26402/jpp.2020.
- Botté M.C., Lerrant Y., Lozach A., Bérault A., Counis R., Kottler M.L. *LH down-regulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor, but not GnRH, mRNA levels in the rat testis*. *J. Endocrinol.* 1999. 162(3). 40915. doi: 10.1677/joe.0.1620409.
- Bahriy M.M., Dibrova V.A., eds. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen*. Vinnytsya: Nova knyha; 2016. 328 p. (in Ukrainian).
- Falini B., Canino S., Sacchi S., Ciani C., Martelli M.F. et al. *Immunocytochemical evaluation of the percentage of proliferating cells in pathological bone marrow and peripheral blood samples with the Ki-67 and anti-bromo-deoxyuridine monoclonal antibodies*. *Br. J. Haematol.* 1988 Jul. 69(3). 311-20. doi: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02368.x.
- Gaglia P., Bernardi A., Venesio T., Caldarola B., Lauro D. et al. *Cell proliferation of breast cancer evaluated by anti-BrdU and anti-Ki-67 antibodies: its prognostic value on short-term recurrences*. *Eur. J. Cancer*. 1993. 29A(11). 1509-13. doi: 10.1016/0959-8049(93)90284-m.
- Zhang J., Li S., Liu F., Yang K. *Role of CD68 in tumor immunity and prognosis prediction in pan-cancer*. *Sci. Rep.* 2022 May 12. 12(1). 7844. doi: 10.1038/s41598-022-11503-2.
- Kolomiets O., Moskalenko R. *Immunohistochemical study of M1 and M2 macrophages in breast cancer with microcalcifications*. *East Ukr. Med. J.* 2023. 11(2). 155-163. doi: 10.21272/eumj.2023.
- Yemchenko Ya.O., Shynkevych V.I., Ishcheikin K.E., Kaidashev I.P. *PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients*. *PPAR Res.* 2020. 2020. 4548012.
- Berezhna V.A., Mamontova T.V., Gromova A.M. *CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction*. *Wiad. Lek.* 2021. 74(2). 213-219.
- Zelinka-Khobzey M.M., Tarasenko K.V., Mamontova T.V., Shlykova O.A. *Characteristics of CD68+ and CD163+ expression in placenta of women with preeclampsia and obesity*. *Wiad. Lek.* 2021. 74(9, cz. 1). 2152-2158.
- Likhachov V.K., Vashchenko V.L., Taranovska O.O. *Impact of preventive therapy on regulating mechanisms of decidual macrophage polarization in pregnant women with high risk of preeclampsia*. *Wiad. Lek.* 2021. 74(9, cz. 1). 2123-2127.

26. Meuret G., Detel U., Kilz H.P., Senn H.J., van Lessen H. Human monocytopoiesis in acute and chronic inflammation. *Acta Haematol.* 1975. 54(6). 328-35. doi: 10.1159/000208094.

27. Stetsuk Ye.V., Shepytko V.I., Akimov O.Ye., Boruta N.V., Rud M.V. et al. Dynamics of CD68 receptor expression in macrophages of the interstitial space of the rat testis under triptorelin prolonged administration. *The Ukrainian Biochemical Journal.* 2023. 2. 75-82. doi: 10.15407/ubj95.02.075.

28. Neoptolemos J.P., Wood P., Everson N.W., Bell P.R. Monocyte function following surgery in man. Increased numbers and stimulation of migration, phagocytosis and chemiluminescence following abdominal surgery. *Eur. Surg. Res.* 1985. 17(4). 215-20. doi: 10.1159/000128469.

Received 29.06.2023

Revised 05.09.2023

Accepted 11.09.2023 ■

#### Information about authors

Martynenko R.V., Postgraduate Student of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: mrv08102017@gmail.com; http://orcid.org/0009-0009-7688-4301

Shepitzko V.I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: svi.usma@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-5570-795X

Stetsuk Ye.V., PhD, Associate Professor of the Institution of Higher Education, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: stetsuk78@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-4239-2618

Boruta N.V., PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: boruta.nata@ukr.net; http://orcid.org/0000-0002-9262-8967

Rud M.V., Lecturer of the Institution of Higher Education, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: RudMariia@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-5241-1264

Vilkhova O.V., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Institution of Higher Education, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vilhova2001@ukr.net; http://orcid.org/0000-0002-9152-251

Moskalenko R.A., MD, PhD, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-2342-0337

Martynenko V.B., PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: martynenkovitaliy65@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-7465-0215

**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.** Martynenko R.V. — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; Shepitzko V.I. — final approval of the article; Stetsuk Ye.V., Martynenko V.B. — critical review; Boruta N.V. — responsibility for statistical analysis; Rud M.V. — writing the article; Vilkhova O.V. — work concept and design; Moskalenko R.A. — data collection and analysis.

Мартиненко Р.В.<sup>1</sup>, Шепітько В.І.<sup>1</sup>, Стецьук Є.В.<sup>1</sup>, Борута Н.В.<sup>1</sup>, Рудь М.В.<sup>1</sup>, Вільхова О.В.<sup>1</sup>, Москаленко Р.А.<sup>2</sup>, Мартиненко В.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

<sup>2</sup> Сумський державний університет, м. Суми, Україна

### Експресія клітин Кі67 та CD68+ моноцитарного паростка червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в систему регуляції «гіпоталамус — гіпофіз — яєчко»: експериментальне дослідження

**Резюме.** *Актуальність.* Червоний кістковий мозок (ЧКМ) є основним органом кровотворення людини. Моноцитопоез відіграє важливу роль у формуванні перехідних станів від норми до патології і в трансформації патологічних процесів з однієї стадії в іншу. У сучасній урологічній практиці трипторелін широко використовується для андрогендеприваційної терапії згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів. Кі67, комерційно доступне моноклональне антитіло, що реагує з ядерним антигеном, виявленим лише в проліферуючих клітинах, використовується для оцінки імуногістохімічних змін. CD68 є цитохімічним маркером імунного забарвлення моноцитів/макрофагів у гістохімічному аналізі тканин при запаленні, раку та інших імуногістопатологічних процесах. **Мета дослідження:** оцінити проліферативну активність і диференціювання клітин-попередників через експресію Кі67 і CD68+ моноцитарного проростання ЧКМ за хімічної кастрації центрального походження у самців шурів, спричиненої введенням розчину триптореліну з додаванням кверцетину до раціону протягом одного року. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на 60 дорослих самцях білих шурів. Тварин було поділено на 3 групи: I — контрольна (n = 10), II (n = 25) — підшкірне введення триптореліну, III (n = 25) — підшкірне введення триптореліну ацетату і кверцетину. Імуногістохімічний аналіз біоптатів проводили за стандартним протоколом на кафедрі патологічної анатомії Сумського державного університету під керівництвом завідувача кафедри професора А.М. Романюка. **Результати.** Експресію Кі67 на мікрорізах ЧКМ шурів оцінювали за допомогою імуногістохімічного аналізу, при якому відмічено реакцію виключно з ядерним

антигеном у проліферуючих клітинах паростка моноцитів. Виявлено нерівномірні зміни залежно від експериментальних груп та періодів часу. Імуногістохімічний аналіз тканини ЧКМ з використанням антитіл проти CD68 в експериментальних групах показав сильну позитивну цитоплазматичну відповідь у моноцитах і резидентних макрофагах, розташованих у паростку моноцитів. Дані двох дослідних груп ЧКМ мали помітний проліферуючий компартмент, про що свідчить високий вміст у них мітотично-активної ДНК. Ці дані відповідають результатам, отриманим в експерименті з триптореліном, у якому виявлено помітну позитивність Кі67 залежно від часу експерименту та додавання флавоноїду кверцетину. Ця розбіжність свідчить про те, що клітини кісткового мозку, які ростуть і проліферують у нормальних умовах, керуються природними механізмами контролю і можуть втратити свою експресію Кі67 після того, як покинуть компартмент попередників і увійдуть у компартмент диференціювання. **Висновки.** Введення триптореліну викликає гормональний дисбаланс у системі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчко — ЧКМ», що призводить до кількісних і якісних змін у клітинах моноцитарної лінії ЧКМ. Рівень клітинної проліферації за вимірюванням Кі67 був найвищим протягом третього місяця спостереження. Цитоплазматична експресія CD68 очевидна у двох експериментальних групах з третього по шостий місяць, що свідчить про активацію імунореактивних клітин, коли вони мігрують із компартменту попередника до компартменту диференціювання.

**Ключові слова:** система «гіпоталамус — гіпофіз — яєчко»; червоний кістковий мозок; моноцитопоез; Кі67; CD68; трипторелін

## Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки

**Резюме. Актуальність.** Сучасна наука розглядає зміни кишкової мікробіоти як патогенетичну ланку розвитку багатьох хвороб, зокрема метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки та стеатозу печінки (МАСП). Хоча дисбіоз є на кожній стадії розвитку жирової хвороби печінки, дотепер точно не встановлені типові ознаки окремо для МАСП, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження. **Мета дослідження:** охарактеризувати стан кишкової мікробіоти у пацієнтів з МАСП. **Матеріали та методи.** Обстежено 19 пацієнтів, з них 14 амбулаторних пацієнтів з метаболічним синдромом та МАСП і 5 пацієнтів без метаболічного синдрому з інтактною печінкою, які істотно відрізнялись лише за індексом маси тіла, з аналогічними гендерно-віковим розподілом, артеріальним тиском, параметрами ліпідного та вуглеводного метаболізму. Крім стандартних клініко-лабораторних обстежень, пацієнтам проведений метагеномний аналіз мікробіому кишечника методом полімеразно-ланцюгової реакції у сертифікованій лабораторії. Пацієнти лікувались та обстежувались відповідно до нормативних документів та Гельсінської декларації прав людини. Цифрові результати опрацьовано статистично, рівень вірогідності  $p < 0,05$ . **Результати.** Зміни мікробіому кишечника у пацієнтів з жировою хворобою печінки починалися вже на стадії стеатозу та проявлялися збільшенням загальної бактеріальної маси на третину, нижчою кількістю облигатних штамів (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkemansia muciniphila*) та збільшенням умісту умовно-патогенних штамів (*Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Shigella*, *Proteus*, *Salmonella*) порівняно з пацієнтами з інтактною печінкою. Основну масу бактеріальних ДНК становили ДНК *Bacteroidetes* (50,66 %; порівняно з інтактною печінкою  $\Delta = +8,29$  %) та *Firmicutes* (31,97  $\pm$  3,19 %;  $\Delta = -10,87$  %), тоді як 7,47  $\pm$  2,69 % становили ДНК *Actinobacteria* ( $\Delta = +40,41$  %). Зміни метагеномного стану мікробіому кишечника пов'язані з масою тіла, системною гемоциркуляцією та ліпідним і вуглеводним метаболізмом. **Висновки.** За умов жирової хвороби печінки вже на стадії стеатозу спостерігався кишковий дисбіоз зі збільшенням загальної бактеріальної маси, нижчою кількістю облигатних та збільшенням умовно-патогенних штамів, що через метаболічні впливи може зумовлювати прогресування хвороби печінки.

**Ключові слова:** метаболічно-асоційований стеатоз печінки; дисбіоз; метагеномний стан мікробіому кишечника; облигатні штами; умовно-патогенні штами

### Вступ

Сучасна наука розглядає зміни кишкової мікробіоти як патогенетичну ланку розвитку багатьох хвороб, зокрема метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЗХП) [1] та стеатозу печінки (МАСП). Експериментальні дослідження показали, що розвиток МАЗХП детермінований бактеріями кишки [2], тоді як підвищення фізичної активності та зміна способу життя поліпшували стан печінки саме через кишкову мікробіоту [3]. Зміни

складу бактерій кишок виявлені у пацієнтів з МАСП, а застосування пробіотиків, пребіотиків чи синбіотиків поліпшувало фенотип пацієнтів з МАЗХП [2].

Якісні зміни бактеріального спектра у пацієнтів з МАЗХП різноманітні. Так, описано збільшення кількості штамів *Roseburia*, *Streptococcus*, *Rothia* [4, 5], за іншими даними, зростає вміст *Clostridium*, *Anaerobacter*, *Escherichia* та *Lactobacillus*, тоді як кількість *Oscillibacter*, *Flavonifaractor*, *Odoribacter*, *Alistipes* spp. зменшується [6]. Порівняно зі

**Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів**

Показник	МАСП, n = 14	Інтактна печінка, n = 5	p
Стать (чол. — 1, жін. — 2)	1,57 ± 0,13	1,80 ± 0,20	> 0,05
Вік, років	42,29 ± 2,06	38,00 ± 5,26	> 0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	32,48 ± 1,56	23,52 ± 3,50	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,83 ± 1,89	5,26 ± 0,27	> 0,05
Глікований гемоглобін, %	5,60 ± 0,17	5,43 ± 0,20	> 0,05
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	136,50 ± 4,17	127,50 ± 6,61	> 0,05
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	85,07 ± 2,72	85,75 ± 4,71	> 0,05

здоровими особами у пацієнтів зі стеатогепатитом виявлялась більша кількість *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* та *Escherichia* spp., тоді як *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* були у меншій кількості [6].

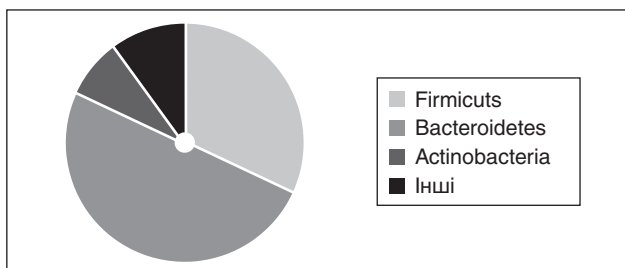
Описані патогенетичні ланки впливу мікробіоти: 1) дисбіозіндукована дисрегуляція ендотеліальної бар'єрної функції, що збільшує проникність для бактерій та призводить до запалення у печінці; 2) збільшення абсорбції вироблених бактеріями продуктів життєдіяльності (вільні жирні кислоти, ліпополісахариди, жовчні кислоти, холін, триметиламін-N-оксид, амоній, етанол та прозапальні цитокіни) робить печінку вразливою для розвитку жирового гепатозу [1, 2, 6, 7]. Експериментальні дослідження показали зміни сигнального шляху Toll-like-рецепторів унаслідок впливу бактеріальних ліпополісахаридів [5].

Механізми впливу мікробіоти на ланцюг жирового ураження печінки (МАСП — стеатогепатит — цироз печінки — гепатоцелюлярна карцинома) дотепер точно не встановлені [5], хоча дослідники вважають, що мікробіота впливає на прогресування МАЖХП незалежно від маси тіла [1]. Хоча дисбіоз є на кожній стадії розвитку ланцюга МАЖХП, точно не встановлені типові ознаки окремо для МАСП чи стеатогепатиту [6], що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

**Мета дослідження:** охарактеризувати стан кишкової мікробіоти у пацієнтів з МАСП.

## Матеріали та методи

Обстежено 14 амбулаторних пацієнтів з метаболічним синдромом (МС), зокрема порушенням толерантності до глюкози чи цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), артеріальною гіпертензією I ст., надмірною масою тіла чи ожирінням, МАСП. Усі пацієнти отримували антигіпертензивне та антигіперглікемізуюче лікування.



**Рисунок 1. Структура бактеріальної ДНК мікробіому кишечника у пацієнтів з МАСП (%)**

Контролем слугували 5 пацієнтів без МС з інтактною печінкою, які істотно відрізнялися лише за індексом маси тіла (ІМТ) (табл. 1).

Крім стандартних клініко-лабораторних обстежень, пацієнтам проведений метагеномний аналіз мікробіому кишечника методом полімеразно-ланцюгової реакції у сертифікованій лабораторії DIAGEN. Пацієнти лікувалися та обстежувалися відповідно до нормативних документів та Гельсінської декларації прав людини. Цифрові результати опрацьовано статистично, рівень вірогідності  $p < 0,05$ .

## Результати

Пацієнти з МАСП відрізнялись більшою загальною бактеріальною масою, що перевищувала норму ( $< 10^{12}$  КУО/см<sup>3</sup>) і на третину перевищувала значення групи інтактною печінки (+33,70 %) ( $2,14 \pm 0,95$  проти  $1,60 \pm 0,97$  КУО/см<sup>3</sup>,  $p > 0,05$ ). Відносна структура бактеріальної ДНК наведена на рис. 1, де показано, що основну масу бактеріальних ДНК становили ДНК *Bacteroidetes* ( $50,66 \pm 3,51$  %) та *Firmicuts* ( $31,97 \pm 3,19$  %), тоді як  $7,47 \pm 2,69$  % становили ДНК *Actinobacteria*, а  $12,48 \pm 1,56$  % — інші групи (рис. 1). Дисбактеріоз знайшов відображення у суттєвому зменшенні відношення *Firmicuts/Bacteroidetes* (F/V ratio; норма 1,0–5,0) ( $0,74 \pm 0,13$ ), тоді як у пацієнтів з інтактною печінкою воно практично було на рівні нижньої межі норми ( $0,95 \pm 0,31$ ). За рівнем відношення *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* (норма до 100,0) за умов МАСП спостерігалась явна перевага групи *Bacteroides fragilis* ( $1175,02 \pm 936,63$ ), це відношення було нормальним лише у 28,57 %, тоді як у групі контролю — у 60,00 %.

Порівняно з пацієнтами з інтактною печінкою спостерігалось збільшення кількості *Bacteroidetes* (+8,29 %), *Actinobacteria* (+40,41 %) та інших штамів (+3,83 %), тоді як кількість *Firmicuts* була нижчою (–10,87 %) (рис. 2).

За абсолютною та відносною кількістю окремих штамів бактерій істотних відмінностей між пацієнтами з МАСП та інтактною печінкою не було виявлено (крім *Staphylococcus aureus*, кількість яких за умов МАСП була вірогідно більшою, табл. 2), хоча певні особливості кишкової мікробіоти у пацієнтів з МАСП можна виокремити. З облігатних представників у пацієнтів з МАСП порівняно з нормою була нижчою кількість *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, а вміст *Escherichia coli* дещо перевищував норму. З умовно-патогенних штамів референт-



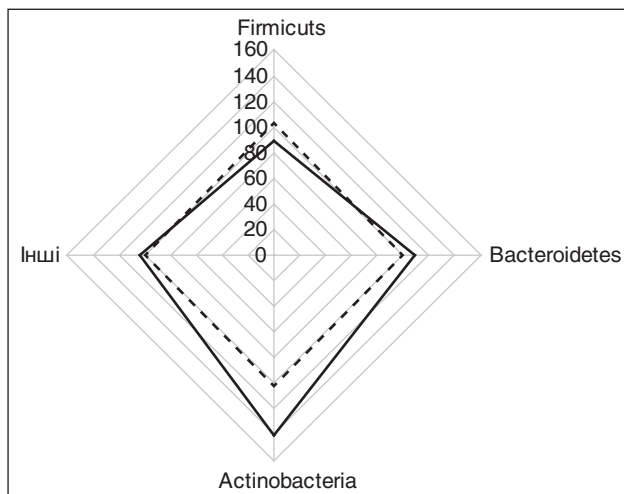
ні значення перевищували кількості *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Shigella*, *Proteus*, *Salmonella* (табл. 2).

## Обговорення

З МАЖХП пов'язують різноманітні порушення кількісного та якісного складу мікробіоти кишок, які, на нашу думку, починаються вже на стадії стеатозу печінки, оскільки пацієнти з МАСП відрізнялись більшою загальною бактеріальною масою порівняно з нормою та значенням групи інтактної печінки. Відсутність істотних відмінностей за кількістю окремих штамів бактерій між пацієнтами з МАСП та інтактною печінкою можна пояснити описаними труднощами, зумовленими різними фенотиповими та генотиповими особливостями пацієнтів та застосованими методами дослідження, оскільки метагеномний аналіз мікробіому кишечника почав вивчатись упродовж останнього десятиліття [8, 9].

Нами відзначено, що основну масу бактеріальних ДНК становили ДНК *Bacteroidetes* (50,66 %); порівняно з інтактною печінкою  $\Delta = +8,29$  %) та *Firmicuts* (31,97  $\pm$  3,19 %;  $\Delta = -10,87$  %), тоді як 7,47  $\pm$  2,69 % становили ДНК *Actinobacteria* ( $\Delta = +40,41$  %). За даними літератури, зростання ступеня стеатозу печінки супроводжувалось збільшенням кількості *Firmicuts* і відносним зменшенням *Bacteroidetes*, тоді як від стадії фіброзу печінки співвідношення бактерій не залежало [1].

Філ *Bacteroidetes* — грамнегативні облігатні анаероби, їхня мембрана містить сфінголіпіди, рідкісні для бактерій, вони можуть використовувати доступні цукри, але головним чином уживають глікани рослин, основним



**Рисунок 2. Відносна кількість бактеріальних груп у пацієнтів з МАСП порівняно з пацієнтами з інтактною печінкою (100 %, пунктир)**

представником є *Bacteroides fragilis group*; запобігають колонізації патогенними бактеріями, резистентні до бета-лактамних антибіотиків. Філ *Firmicutes* (анаеробні *Clostridia* та аеробні *Bacilli*) містить головним чином грампозитивні бактерії з щільною стінкою, які можуть продукувати ендоспори для виживання у несприятливих умовах; має відношення до збереження енергії та патогенетично пов'язаний з розвитком ЦД та ожиріння: зокрема, *Faecalibacterium prausnitzii* відповідальні за мляве запалення при ожирінні, а *Lactobacillus* збільшені при ожирінні та зменшуються з втратою маси [10].

**Таблиця 2. Облігатні та умовно-патогенні представники мікробіому (КУО/см<sup>3</sup>)**

Показник	МАСП	Інтактна печінка	Норма
<b>Облігатні представники</b>			
<i>Lactobacillus</i> spp., $\times 10^6$	357,57 $\pm$ 199,04	0,01 $\pm$ 0,00	$10^7$ – $10^8$
<i>Bifidobacterium</i> spp., $\times 10^9$	0,15 $\pm$ 0,10	3,00 $\pm$ 1,64	$10^9$ – $10^{10}$
<i>Escherichia coli</i> , $\times 10^8$	286,00 $\pm$ 220,57	4600,00 $\pm$ 2271,56	$10^7$ – $10^8$
<i>Bacteroides fragilis group</i> , $\times 10^{11}$	858,50 $\pm$ 532,88	801,60 $\pm$ 489,24	$10^9$ – $10^{12}$
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , $\times 10^8$	584,25 $\pm$ 583,25	0,60 $\pm$ 0,40	$10^9$ – $10^{12}$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , $\times 10^9$	500,72 $\pm$ 291,74	600,80 $\pm$ 599,80	$10^8$ – $10^{11}$
<i>Akkemansia muciniphila</i> , $\times 10^9$	0,15 $\pm$ 0,15	0,80 $\pm$ 0,49	$< 10^{11}$
<b>Умовно-патогенні представники</b>			
<i>Clostridium perfringens</i> , $\times 10^6$	307,69 $\pm$ 307,69	0 $\pm$ 0	0
<i>Klebsiella pneumonia</i> , $\times 10^6$	28,57 $\pm$ 28,57	20,00 $\pm$ 19,99	$< 10^4$
<i>Klebsiella oxytoca</i> , $\times 10^6$	1714,28 $\pm$ 1435,14	1800,00 $\pm$ 1799,99	$< 10^4$
<i>Escherichia coli enteropathog.</i> , $\times 10^5$	0,30 $\pm$ 0,29	1000,40 $\pm$ 999,90	$< 10^4$
<i>Enterococcus</i> spp., $\times 10^5$	0,74 $\pm$ 0,15	0,50 $\pm$ 0,00	$< 10^8$
<i>Shigella</i> spp., $\times 10^5$	3571,43 $\pm$ 3571,43	0 $\pm$ 0	0
<i>Proteus</i> spp., $\times 10^5$	142 857,14 $\pm$ 142 857,14	0,001 $\pm$ 0,001	$< 10^4$
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>Citrobacter</i> spp., $\times 10^6$	0,29 $\pm$ 0,19	400,00 $\pm$ 400,00	$< 10^4$
<i>Staphylococcus aureus</i> , $\times 10^4$	0,46 $\pm$ 0,04*	0 $\pm$ 0*	$< 10^4$
<i>Salmonella</i> spp., $\times 10^8$	714,29 $\pm$ 714,29	0 $\pm$ 0	0
<i>Candida</i> spp., $\times 10^4$	0,23 $\pm$ 0,07	0,40 $\pm$ 0,10	$< 10^4$

**Примітки:** у пацієнтів обох груп не виявлені умовно-патогенні *Clostridium difficile*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *H.pylori*; \* —  $p < 0,05$ .

Наші результати загалом відповідають даним літератури, за якими у пацієнтів зі стеатогепатитом збільшується кількість *Bacteroidetes* та змінюється вміст *Firmicutes*, що призводить до зменшення відношення F/V [1, 6]. Хоча описана асоціація відношення F/V з масою тіла у здорових осіб [11], серед наших пацієнтів з МС та МАЖХП, ІМТ яких був вищим порівняно з особами з інтактною печінкою, ця особливість не спостерігалась, що збігається з думкою багатьох дослідників про контрверсійність значення його змін [9].

Незважаючи на невеликий відсоток, філ *Actinobacteria* належить до основних бактеріальних філів кишечника. Тут згадаємо статтю С. Binda та співавт. (2018), що носить промовисту назву «Актинобактерії: відносна меншість, що керує кишковим гомеостазом» (*Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis*) [12]. Важливість філу *Actinobacteria* зумовлена також тим, що до них відносяться *Bifidobacterium* spp., які широко використовуються у ролі пробіотиків [12]. Незважаючи на виявлене загальне збільшення вмісту *Actinobacteria* порівняно з пацієнтами з інтактною печінкою на 40 %, за умов МАСП уміст *Bifidobacterium* spp. був у 10 разів менше за норму та у 20 разів менше, ніж серед осіб з інтактною печінкою.

Остаточо не вирішене питання щодо ролі дисбіозу кишків у розвитку ожиріння. За даними Е. Nistal та співавт. (2019), кількості штамів *Blautia*, *Alkaliphilus*, *Flavobacterium* та *Akkermansia* були зменшеними у пацієнтів з ожирінням незалежно від наявності МАЖХП [4]. Тому виявлене нами зменшення *Akkermansia muciniphila* можна пояснити не стільки МАСП, скільки наявністю ожиріння у цій групі (ІМТ =  $32,48 \pm 1,56$  кг/м<sup>2</sup>). Однак з огляду на важливе значення філу *Akkermansia*, який збільшує товщину слизового шару та бар'єрну функцію кишків, поліпшує кишкову провідність, зменшує запальну відповідь при МАЖХП, поліпшуючи метаболізм та імунну відповідь [13], це має важливе клінічне значення. Також з надмірною масою тіла та ожирінням пов'язують уміст *Firmicutes* [1].

## Висновки

Зміни мікробіому кишечника у пацієнтів з МАЖХП починаються вже на стадії стеатозу та проявляються збільшенням загальної бактеріальної маси на третину, нижчою кількістю облигатних штамів (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*) та збільшенням вмісту умовно-патогенних штамів (*Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Shigella*, *Proteus*, *Salmonella*) порівняно з пацієнтами з інтактною печінкою. Зміни метагеномного стану мікробіому кишечника пов'язані з масою тіла, системною гемоциркуляцією та ліпідним і вуглеводним метаболізмом.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведення дослідження мікробіому кишків при різних фенотипах МАЖХП.

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

**Інформація про внесок кожного автора.** Кома-риця О.Й. — концепція, написання тексту; Радченко О.М. — дизайн дослідження, редагування; Москва Х.А. — збирання первинного матеріалу; Боровець М.О. — набір матеріалу, статистична обробка.

## Список літератури

1. Fadienko H.D., Hridniev O.Ye., Kushnir I.E., Solomentseva T.A., Chernova V.M., Halchinska V. The role of intestinal microbiota, endotoxemia and systemic inflammation in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Lvivskiy klinichnyi visnyk*. 2022. 3–4(3940). 8–13. (In Ukrainian).
2. Safari Z., Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol. Life Sci*. 2019. 76(8). 1541–1558. DOI: 10.1007/s00018-019-03011-w.
3. Panasevich M.R., Pepler W.T., Oerther D.B., Wright D.C., Rector R.S. Microbiome and NAFLD: potential influence of aerobic fitness and lifestyle modification. *Physiol. Genomics*. 2017. 49(8). 385–399. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00012.2017.
4. Nistal E., Sáenz de Miera L.E., Ballesteros Pomar M., et al. An altered fecal microbiota profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with obesity. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2019. 111(4). 275–282. DOI: 10.17235/reed.2019.6068/2018.
5. Plaza-Díaz J., Solís-Urra P., Rodríguez-Rodríguez F., et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(21). 8351. DOI: 10.3390/ijms21218351.
6. Vallianou N., Christodoulatos G.S., Karampela I., et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*. 2021. 31. 12(1). 56. DOI: 10.3390/biom12010056.
7. Aragonès G., González-García S., Aguilar C., Richart C., Auguet T. Gut Microbiota-Derived Mediators as Potential Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res. Int*. 2019(2). 1–10. DOI: 10.1155/2019/8507583.
8. Cao Y., Yu M., Dong G., Chen B., Zhang B. Digital PCR as an Emerging Tool for Monitoring of Microbial Biodegradation. *Molecules*. 2020. 25(3). 706. DOI: 10.3390/molecules25030706.
9. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020. 12(5). 1474. DOI: 10.3390/nu12051474.
10. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol*. 2015. 21(29). 8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
11. Koliada A., Syzenko G., Moseiko V., et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017. 17(1). 120. DOI: 10.1186/s12866-017-1027-1.
12. Binda C., Lopetuso L.R., Rizzatti G., Gibiino G., Cennamo V., Gasbarrini A. Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Dig. Liver Dis*. 2018. 50(5). 421–428. DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.012.
13. Yu Y., Lu J., Sun L., Lyu X., Chang X.Y., Mi X., et al. Akkermansia muciniphila: A potential novel mechanism of nuciferine to improve hyperlipidemia. *Biomed Pharmacother*. 2021. 133. 111014. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111014.

Отримано/Received 03.07.2023

Рецензовано/Revised 31.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2023 ■

**Information about authors**

O. Komarytsia, PhD, Associated Professor, Head of Department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: komar\_or@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

O. Radchenko, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olradchenko@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-3366-1975>

K. Moskva, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf\_endocrinology@meduniv.lviv.ua; <http://orcid.org/0000-0002-9770-4113>

M. Borovets, Postgraduate student, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf\_tndocrinology@meduniv.lviv.ua; <http://orcid.org/0000-0003-4096-355X>

**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.** O.Y. Komarytsia — concept, text writing; O.M. Radchenko — research design, editing; K.A. Moskva — collection of primary material; M.O. Borovets — collection of material, statistical processing.

O.Y. Komarytsia, O.M. Radchenko, K.A. Moskva, M.O. Borovets  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Changes in gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease

**Abstract. Background.** Modern science considers changes in the gut microbiota as a pathogenetic factor in the development of many diseases, including metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) and liver steatosis. Although dysbiosis is present at every stage of fatty liver disease, typical signs have not been identified separately for MAFLD that determines the relevance and expediency of our research. This investigation purposed to evaluate the state of the gut microbiota in patients with MAFLD. **Materials and methods.** In total, 19 patients were observed. Among them, 14 had metabolic syndrome and MAFLD and 5 were without metabolic syndrome with intact liver. These two groups differed significantly only in body mass index, had similar gender-age distribution, blood pressure, parameters of lipid and carbohydrate metabolism. Metagenomic analysis of the intestinal microbiome was performed by polymerase chain reaction in a certified laboratory in addition to standard clinical and laboratory examinations. Patients were treated and examined according to regulatory documents and the Declaration of Helsinki. Digital results were processed statistically, the level of significance was  $p < 0.05$ . **Results.** In patients with MAFLD, the changes in the gut microbiota began already at the stage of steato-

sis. They manifested by an increase in the total bacterial mass by a third, a lower number of obligate strains (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*) and an increased content of opportunistic pathogens (*Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, enteropathogenic *Escherichia coli*, *Shigella*, *Proteus*, *Salmonella*) in contrast to patients with an intact liver. The bulk of bacterial DNA were DNA of *Bacteroidetes* (50.66 % compared to intact liver;  $\Delta = +8.29$  %) and *Firmicutes* ( $31.97 \pm 3.19$  %;  $\Delta = -10.87$  %) and *Actinobacteria* DNA ( $\Delta = +40.41$  %) made up  $7.47 \pm 2.69$  %. Changes in the metagenomic status of the gut microbiota are associated with body weight, systemic blood circulation, lipid and carbohydrate metabolism. **Conclusions.** Alterations in the gut microbiota with an increase in total bacterial mass, a lower number of obligate and increased amount of opportunistic strains already at the stage of steatosis have been shown to correlate with the development and progression of fatty liver disease due to metabolic effects.

**Keywords:** metabolic-associated fatty liver disease; dysbiosis; metagenomic status of the intestinal microbiota; obligate strains; opportunistic strains

UDC 616-084:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>

V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko

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

## The relationships between variables of glycosylated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

**Abstract. Background.** Diabetes distress is among potential barriers for people with diabetes mellitus (DM) to reach glycemic goals. Accumulating evidence suggests diabetes distress may be linked to individuals' emotion regulation capacities. The purpose of this study was to explicate the relationships between variables of glycosylated hemoglobin (HbA1c), diabetes distress, emotion regulation, and self-care variables through the analysis of cross-sectional data from individuals with type 1 and type 2 DM. **Materials and methods.** We used structural equation modeling to assess the cross-sectional relationships between variables of HbA1c, diabetes distress, emotion regulation, and self-care variables through the analysis of cross-sectional data from 132 individuals with type 1 and type 2 DM. After giving informed consent for their data to be used for research purposes without identifying them, study participants were examined by clinical psychologists with a structured clinical assessment and a series of other assessments relevant to DM. **Results.** While participants with type 2 DM differed from those with type 1 DM in terms of age, duration of DM, insulin dependence, and self-care, no significant differences were observed between the groups in sex, HbA1c levels, diabetes distress, emotion regulation-experience, or emotion regulation-skill scores. Study examined two potential explanatory models with one of them showing a more comprehensive view of the data revealing a total effect of poor emotional regulation on HbA1c levels. Diabetes distress in adults is linked to increased negative emotionality (emotion regulation-experience) and reduced skill at emotional regulation (emotion regulation-skill), both of which are associated with elevated HbA1c levels, and these relationships are stronger than those in diabetes self-care. **Conclusions.** This study suggests that in people with DM, elevated HbA1c levels and diabetes distress are linked to poor emotion regulation. These data emphasize that targeting difficulties in emotion regulation may hold promise for maximizing improvement in diabetes distress and HbA1c in individuals with DM.

**Keywords:** diabetes distress; glycosylated hemoglobin; emotional regulation; diabetes self-care

### Introduction

Diabetes mellitus (DM) affects over 1.3 million Ukrainians and is currently one of the leading cause of death [1]. The Russian invasion of Ukraine on February 24, 2022, has displaced more than a quarter of the population. Assessing disease burdens among displaced people is instrumental in informing global public health and humanitarian aid efforts. Among displaced Ukrainians authors estimated that more than at least 615,000 have DM [2].

Despite advances in medication and device technology, less than 50 % of people with DM achieve a glycemic target of glycosylated hemoglobin (HbA1c) < 7.0 % [3].

One potential barrier to glycemic management is diabetes distress, the emotional distress associated with living with DM. The term diabetes distress first entered the psychosocial research vernacular in 1995, and refers to the negative emotional or affective experience resulting from the challenge of living with the demands of diabetes [4]. Diabetes distress

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

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

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua

For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

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

is common, with nearly 42 % reporting elevated diabetes distress scores, is inversely related with both quality of life and DM self-care behaviors and manifests an independent association with HbA1c, over time [5, 6].

Options for treating diabetes distress have traditionally included diabetes education and psychological interventions based on cognitive behavioral therapy, typically targeting depressive symptoms [7] even though diabetes distress is only modestly associated with depression scores [8]. These approaches have resulted in only modest effects on HbA1c levels.

Emotional regulation consists of the experience, processing, understanding, and coping with emotion [9]. Problems in emotion regulation are manifest by feeling too much (or too little) emotion in response to daily life events, and/or in the reactivity/lability of emotion referred to as emotion regulation-experience. Difficulty in identifying, evaluating, and controlling the expression of emotion in an appropriate manner is referred to as skill in emotion management. Emotion regulation-experience and emotion regulation-skill are inversely related, and the presence of poor emotion regulation-skill increases as emotion regulation-experience since the sub-optimal degree of emotion regulation-skill cannot “reign in” the experience of negative emotion [10].

A relationship between emotion regulation and glycaemic management is supported by studies on the impact of emotional states, and chronic stress on circulating glucose levels [11]. Recent studies in individuals with type 1 DM and type 2 DM report significant correlations with measures of negative emotional experience and skill at modulating negative emotion [12].

In a larger sample, E.F. Coccaro et al. have shown that poor emotion regulation is strongly associated with diabetes distress [13]. An explicit focus on emotion regulation skills may improve outcomes for diabetes distress interventions.

To date only the T1-REDEEM study in individuals with type 1 DM included a psychological intervention involving an explicit focus on emotion management [14]. While it yielded a large reduction in diabetes distress ( $d = 1.06$ ) it was only associated with a small relationship between change in diabetes distress and HbA1c ( $r = 0.14$ ,  $p = 0.01$ ).

**The purpose** of this study was to explicate the relationships between variables of HbA1c, diabetes distress, emotion regulation, and self-care variables through the analysis of cross-sectional data from individuals with type 1 and type 2 DM.

## Materials and methods

One hundred and thirty-two participants were recruited from individuals with type 1 and type 2 DM receiving care at the Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine between September 2022 and June 2023. After giving informed consent agreeing that their data would be used for research purposes without identifying them, study participants were evaluated by clinical psychologists with a structured clinical assessment and a series of other assessments relevant to DM. The study was approved by the Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine Review Board.

Three items from the Diabetes Distress Scale [15] and three from the Problem Areas in Diabetes Scale [16] and were used to screen for diabetes distress. This screen demonstrated very good internal consistency ( $\alpha = 0.89$ ) and correlated significantly with a quality of life measure ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.001$ ) as does the full Diabetes Distress Scale.

Both studies included a questionnaire related to diabetes self-care which was assessed with the Self-Care Inventory-Revised (SCI-R) [17]. The SCI-R is a 15-item questionnaire, scored on a 0–4 Likert scale (ranging from “never” to “always”), assessing diabetes self-care in the past one to two months.

Four questionnaires related to negative emotionality and skill at regulating negative emotion were used in this study. Negative emotionality was assessed with the six-item Negative Emotional Intensity, scale of the Affect Intensity Measure (AIM) [18] and the eight-item Anxiety-Depression Liability scale from the Affect Liability Scales (ALS) [19].

Study involved a descriptive analysis, and a comparison of two hypothesized models. For the descriptive analysis, a negative emotion regulation-experience variable was crea-

**Table 1. Characteristics of study participants with type 1 and 2 DM**

Variables	DM patients (n = 132)	Type 2 DM (n = 72)	Type 1 DM (n = 60)	P (type 2 DM vs. type 1 DM)
<b>Demographic variables</b>				
Age, years	49.3 ± 18.3	59.1 ± 11.2	32.8 ± 9.7	<0.001
Sex, % female	69.7	66.7	73.3	0.480
<b>Diabetes-related variables</b>				
HbA1c, %	7.8 ± 1.7	7.6 ± 1.7	8.2 ± 1.6	0.537
DM duration, years	11.2 ± 4.8	14.5 ± 6.3	7.3 ± 2.4	<0.01
Insulin therapy, %	12.9	23.6	100.0	<0.001
Diabetes Distress Scale	6.6 ± 5.9	6.7 ± 5.4	6.3 ± 4.2	0.514
Diabetes Self-Care (SCI-R)	49.8 ± 9.1	48.2 ± 8.3	51.9 ± 8.7	<0.001
<b>Emotion regulation variables</b>				
Global negative emotionality	32.4 ± 8.3	32.6 ± 8.4	32.4 ± 9.5	0.410
Global emotional skills	46.2 ± 8.4	45.7 ± 8.2	46.7 ± 8.6	0.565

**Table 2. Zero-order correlations for poor emotion regulation, Diabetes Distress Scale, diabetes self-care, and HbA1c**

Parameters	Poor emotion regulation	Diabetes Distress Scale	Diabetes self-care
Diabetes Distress Scale	0.42 ( $p < 0.01$ )		
Diabetes self-care	-0.17 ( $p = 0.04$ )	-0.14 ( $p = 0.06$ )	
HbA1c	0.04 ( $p = 0.639$ )	0.33 ( $p < 0.01$ )	-0.23 ( $p < 0.01$ )

ted by taking the mean of Z-scores for AIM Negative Emotional Intensity and ALS Anxiety/Depression Liability. An emotion regulation-skill variable was created by taking the mean of Z-scores of TMM Clarity of Emotion and TMM Repair of Emotion. Statistical analysis of these data involved chi-square, t-test, ANOVA, all at a two-tailed alpha level of 0.05. All continuous variables were standardized to have mean 0 and variance 1 to allow regression coefficients to be interpreted as estimates of partial correlation. Analogous to frequentist significance testing at the 0.05 level, associations were noted as significant if the posterior probability that the coefficient was greater than 0 was less than 0.025 (negative association) or greater than 0.975 (positive association). Posterior distributions were summarized using the posterior mean, 95% confidence interval, and the posterior probability the effect is greater than 0.

## Results

One hundred and thirty-two adults took part in this study. The sample was split between those with type 2 ( $n = 72$ ) and type 1 ( $n = 60$ ) DM and their characteristics are listed in Table 1. While participants with type 2 DM differed from those with type 1 DM, in age, years with DM, insulin dependence, and self-care, no significant differences were observed between the groups in sex, HbA1c levels, or in diabetes distress, emotion regulation-experience, or emotion regulation-skill scores.

Zero-order correlations suggested highly significant, medium-sized, relationships between poor emotional regulation and diabetes distress and HbA1c, and between self-care and HbA1c levels (Table 2).

## Discussion

A linear model from poor emotional regulation to elevated diabetes distress, to reduced self-care, to elevated HbA1c levels is a viable model for the relationship between these variables and HbA1c. Our results are replicative of the same model tested with T1-REDEEM study data which reported coefficients of 0.36 from “poor emotion management” to diabetes distress, 0.19 from diabetes distress to “skipped insulin boluses”, and of 0.23 from “skipped boluses” to HbA1c [14].

These findings are consistent with previously reported relationships between HbA1c and measures reflective of skill at emotion regulation in adults with type 2 and type 1 DM [11, 13] as well as results from another small study reporting improvements in emotion regulation-skill scores [20] with reductions in HbA1c levels in adults with type 2 DM using a group emotional regulation skill behavioral therapy-based intervention [20].

In addition to what improved emotion regulation skill might do in reducing glucose levels, enhancement of emo-

tion regulation skill may also lead to a more healthy psychological state enabling adults with type 2 DM to better use positive coping strategies to improve glycemic management.

A limitation of our study is that it is a cross-sectional study and inferences from the model-fitting analyses and need to be confirmed in a longitudinal study.

## Conclusions

Diabetes distress in adults is linked with heightened negative emotionality (emotion regulation-experience) and reduced skill at emotional regulation (emotion regulation-skill) in adults, both of which are related to elevated HbA1c levels and that these relationships are stronger than that with diabetes self-care.

These data suggest that diabetes distress and HbA1c may be improved, especially, in those with DM and difficulties with emotionality.

## References

1. *The Lancet Diabetes Endocrinology. Ukraine: diabetes on the front line. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Apr. 10(4). 231. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00084-5.*
2. Pandey A., Wells C.R., Stadnytskyi V., Moghadas S.M., Marathe M.V. et al. *Disease burden among Ukrainians forcibly displaced by the 2022 Russian invasion. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2023 Feb 21. 120(8). e2215424120. doi: 10.1073/pnas.2215424120.*
3. Kim K.J., Choi J., Bae J.H., Kim K.J., Yoo H.J. et al. *Time to Reach Target Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Long-Term Durable Glycemic Control and Risk of Diabetic Complications in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Observational Study. Diabetes Metab. J. 2021 May. 45(3). 368-378. doi: 10.4093/dmj.2020.0046.*
4. Skinner T.C., Joensen L., Parkin T. *Twenty-five years of diabetes distress research. Diabet. Med. 2020 Mar. 37(3). 393-400. doi: 10.1111/dme.14157.*
5. Fisher L., Polonsky W.H., Hessler D. *Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. Diabet. Med. 2019 Jul. 36(7). 803-812. doi: 10.1111/dme.13967.*
6. Berry E., Lockhart S., Davies M., Lindsay J.R., Dempster M. *Diabetes distress: understanding the hidden struggles of living with diabetes and exploring intervention strategies. Postgrad. Med. J. 2015 May. 91(1075). 278-83. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-133017.*
7. McInerney A.M., Lindekilde N., Nouwen A., Schmitz N., Deschênes S.S. *Diabetes Distress, Depressive Symptoms, and Anxiety Symptoms in People with Type 2 Diabetes: A Network Analysis Approach to Understanding Comorbidity. Diabetes Care. 2022 Aug 1. 45(8). 1715-1723. doi: 10.2337/dc21-2297.*
8. Younes Z.M.H., Abuali A.M., Tabba S., Farooqi M.H., Hasoun A.A.K. *Prevalence of diabetes distress and depression and their association with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes*

in Dubai, United Arab Emirates. *Pediatr. Diabetes*. 2021 Jun. 22(4). 683-691. doi: 10.1111/pedi.13204.

9. Cocco E.F., Lazarus S., Joseph J., Wyne K., Drossos T. et al. Emotional Regulation and Diabetes Distress in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Jan. 44(1). 20-25. doi: 10.2337/dc20-1059.

10. Cocco E.F., Drossos T., Kline D., Lazarus S., Joseph J.J., de Groot M. Diabetes distress, emotional regulation, HbA<sub>1c</sub> in people with diabetes and a controlled pilot study of an emotion-focused behavioral therapy intervention in adults with type 2 diabetes. *Prim. Care Diabetes*. 2022 Jun. 16(3). 381-386. doi: 10.1016/j.pcd.2022.03.002.

11. Beverly E.A., Ritholz M.D., Dhanyamraju K. The buffering effect of social support on diabetes distress and depressive symptoms in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2021 Apr. 38(4). e14472. doi: 10.1111/dme.14472.

12. Ruiz-Aranda D., Zysberg L., García-Linares E., Castellano-Guerrero A.M., Martínez-Brocca M.A., Gutiérrez-Colosía M.R. Emotional abilities and HbA<sub>1c</sub> levels in patients with type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Jul. 93. 118-123. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.04.015.

13. Cocco E.F., Drossos T., Phillipson L. HbA<sub>1c</sub> levels as a function of emotional regulation and emotional intelligence in patients with type 2 diabetes. *Prim. Care Diabetes*. 2016 Oct. 10(5). 334-41. doi: 10.1016/j.pcd.2016.05.006.

14. Fisher L., Hessler D., Polonsky W.H., Masharani U., Guzman S. et al. T1-REDEEM: A Randomized Controlled Trial to Reduce Diabetes Distress Among Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Sep. 41(9). 1862-1869. doi: 10.2337/dc18-0391.

15. Polonsky W.H., Fisher L., Earles J., Dudl R.J., Lees J. et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*. 2005 Mar. 28(3). 626-31. doi: 10.2337/diacare.28.3.626.

16. McGuire B.E., Morrison T.G., Hermanns N., Skovlund S., Eldrup E. et al. Short-form measures of diabetes-related emotional distress: the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID)-5 and PAID-1. *Diabetologia*. 2010 Jan. 53(1). 66-9. doi: 10.1007/s00125-009-1559-5.

17. Weinger K., Butler H.A., Welch G.W., La Greca A.M. Measuring diabetes self-care: a psychometric analysis of the Self-Care Inventory-Revised with adults. *Diabetes Care*. 2005 Jun. 28(6). 1346-52. doi: 10.2337/diacare.28.6.1346.

18. Vine V., Marroquin B. Affect Intensity Moderates the Association of Emotional Clarity with Emotion Regulation and Depressive Symptoms in Unselected and Treatment-Seeking Samples. *Cognit. Ther. Res.* 2018 Feb. 42(1). 1-15. doi: 10.1007/s10608-017-9870-9.

19. Harvey P.D., Greenberg B.R., Serper M.R. The affective lability scales: development, reliability, and validity. *J. Clin. Psychol.* 1989 Sep. 45(5). 786-93. doi: 10.1002/1097-4679(198909)45:5<786::aid-jclp2270450515>3.0.co;2-p.

20. Yalcin B.M., Karahan T.F., Ozcelik M., Igde F.A. The effects of an emotional intelligence program on the quality of life and well-being of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* 2008 Nov-Dec. 34(6). 1013-24. doi: 10.1177/0145721708327303.

Received 02.08.2023

Revised 02.10.2023

Accepted 06.10.2023 ■

#### Information about authors

Pankiv Volodymyr, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre for 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

Yuzvenko Tetyana, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Research, Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-4229-2075

**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 work was supported by the Ministry of Health of Ukraine ("Management of Diabetes Under Conditions of Chronic Stress"; state registration number 0123U100395).

Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю.

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

### Взаємозв'язки між показниками глікованого гемоглобіну та діабетичним дистресом у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів

**Резюме. Актуальність.** Однією з потенційних перешкод на шляху досягнення цільового рівня глікемії при цукровому діабеті (ЦД) може бути діабетичний дистрес. Отримані на сьогодні дані свідчать про те, що останній може бути пов'язаний зі здатністю людини регулювати емоції. **Мета:** встановити взаємозв'язки між рівнем глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), діабетичним дистресом, регуляцією емоцій і показниками самоконтролю ЦД шляхом аналізу перехресних даних в осіб із ЦД 1-го та 2-го типів. **Матеріали та методи.** Використано моделювання структурних рівнянь для оцінки перехресних зв'язків між параметрами HbA<sub>1c</sub>, діабетичного дистресу, регуляції емоцій та показниками самоконтролю за допомогою аналізу перехресних даних у 132 осіб із ЦД 1-го та 2-го типів. Після отримання інформованої згоди на використання їхніх даних для дослідницьких цілей учасники дослідження були обстежені клінічними психологами за допомогою структурованого клінічного тестування та низки інших досліджень, пов'язаних із ЦД. **Результати.** У той час як хворі на ЦД 2-го типу відрізнялися від пацієнтів

із ЦД 1-го типу за віком, тривалістю ЦД, потребою в інсулінотерапії та самоконтролем, суттєвих відмінностей між групами не спостерігалось за статтю, рівнями HbA<sub>1c</sub>, діабетичним дистресом, регуляцією емоцій чи оцінкою навичок регулювання емоцій. Установлено загальний вплив незадовільної емоційної регуляції на рівні HbA<sub>1c</sub>. Діабетичний дистрес у дорослих пов'язаний із підвищеною негативною емоційністю і зниженими навичками регулювання емоцій. Негативна емоційність і знижені навички емоційної регуляції асоціюються з підвищеним рівнем HbA<sub>1c</sub>, і ці зв'язки є сильнішими, ніж при самоконтролі ЦД. **Висновки.** Проведене дослідження свідчить про те, що в людей із цукровим діабетом підвищений рівень HbA<sub>1c</sub> і діабетичний дистрес пов'язані з поганою регуляцією емоцій. Отримані дані підкреслюють, що усунення труднощів у регуляції емоцій може бути перспективним щодо максимального покращення діабетичного дистресу та рівня HbA<sub>1c</sub> в осіб із ЦД.

**Ключові слова:** діабетичний дистрес; глікований гемоглобін; емоційна регуляція; самоконтроль цукрового діабету

UDC 616.441

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1311>

 V. Hoperia<sup>1</sup>, O. Mostiuk<sup>1</sup>, A. Dinets<sup>1-3</sup>, S. Sheptukha<sup>4</sup>, O. Hubar<sup>4</sup>, M. Gorobeiko<sup>1,3</sup>
<sup>1</sup> Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Verum Expert Clinic, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Institute of Healthcare, Kyiv Agrarian University, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup> State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

## New insights into histopathological features of Warthin-like papillary thyroid carcinoma

**Abstract. Background.** The Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma (WLPTC) is a rare papillary thyroid carcinoma that is considered to be a subtype of the oncocytic variant. Purpose of the study: to present the diagnostic and clinical features, the oncological and surgical management of a patient with WLPTC as well as its discussion with other relevant studies. **Materials and methods.** We report a case of Warthin-like papillary thyroid carcinoma in a 31-year-old woman with Hashimoto thyroiditis. **Results.** The patient was admitted to the hospital with the presence of a node in the thyroid gland. Thyroid ultrasound showed a 24-mm nodule with oval shape and irregular contours in the left lobe. A fine-needle aspiration biopsy was performed, and a diagnosis of papillary thyroid carcinoma was made. The patient underwent thyroidectomy, bilateral modified and central neck dissection, lymphadenectomy. Histopathological examination suggested a WLPTC coexisting with chronic thyroiditis, metastases to the lymph nodes 2, 3, 4 on the left and 6 neck compartments. The patient underwent postoperative I<sup>131</sup> ablation therapy. **Conclusions.** WLPTC is a recently described variant of papillary thyroid cancer that is frequently associated with lymphocytic thyroiditis. The correct cytological and histomorphological features are of utmost importance to render the diagnosis of WLPTC for better management. A surgical and postoperative treatment is identical to that in classic differentiated thyroid cancer, having a favorable outcome due to a low recurrence rate. A surgical management should be thyroidectomy and dissection of central neck compartment as well as lateral dissection in cases of suspicions for metastases in the lymph nodes or metastases confirmed preoperatively by a fine-needle aspiration biopsy. **Keywords:** Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma; papillary thyroid carcinoma; thyroid gland; rare thyroid malignancy

### Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignant tumor of the thyroid gland [1]. Approximately 15 histological variants of PTC have been described with various a biological behavior and prognosis [2, 3].

The Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma (WLPTC) is an uncommon and poorly understood tumor with approximately 80 cases reported in literature to date [4, 5], characterized by papillae lined by large oncocytic cells with cores having dense lymphoplasmacytic infiltrate [1, 6].

WLPTC was described in 1995 by Apel et al., who noticed in their series of 13 cases morphological resemblance to Warthin's tumor of salivary glands origin [7]. The prognosis of WLPTC is the same or less aggressive than that of classical PTC [8–13].

**The purpose** of this study was to evaluate a WLPTC in a 31-year-old woman with a history of chronic thyroiditis. We aimed to present the diagnostic and clinical features as well as the oncological and surgical management of patient with WLPTC as well as its discussion with other relevant studies.

### Materials and methods

A 31-year-old woman was admitted to department o surgery with chief complaints of the presence of a painless nodule in the thyroid gland. Hypothyroidism was detected and levothyroxine was prescribed at an initial dose of 125 µg/day (thyroid stimulating hormone (TSH) level 4.3 µIU/ml) with a gradual increase to 150 µg/day (TSH level 2.23 µIU/ml).

© «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, Academician 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.**



Ultrasound examination of the neck showed left thyroid lobe with hypoechoic nodule of 24 mm in greatest diameter, oval in shape, with irregular contours, vertical orientation (Thyroid Imaging Reporting and Data System 4). Ultrasound also showed features of the chronic thyroiditis such as heterogeneous echostructure of thyroid parenchyma due to presence of hydrophilic and fibrous-modified areas. The volume of the right lobe was 6.2 cm<sup>3</sup> and the left lobe was 7.3 cm<sup>3</sup>. The capsule of the thyroid gland is not thickened.

## Results

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) showed a 24-mm left thyroid nodule with evidence of papillary thyroid carcinoma. A tumor composed of papillae lined by Hurthle cells having an abundant amount of granular eosinophilic cytoplasm and nuclear clearing and grooving with intranuclear cytoplasmic inclusions. The stalk of papillae showed dense lymphoplasmacytic infiltrate. Furthermore, the gland was affected by chronic lymphocytic thyroiditis (Fig. 1).

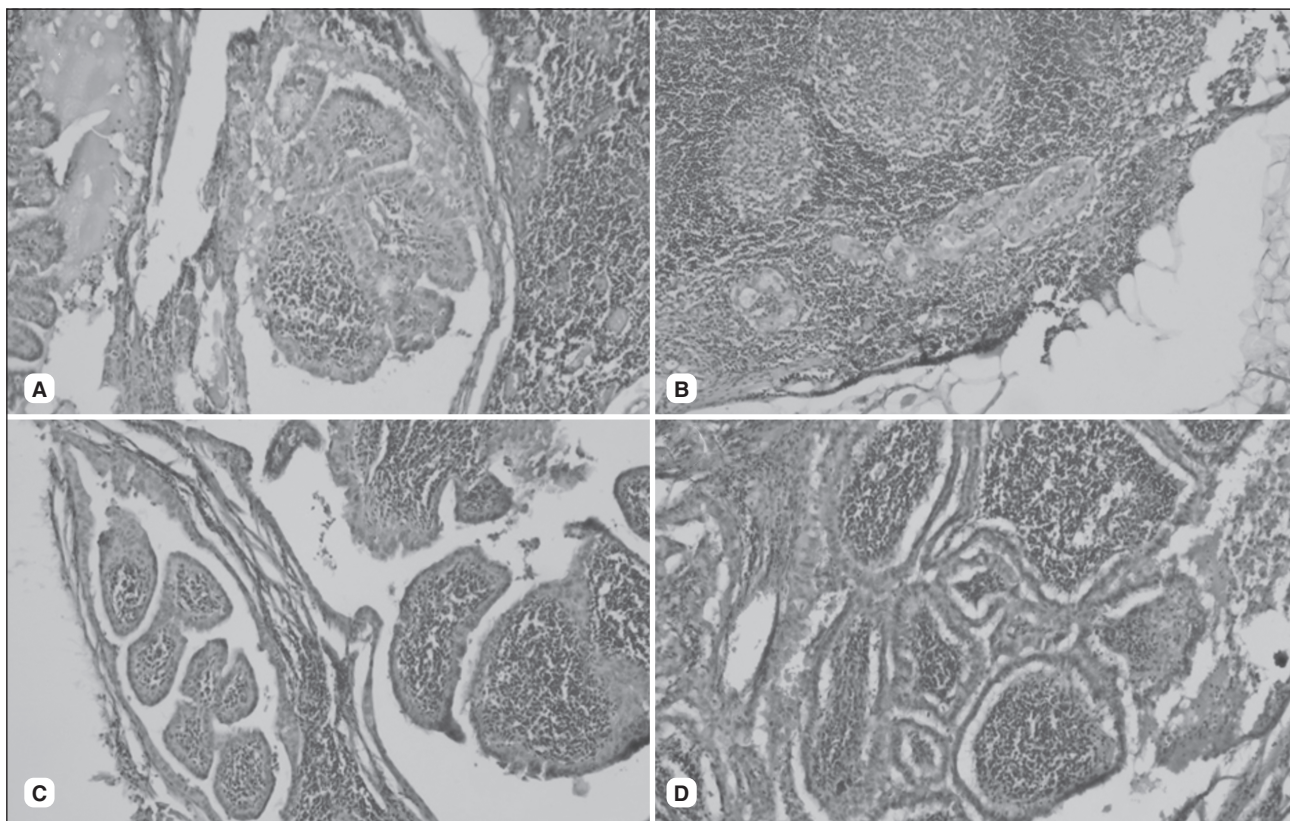
The patient underwent a total thyroidectomy as well as bilateral modified and central compartments neck dissection were performed. Histopathological analysis of the specimen confirmed the presence of PTC coexisting with chronic thyroiditis, as well as metastases to the lymph nodes of 2, 3, 4 on the left neck compartments and to the central neck compartment. The histopathology revealed a TNM for the patient as pT1bN1bM0, stage I.

At follow up of 6 weeks after the surgery, ultrasound examination of the thyroid bed and lymph nodes of the neck showed no signs of metastatic changes to the cervical lymph nodes. The level of plasma thyroglobulin was less than 0.04 ng/mL, thyroglobulin antibody (TgAb) 107 IU/ml (normal range < 0.4 IU/ml), TSH > 100 mIU/l. Considering the high risk of the PTC, the patient underwent radioactive iodine ablation therapy by I<sup>131</sup>.

It is worth to mention, that scintigraphy did not show areas of pathological accumulation of I<sup>131</sup> neither in thyroid bed, nor in other body locations. At follow up of one year, the level of plasma thyroglobulin was less than 0.04 ng/ml, TgAb < 0.4 IU/ml (normal range < 0.4 IU/ml), TSH 0.08 mIU/l, as well as neck ultrasound showed no suspicious lymph nodes, indicating disease-free status. The study was performed in accordance using methodology that we described earlier [14–16].

## Discussion

In this report we have showed a rare case of WLPTC. This variant of PTC was presented in 1995 by Apel et al. as papillary Hurthle cell carcinoma of the thyroid with lymphocytic stroma Warthin-like tumor of the thyroid [7]. To our best knowledge, WLPTC represents a rare variant of PTC, with approximately eighty cases have been reported in literature to date [7, 11, 12]. From the historical point of view, it is important to note that Apel et al. chose the name



**Figure 1. Microphotograph of a 24-mm nodule in the left thyroid lobe with histopathological features of Warthin-like papillary thyroid carcinoma, H & E, objective 20×: A) a poorly circumscribed tumor mass with multiple papillary structures on the connective tissue tract; B) lymphocytic infiltration is visible in the peritumoral zone, indicating chronic lymphocytic thyroiditis; C) illustration of papillary structures lined by Hurthle cells on a peduncle with a dense lymphoplasmacytic infiltrate; D) illustration of papillary carcinoma-specific nuclear features: intranuclear pseudoinclusions, nuclear enlargement, elongation and overlapping**

Warthin-like tumor due to its histological resemblance to the Warthin tumor of the salivary gland [7].

The prevalence of WLPTC ranges from 0.2 to 1.9 % of all PTCs, which may be due to misclassification into oncocytic, classical or tall cell variants, or share some features of chronic lymphocytic thyroiditis [17–19]. WLPTC typically represents a tumor with a fast-growing feature as compared to classic PTC, and it is mainly diagnosed in females. However, patients diagnosed with WLPTC share similar demographic and clinical characteristics to those affected by PTC [9, 14, 20].

The macroscopic appearance of WLPTC is generally presented as white greyish, unencapsulated, well circumscribed nodule, and confined to the thyroid gland. It may contain hemorrhagic areas and zones of cystic transformations. The tumor size varies in range from 1.5 cm (range 0.3 to 5 cm) [21]. To our knowledge, only one paper has reported a WLPTC larger than 5 cm [5]. The color of the remaining thyroid parenchyma ranges from tan to red brownish and a variable number of nodules of different sizes may be present.

The clinical presentation is the same as that for other differentiated thyroid tumors: absence of signs and symptoms when the lesions are single, small, and deep; palpable masses, glandular swelling, and swallowing and/or phonatory alterations for larger, superficial, and/or multiple lesions, which is in line with other authors [22]. Signs, symptoms, and alterations in thyroid function related to thyroiditis or goiter may be also present. As showed in published series, features of CT imaging and ultrasound of WLPTC are similar to PTC. FNAB is a gold standard for early diagnosis of PTC and its variants [20, 23].

It is worth to mention the study showing FNAB features of WLPTC by Yousef et al., demonstrating the presence of groups of follicular cells and papillary fragments against a background of lymphocytes and plasma cells, which infiltrate the fibrovascular cores. The nuclear features are that of typical PTC which include enlargement of nucleus, clearing of chromatin, nuclear inclusions and grooves [23].

Though, FNAB might be a cytological challenge, because oncocytic cells might be admixed with lymphocytes, sharing similar characteristics between PTC and chronic lymphocytic thyroiditis [18, 24]. WLPTC is commonly accompanied by chronic lymphocytic thyroiditis in up to 80 % of all WLPTC cases [25]. Jun et al. reported 16 (0.2 %) WLPTC of 8,179 PTCs [18]. Vascular and capsular invasions are rare in WLPTC, in contrast to our study, showing presence of lymphovascular invasion with metastatic lymph nodes.

Differential diagnosis must be conducted with other variants of PTC with similar histopathology, such as Hurthle cell carcinoma and tall cell carcinoma. The Hurthle cell carcinoma usually lacks lymphoplasmacytic infiltrates and is rarely associated with lymphocytic thyroiditis [26]; the tall cell carcinoma is characterized by a papillary structure with elongated oncocytes, more than twice as high as their width, and tumor aggressiveness with more frequent vascular, nodular and capsular invasion [26].

In our case the preoperative diagnosis based on FNAB was PTC (category TBRST 6) and thyroiditis, which is in line with the current guidelines [23, 27]. The role of immunohistochemistry in differential diagnosis with Hurthle cell and tall cell carcinomas is limited. We did not apply immunohistochemical investigation, because of limited laboratory resources which is

common for Ukraine [27]. We hypothesized that the biological course of WLPTC might be similar to or even have a better prognosis than classic PTC due to association with benign thyroid disorder such as chronic lymphocytic thyroiditis as showed in our previous reports and other published series [27]. Lam et al. described a case of a 74-year-old Chinese woman diagnosed with a 3.5-cm WLPTC [28]. In this interesting case, Lam et al. presented a description of refusing any treatment by the patients at baseline, followed by palliative thyroidectomy after health worsened, and lethal outcome 15 months after the surgery. This case seems to have involved the natural evolution of thyroid carcinoma from well-differentiated to poorly differentiated entity with areas of WLPTC that remained untreated for a long time, rather than a typical WLPTC.

The most reliable explanation for the excellent prognosis, low rates of nodal involvement and a low recurrence rate in WLPTC is the presence of lymphatic tissue within the tumor, which seems to contrast and restrain neoplastic progression and dedifferentiation as suggested in published reports [28, 29].

The therapeutic plan for patients with WLPTC must be assessed after surgery. As the biological course of WLPTC is comparable to that of PTC, postoperative management should also be similar. Both ultrasound and ultrasound guided FNAB are excellent for the early diagnosis of primary tumor as well as for assessing cervical lymph nodes involvement, showed in this report, and in further planning of an appropriate management. The appropriate management for the WLPTC with lymph node metastases is thyroidectomy and dissection of neck compartments, followed by radioiodine ablation, suppressive TSH therapy and clinical surveillance every 6 months, which is in line with guidelines and our experience [27, 30, 31].

## Conclusions

Warthin-like papillary thyroid carcinoma is a rare variant of PTC, which is frequently accompanied by chronic lymphocytic thyroiditis. Histopathologically, WLPTC resembles Warthin tumors of the salivary glands, with T and B lymphocytes infiltrating the stalks of papillae lined with oncocytic cells. A careful preoperative investigation should include ultrasound investigation of neck compartments to detect early signs of metastases to locoregional lymph nodes. A surgical management should be thyroidectomy and dissection of central neck compartment as well as lateral dissection in cases of suspicions for metastases lymph nodes or preoperatively confirmed metastases by FNAB.

## References

1. Christofer Juhlin C., Mete O., Baloch Z.W. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr. Relat. Cancer*. 2022 Dec 22. 30(2). e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293.
2. Zhou J., Wang W.R., Zhang H.F., Gao Q.Q., Wang W.B. et al. Molecular and clinical features of papillary thyroid cancer in adult patients with a non-classical phenotype. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023 Apr 12. 14. 1138100. doi: 10.3389/fendo.2023.1138100.
3. 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.
4. Bogdanova T.I., Saenko V.A., Hashimoto Y., Hirokawa M., Zurnadzy L.Y. et al. Papillary Thyroid Carcinoma in Ukraine After Chernobyl and in Japan After Fukushima: Different Histopathological Scenarios. *Thyroid.* 2021 Sep. 31(9). 1322-1334. doi: 10.1089/thy.2020.0308.
  5. Patel A., Klubo-Gwiedzinska J., Hoperia V., Larin A., Jensen K. et al. BRAF(V600E) mutation analysis from May-Grünwald Giemsa-stained cytological samples as an adjunct in identification of high-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr. Pathol.* 2011 Dec. 22(4). 195-9. doi: 10.1007/s12022-011-9180-9.
  6. Amico P., Lanzafame S., Li Destri G., Greco P., Caltabiano R. et al. Warthin tumor-like papillary thyroid carcinoma with a minor dedifferentiated component: report of a case with clinicopathologic considerations. *Case Rep. Med.* 2010. 2010. 495281. doi: 10.1155/2010/495281.
  7. Apel R.L., Asa S.L., LiVolsi V.A. Papillary Hürthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. "Warthin-like tumor" of the thyroid. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995 Jul. 19(7). 810-4.
  8. Jiang C., Cheng T., Zheng X., Hong S., Liu S. et al. Clinical behaviors of rare variants of papillary thyroid carcinoma are associated with survival: a population-level analysis. *Cancer Manag. Res.* 2018 Mar 9. 10. 465-472. doi: 10.2147/CMAR.S157823.
  9. Jakešová J., Boháč R., Belach J. Warthin-like papillary carcinoma: Case report. *Cesk. Patol.* 2023 Spring. 59(1). 23-25.
  10. Cubero Rego D., Lee H., Boguniewicz A., Jennings T.A. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) is rare, benign lesion using modified stringent diagnostic criteria: reclassification and outcome study. *Ann. Diagn. Pathol.* 2020 Feb. 44. 151439. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151439.
  11. Kakudo K., Liu Z., Bychkov A., Jung C.K. Nuclear Features of Papillary Thyroid Carcinoma (BRAF-like Tumors), Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (RAS-like Tumors), and Follicular Adenoma/Follicular Thyroid Carcinoma (RAS-like Tumors). *Thyroid FNA Cytology: Differential Diagnoses and Pitfalls.* 2019. 173-9.
  12. Olmos R., Muñoz F., Donoso F., López J., Bruera M.J. et al. Warthin-like and classic papillary thyroid cancer have similar clinical presentation and prognosis. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2021 May 18. 64(5). 542-547. doi: 10.20945/2359-3997000000270.
  13. Kumar T., Nigam J.S., Tewari P., Jha C.K. Warthin-Like Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: An Uncommon Variant. *Cureus.* 2020 Dec 28. 12(12). e12350. doi: 10.7759/cureus.12350.
  14. Gorobeiko M., Zdorna V., Dinets A. Positive effect of vitamin D supplementation on weight loss in obese patients treated with glucagon-like peptide 1 and lifestyle interventions. *Міжнародний ендокринологічний журнал (Ukraine).* 2022. 18(5). 278-284. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1186.
  15. Gorobeiko M., Dinets A. Unexpected mapping of recurrent laryngeal nerve by fluorescence-guided surgery using near-infrared indocyanine green angiography. *Міжнародний ендокринологічний журнал (Ukraine).* 2023. 19(5). 349-53. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1298.
  16. 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.
  17. Sahoo P.K., Patnayak R., Khan P.A., Jena A. Warthin-like variant of Papillary thyroid carcinoma — case report of an uncommon tumour with review of literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2020. 77. 9-11. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.10.058.
  18. Jun H.H., Kim S.M., Hong S.W., Lee Y.S., Chang H.S., Park C.S. Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma: single institution experience. *ANZ J. Surg.* 2016 Jun. 86(6). 492-4. doi: 10.1111/ans.12725.
  19. Hirokawa M., Nishihara E., Takada N., Higuchi M., Kotakemori M. et al. Warthin-like papillary thyroid carcinoma with immunoglobulin G4-positive plasma cells possibly related to Hashimoto's thyroiditis. *Endocr. J.* 2018 Feb 26. 65(2). 175-180. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0319.
  20. Dinets A., Gorobeiko M., Hoperia V., Lovin A., Tarasenko S. Papillary thyroid carcinoma coexisting with benign thyroid and parathyroid pathology: clinical and pathomorphological features. *Міжнародний ендокринологічний журнал (Ukraine).* 2023. 19(4). 274-8. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1285.
  21. Valderrabano P., Khazai L., Thompson Z.J., Otto K.J., Hallanger-Johnson J.E. et al. Association of Tumor Size with Histologic and Clinical Outcomes Among Patients With Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018. 144(9). 788-95.
  22. Yeo M.K., Bae J.S., Lee S., Kim M.H., Lim D.J. et al. The Warthin-Like Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Comparison with Classic Type in the Patients with Coexisting Hashimoto's Thyroiditis. *Int. J. Endocrinol.* 2015. 2015. 456027. doi: 10.1155/2015/456027.
  23. Yousef O., Dichard A., Bocklage T. Aspiration cytology features of the warthin tumor-like variant of papillary thyroid carcinoma. A report of two cases. *Acta Cytol.* 1997 Jul-Aug. 41(4 Suppl.). 1361-8. doi: 10.1159/000333538.
  24. Bullock M.J., Jiang X.S. Top Ten Oncocytic Head and Neck Lesions to Contemplate. *Head Neck Pathol.* 2023 Mar. 17(1). 53-65. doi: 10.1007/s12105-022-01520-y.
  25. Wong K.S., Higgins S.E., Marqusee E., Nehs M.A., Angell T., Barletta J.A. Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Impact of Change in WHO Definition and Molecular Analysis. *Endocr. Pathol.* 2019 Mar. 30(1). 43-48. doi: 10.1007/s12022-018-9561-4.
  26. Usenko O.Y., Khomenko I.P., Kovalenko A.Y., Halochka I.P., Andreiushchev S.A. et al. Surgical management of thyroid disease. Clinical and practical recommendations. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery.* 2022. 89(9-10). 41-82. doi: 10.26779/2522-1396.2022.9-10.41.
  27. Dinets A., Nykytiuk O., Gorobeiko M., Barabanchyk O., Khrol N. Milestones and pitfalls in strategic planning of healthcare in capital city in transition. *Georgian Med. News.* 2021. 315. 189-95.
  28. Lam K.Y., Lo C.Y., Wei W.I. Warthin tumor-like variant of papillary thyroid carcinoma: a case with dedifferentiation (anaplastic changes) and aggressive biological behavior. *Endocr. Pathol.* 2005 Spring. 16(1). 83-9. doi: 10.1385/ep:16:1:083.
  29. Ulisse S., Baldini E., Lauro A., Pironi D., Tripodi D. et al. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 7. 13(21). 5567. doi: 10.3390/cancers13215567.
  30. Cipriani N.A. Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Surg. Pathol. Clin.* 2019 Dec. 12(4). 883-900. doi: 10.1016/j.path.2019.07.001.
  31. Haugen B.R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: what is new and what has changed? *Cancer.* 2017 Feb 1. 123(3). 372-381. doi: 10.1002/cncr.30360.

Received 25.05.2023

Revised 02.08.2023

Accepted 04.09.2023 ■

**Information about authors**

Victoria Hoperia, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Fundamental Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1911-7984>

Olena Mostiuk, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-7486-762X>

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; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7519>

Serhii Sheptukha, Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5553-5377>

Olexandr Hubar, Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4486-2377>

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; <https://orcid.org/0000-0003-1303-0076>

**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' contributions.** Victoria Hoperia, Olena Mostiuk, Andrii Dinets — writing original draft, statistical analyses, supervision, review and editing, critical revision of the manuscript, final approval; Maksym Gorobeiko — conceptualization, data curation, formal analysis, review and editing, writing original draft; Serhii Sheptukha — formal analysis, visualization, writing original draft, review and editing; Olexandr Hubar — data collection, writing the draft.

Хоперія В.<sup>1</sup>, Мостюк О.<sup>1</sup>, Дінець А.<sup>1-3</sup>, Шептуха С.<sup>4</sup>, Губар О.<sup>4</sup>, Горобейко М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Інститут біології та медицини, Київській національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Клініка Verum Expert, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Інститут охорони здоров'я, Київський аграрний університет, м. Київ, Україна

<sup>4</sup> Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини Державного управління справами", м. Київ, Україна

### Нове уявлення про гістопатологічні особливості Warthin-подібної папілярної карциноми щитоподібної залози

**Резюме. Актуальність.** Warthin-подібна папілярна карцинома щитоподібної залози (WLPTC) є рідкісним варіантом папілярного раку щитоподібної залози, що вважається підтипом онкоцитарного варіанта. **Мета дослідження:** представити діагностичні та клінічні особливості, онкологічне та хірургічне лікування пацієнтів із WLPTC, а також їх обговорення порівняно з іншими дослідженнями. **Матеріали та методи.** У цій роботі проаналізовано випадок WLPTC, поєднаної з тиреоїдитом Хашимото, в 31-річній жінки. **Результати.** Пацієнтку госпіталізували з приводу вузла щитоподібної залози. При ультразвуковому дослідженні в лівій частці щитоподібної залози виявлено утворення овальної форми розміром 24 мм з неправильними контурами. Виконано тонкоголкового аспіраційну пункційну біопсію цього вузла і встановлено діагноз папілярного раку щитоподібної залози. Хворій проведено тиреоїдектомію, двосторонню модифіковану та центральну дисекцію ший, лімфаденектомію. При патогістологічному дослідженні виявлено WLPTC на тлі хронічного

тиреоїдиту з метастазами в лімфатичні вузли 2, 3, 4 ліворуч і 6 колекторів ший. Пацієнтці проведено післяопераційну абляцію йодом-131. **Висновки.** WLPTC є нещодавно описаним варіантом папілярної карциноми щитоподібної залози, який часто асоціюється з лімфоцитарним тиреоїдитом. Правильні цитологічні та гістоморфологічні ознаки є надзвичайно важливими при встановленні діагнозу WLPTC для кращого лікування. Хірургічне та післяопераційне лікування ідентично такому при класичному диференційованому раку щитоподібної залози, має сприятливий результат завдяки низькій частоті рецидивів. Хірургічне лікування повинно включати тиреоїдектомію та дисекцію центрального відділу ший, а також латеральну дисекцію у випадках підозри на метастази в лімфатичних вузлах або доопераційно підтверджених метастазів. **Ключові слова:** Warthin-подібний варіант папілярної карциноми щитоподібної залози; папілярна карцинома щитоподібної залози; щитоподібна залоза; рідкісна злоякісна пухлина щитоподібної залози

Кирилюк М.Л.<sup>1,2</sup>, Сук С.А.<sup>3</sup><sup>1</sup> ТОВ «Академічний медичний центр», м. Київ, Україна<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>3</sup> Центр мікрохірургії ока, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня МОЗ України, м. Київ, Україна

## Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль гліального компонента (огляд літератури та власні дані)

**Резюме.** В огляді наведено сучасні дані щодо патогенезу діабетичного макулярного набряку. На сьогодні нове розуміння патофізіології діабетичних уражень сітківки ока включає структурну дисфункцію нейросудинної одиниці сітківки ока. Нейросудинна одиниця включає астроцити й клітини Мюллера, забезпечує фізичний і біохімічний зв'язок між нейронами, глією, судинною мережею *in situ*, є межею розділу між нейронами і судинною системою і ключовим регулятором нейронного метаболізму. Тісна взаємозалежність гліальних клітин, перичитів і нейронів сприяє формуванню бар'єра між кров'ю і сітківкою, який контролює потік рідини і гемотрансмисивних метаболітів у гліальну паренхіму тканини ока. Гліальні компоненти нейросудинної одиниці сприяють виживанню нейрональних гангліозних клітин і фоторецепторів, стабілізації структури сітківки і модуляції запальних та імунних реакцій. Показано, що міжклітинні взаємодії між кровоносними судинами і нейронами відіграють критичну роль у формуванні гематоретинального бар'єра, функція якого модулюється станом ретинальних ендотеліальних комунікацій. При цукровому діабеті гематоретинальний бар'єр розщеплюється вже на ранній стадії діабетичної ретинопатії, змінюючи структуру і функцію більшості типів клітин у сітківці, проте молекулярні механізми цього патологічного процесу при цукровому діабеті вивчені недостатньо і потребують пошуку нових терапевтичних стратегій, зокрема за участі кластерину. Вказано на значущість дисфункції нейросудинної одиниці сітківки ока в розвитку ускладнень цукрового діабету. Підвищена увага надається мікрогліальній активації, дисфункції клітин Мюллера, ураженню гематоретинального бар'єра при цукровому діабеті, а також ролі кластерину й фракталкіну в бар'єрній цитопротекції.

**Ключові слова:** діабетичний макулярний набряк; патогенез; огляд

На сьогодні нове розуміння патофізіології діабетичних уражень сітківки ока включає структурну дисфункцію нейросудинної одиниці (НСО) сітківки ока. НСО включає астроцити і клітини Мюллера, забезпечує фізичний і біохімічний зв'язок між нейронами, глією, судинною мережею *in situ*, є межею розділу між нейронами і судинною системою і ключовим регулятором нейронного метаболізму [1]. Тісна взаємозалежність гліальних клітин, перичитів і нейронів сприяє формуванню бар'єра між кров'ю і сітківкою, який контролює потік рідини і гемотрансмисивних метаболітів у гліальну паренхіму тканини ока [2, 3]. Гліальні компоненти НСО

сприяють виживанню нейрональних гангліозних клітин і фоторецепторів, стабілізації структури сітківки і модуляції запальних та імунних реакцій [4].

Показано, що міжклітинні взаємодії між кровоносними судинами і нейронами відіграють критичну роль у формуванні гематоретинального бар'єра (ГРБ) [5, 6], функція якого модулюється станом ретинальних ендотеліальних комунікацій [6–8]. При цукровому діабеті (ЦД) гематоретинальний бар'єр розщеплюється вже на ранній стадії діабетичної ретинопатії (ДРП), змінюючи структуру і функцію більшості типів клітин у сітківці [9, 10], проте молекулярні механізми цього патологіч-

ного процесу вивчені недостатньо і потребують пошуку нових терапевтичних стратегій [11], зокрема за участі кластерину.

Кластерин, також відомий як плазмовий аполіпротеїн J (ApoJ Protein) [12], експресується на високому рівні на клітинній поверхні, що є межею для біологічних рідин, в рідинно-тканинному просторі і може відігравати потенційну роль у бар'єрній цитопротекції [13–16]. Це вказує на те, що кластерин може бути пов'язаний з пошкодженням нервового компонента сітківки, спричиненого діабетом [17–20]. Так, Kim et al. (2010) продемонстрували, що кластерин ефективно пригнічує індуковану фактором росту судинну гіперпроникність у ретинальних ендотеліальних клітинах людини і судинах сітківки в мишей з діабетом. Якщо сітківка перебуває в стані ішемії, то підвищення рівня кластерину може захистити ендотеліальні клітини сітківки від апоптозу, що виникає під впливом стресової ішемії. Показано, що кластерин захищає сітківку і ГРБ миші з діабетом, викликаним стрептозоцином, від гіперпроникності й просочування [21].

Нами зроблено припущення, що цитопротекторна роль кластерину не поширюється на тяжкий діабетичний макулярний набряк (ДМН) зі значним ушкодженням ГРБ, коли місцеве джерело кластерину *de facto* не компенсує ступінь ураження сітківки [22]. Отримані нами дані вказують на те, що саме підвищення концентрації кластерину в плазмі крові понад визначений у дослідженні оптимальний поріг у 77,0 мкг/мл може бути індикатором активного запального процесу, набряку сітківки й ушкодження ГРБ [23], а застосування пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) у хворих на ЦД 2-го типу і ДМН вірогідно підвищує вміст кластерину сироватки крові порівняно з інсулінотерапією [24].

Більшість нейронів сітківки й гліальних клітин змінюються одночасно з розвитком мікросудинних уражень, і поступово з розвитком ретинопатії ці зміни прогресують. Деякі ключові ускладнення, пов'язані з виникненням ДМН у нервовій складовій сітківки, включають активацію клітин мікроглії (так звана мікрогліальна активація), які захищають внутрішню сітківку від запального пошкодження, гліоз клітин Мюллера, дисфункцію та апоптоз нейронів, переважно гангліозних клітин, і нейронів внутрішнього ядерного шару [10, 25–27]. Ці зміни включають також біохімічні дефекти, такі як порушення контролю метаболізму глутамату (основний нейромедіатор) [28], а також втрату синаптичної активності й дендритів [29, 30].

Гліальні клітини Мюллера регулюють транспорт іонів і води для підтримки гомеостазу позаклітинного середовища сітківки, виконують функцію зневоднення (дегідратації) внутрішньої тканини сітківки шляхом передачі трансцелюлярної води з інтерстиціальної тканини сітківки через тіло клітин у судинну систему. Іони  $K^+$  підхоплюються клітинами Мюллера і виділяються в заповнену рідиною ділянку за межами нейронного компонента сітківки через калієві канали (Kir4.1). Осмотично сполучена з  $K^+$  вода тече в кров через водні канали аквапорини-4 (aquaporin-4 — AQP4) клітинної оболонки [25, 31].

Однак у відповідь на прозапальні впливи клітини Мюллера зазнають гліозу і стають нездатними контролювати осмотичну передачу води [32, 33]. У сітківці ока пацієнтів із ЦД рівень регуляції клітинами Мюллера експресії каналів калію (Kir4.1) зменшується, порушуючи вивільнення іонів калію у кров. Однак клітини Мюллера продовжують забирати іони калію через канали Kir2.1. Отримана осмотична різниця сприяє притоку води, що призводить до набряку клітин Мюллера [25, 31]. Зупинка передачі іонів і води призводить до зменшення кліренсу рідини з внутрішньої тканини сітківки і сприяє розвитку набряку [25].

Ефекти запалення нервових компонентів сітківки можуть бути виявлені на ранніх стадіях ДРП і ДМН [4, 31, 32, 34]. Ключовими змінами, як було сказано вище, є мікрогліальна активація і дисфункція клітин Мюллера. Ці ефекти, зокрема, призводять до порушення метаболізму глутамату в глії, змін контактів між глією і судинами, а також до смерті нейронів і гангліїв [31, 34].

При травмуванні, багатьох захворюваннях і старінні активована мікроглія може мігрувати через ретинальну пластину в субретинальний простір [35, 36]. Це призводить до накопичення субретинальної мікроглії, що є особливою причиною занепокоєння в цій зоні, оскільки активована мікроглія може виділяти запальні фактори, необхідні для активації лейкоцитозу, а також може чинити цитотоксичні впливи, тим самим збільшуючи проникність судин. Накопичення активованої мікроглії в субретинальному просторі та синтез нею запальних чинників призводять до прогресування ДМН. Так, в очах при ДМН кількість мікроглії збільшується, активуються запальні медіатори, які можуть виявлятися по всій сітківці, включно з субретинальним простором [35]. Проліферуюча мікроглія поширюється по всій ділянці сітківки й субретинального простору [37]. Загибель гангліозних клітин і аксональна атрофія є ознаками дисфункції невральних компонентів при ДМН [27].

Цікаво, що, незважаючи на те, що нейронна структура сітківки відрізняється від периферичної сенсорної системи, діабетичні ураження сітківки нагадують, з певною часткою імовірності, діабетичну периферичну сенсорну нейропатію [1]. Нормальний зір вимагає скоординованої клітинно-клітинної комунікації серед резидентних нейронів сітківки, клітин Мюллера, астроцитів. При цьому внесок мікроглії в опосередковане запаленням пошкодження сітківки ще недостатньо прояснений.

Розвиток будь-якої запальної реакції, у тому числі неспецифічної, яка спостерігається при ЦД, ініціює каскад різних імунологічних реакцій, значну роль у якому відіграють цитокіни, що відповідають за активацію, проліферацію і хемотаксис. Одним із членів великої родини хемокінів є хемокін CX3CL1, або фракталкін (названий так завдяки своїй фрактальній геометрії). Фракталкін конститутивно експресується на мембранах здорових нейронів, і його сигнали до мікроглії опосередковуються унікальним хемокіновим рецептором CX3CR1, відомим як пов'язаний з G-білком рецеп-

тор 13 (GPR13) [38]. CX3CR1 являє собою білок, який у людини кодується геном CX3CR1 [39]. Найбільш вивченими формами цього гена є CX3CR1<sup>V249/T280</sup> (також вважається рецептором дикого типу), а також варіантні алелі CX3CR1<sup>I249/T280</sup>, CX3CR1<sup>I249/M280</sup>, присутні у 20–30 % популяції. Ці зміни зменшують афінність фракталкіну і корелюють з підвищеною сприйнятливістю до вікової дегенерації жовтої плями [40–42]. Наявні відомості про роль фракталкіну в патогенезі різних захворювань дозволяють розглядати CX3CL1 і його рецептор CX3CR1 не тільки як маркер активації запалення і адгезії, але і як певний регулятор активності проліферації, наприклад, фібробластів, нейронів і гліальних клітин [43–46].

Показано, що за відсутності CX3CR1 дисрегульовані мікрогліальні відповіді сприяють опосередкованому запаленням пошкодженню нейронів у діабетичній сітківці [47].

Було продемонстровано, що збільшення передачі сигналів через зв'язок CX3CL1/CX3CR1 за допомогою внутрішньовенної доставки фракталкіну зменшує мікрогліальну активацію і дегенерацію фоторецепторів у моделі пігментного ретиніту [48]. Показано, що інтравіреальне введення рекомбінантного фракталкіну мишам з діабетом знижує осадження фібриногену і пєриваскулярну кластеризацію мікроглії в сітківці при системному запаленні. Ці дані свідчать про те, що дєрегуляція мікрогліальної активації за допомогою втрати сигналу фракталкіну/CX3CR1 порушує цілісність судин у сітківці при системному запаленні [49].

У власних клінічних спостереженнях показано, що у хворих на ЦД 2-го типу зі збільшенням тяжкості ДМН вірогідно (у 4 рази) зростає дисперсія значень концентрації фракталкіну в крові [50], що вказує на зацікавленість цього хемокіну в патогенезі діабетичних офтальмологічних ускладнень. Застосування інсулінотерапії збільшує вміст фракталкіну в сироватці крові порівняно з пацієнтами, які отримують ПЦЗП [51].

Одним з важливих сучасних хемокінів, що беруть участь у нормальному функціонуванні неврального компонента мікроглії НСО ока, є eotaxin-1 (CCL11). Було продемонстровано, що CCL11 знижує нейрогенез і когнітивну функцію [52]. Він також є біомаркером так званого punch-drunk syndrome (нейродегенеративного захворювання) [53], але його роль у патогенезі ДМН лише обговорюється.

Отже, вагомою ланкою патогенезу ДМН є ушкодження НСО шляхом ураження і розщеплення ГРБ. Вивчення патогенетичної ролі нових чинників впливу на нейрональний (гліальний) компонент сітківки ока (фракталкін, кластерин, eotaxin-1 тощо) є актуальною проблемою сучасної клінічної офтальмології.

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

**Інформація про фінансування.** Роботу виконано в рамках НДР «Роль гормонально-метаболических предикторів у формуванні та розвитку діабетичної ретинопатії» (номер держреєстрації 0119U001420, 2018–2020). Установою, що фінансувала дослідження, є МОЗ України.

## Список літератури

1. Antonetti D.A., Klein R., Gardner W.T. Diabetic Retinopathy *N. Engl. J. Med.* 2012. 366. 1227–1239. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
2. Hawkins B.T., Davis T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 2005. 57. 173–185. doi: 10.1124/pr.57.2.4.
3. Pournaras C.J., Rungger-Brandle E., Riva C.E., Hardarson S.H., Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2008. 27. 284–330. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.02.002.
4. Ascaso F.J., Huerva V., Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2014. 2014. 432685. doi: 10.1155/2014/432685.
5. Lee S.W., Kim W.J., Choi Y.K. SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nat. Med.* 2003. 9. 900–906. doi: 10.1038/nm889.
6. Choi Y.K., Kim J.H., Kim W.J. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J. Neurosci.* 2007. 27. 4472–4481. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5368-06.2007.
7. Kim H.-J., Yoo E.-K., Kim J.-Y. et al. Protective role of clusterin/apolipoprotein J against neointimal hyperplasia via antiproliferative effect on vascular smooth muscle cells and cytoprotective effect on endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. 29(10). 1558–1564. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.190058>.
8. Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011. 21(6). S3–S9. doi: 10.5301/EJO.2010.6049.
9. Lorenzi M., Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia.* 2001. 44. 791–804. doi: 10.1007/s001250100544.
10. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K. et al. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006. 55. 2401–2411. doi: 10.2337/db05-1635.
11. Zhang C., Nie J., Feng L. et al. The emerging roles of clusterin in reduction of both blood retina barrier breakdown and neural retina damage in diabetic retinopathy. *Discov. Med.* 2016 Apr. 21(116). 227–37. PMID: 27232509.
12. De Silva H.V., Harmony J.A., Stuart W.D. et al. Apolipoprotein J: structure and tissue distribution. *Biochemistry.* 1990. 29(22). 5380–538. doi: 10.1021/bi00474a025.
13. Wong P., Kutty R.K., Darrow R.M. et al. Changes in clusterin expression associated with light-induced retinal damage in rats. *Biochem. Cell. Biol.* 1994. 72(11–12). 499–503. doi: 10.1139/o94-067.
14. Wong P., Ulyanova T., Organisciak D.T. et al. Expression of multiple forms of clusterin during light-induced retinal degeneration. *Curr. Eye. Res.* 2001. 23(3). 157–165. doi: 10.1076/ceyr.23.3.157.5463.
15. Jomary C., Chatelain G., Michel D. et al. Effect of targeted expression of clusterin in photoreceptor cells on retinal development and differentiation. *J. Cell. Sci.* 1999. 112 (Pt 10). 1455–1464. doi: 10.1242/jcs.112.10.1455.
16. Aronow B.J., Lund S.D., Brown T.L. et al. Apolipoprotein J expression at fluid-tissue interfaces: potential role in barrier cytoprotection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. 90(2). 725–729. doi: 10.1073/pnas.90.2.725.
17. Kim Y.S., Kim Y.H., Cheon E.W. et al. Retinal expression of clusterin in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Brain Res.* 2003. 976(1). 53–59. doi: 10.1016/s0006-8993(03)02636-2.

18. Martin P.M., Roon P., Van Ells T.K. et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. 45(9). 3330-3336. doi: 10.1167/iovs.04-0247.
19. Park S.-H., Park J.-W., Park S.-J. et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia.* 2003. 46(9). 1260-1268. doi: 10.1007/s00125-003-1177-6.
20. Holopigian K., Greenstein V.C., Seiple W. et al. Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. 38(11). 2355-2365. PMID: 9344359.
21. Kim J.-H., Kim J.-H., Yu Y.-S. et al. Clusterin inhibits blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. 51(3). 1659-1665. doi: 10.1167/iovs.09-3615.
22. Suk S.A., Rykov S.O., Kyrlyuk M.L. The role of clusterin as an antiapoptotic glial factor in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archive of Ukrainian Ophthalmology. (Ukraine).* 2019. 7(2). 30-35. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.7.2.2019.169686>.
23. Kyrlyuk M.L., Suk S.A., Rykov S.O., Mogilevskyy S.Y. The role of clusterin in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology. (Ukraine).* 2019. 69(3). 22-28. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.3.03>.
24. Kyrlyuk M.L., Suk S.A. The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy. *Journal of the Endocrine Society. April-May 2020. 4 (Issue Supplement 1). MON-668.* <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.049>.
25. Bringmann A., Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica.* 2012. 227. 1-19. <http://doi.org/10.1159/000328979>.
26. Pannicke T., Iandiev I., Wurm A. et al. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. *Diabetes.* 2006. 55. 633-639. doi: 10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1349.
27. Pelino C.J., Pizzimenti J.J. Medical Management of Diabetic Retinopathy. *Modern Optometry.* June 2019. 149(8). 90-99. <https://modernod.com/articles/2019-june/medical-management-of-diabetic-retinopathy>.
28. Gowda K., Zinnanti W.J., LaNoue K.F. The influence of diabetes on glutamate metabolism in retinas. *J. Neurochem.* 2011. 117. 309-320. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07206.x.
29. VanGuilder H.D., Brucklacher A.R., Patel K. et al. Diabetes downregulates presynaptic proteins and reduces basal synapsin 1 phosphorylation in rat retina. *Eur. J. Neurosci.* 2008. 28. 1-11. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06322.x.
30. Gastinger M.J., Kunselman A.R., Conboy E.E. et al. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. 49. 2635-2642. doi: 10.1167/iovs.07-0683.
31. Bringmann A., Pannicke T., Grosche J. et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog. Retin. Eye. Res.* 2006. 25. 397-424. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.003.
32. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T. et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog. Retin. Eye. Res.* 2009. 28. 423-451. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001.
33. Gerhardinger C., Costa M.B., Coulombe M.C. et al. Expression of acute-phase response proteins in retinal Müller cells in diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. 46. 349-357. doi: 10.1167/iovs.04-0860.
34. Simó R., Hernández C.; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014. 25. 23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
35. Grigsby J.G., Cardona S.M., Pouw C.E. et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J. Ophthalmol.* 2014. 2014. 705783. doi: 10.1155/2014/705783.
36. Wang M., Ma W., Zhao L. et al. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J. Neuroinflammation.* 2011. 8. 173. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-173>.
37. Zeng H.Y., Green W.R., Tso M.O. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2008. 126. 227-232. doi: 10.1001/archophthalmol.2007.65.
38. Cardona A., Pioro E.P., Sasse M.E. et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat. Neurosci.* 2006. 9. 917-924. doi: 10.1038/nn1715.
39. Imai T., Hieshima K., Haskell C. et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell.* November 1997. 91(4). 521-30. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80438-9.
40. Tuo J., Smith B.C., Bojanowski C.M. et al. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J.* 2004. 18. 1297-1299. doi: 10.1096/fj.04-1862jfe.
41. Chan C.C., Tuo J., Bojanowski C.M. et al. Detection of CX3CR1 single nucleotide polymorphism and expression on archived eyes with age-related macular degeneration. *Histol. Histopathol.* 2005. 20. 857-863. doi: 10.14670/hh-20.857.
42. Cardona S.M., Garcia J.A., Cardona A.E. The fine balance of chemokines during disease: trafficking, inflammation and homeostasis. *Methods Mol. Biol.* 2013. 1013. 1-16. doi: 10.1007/978-1-62703-426-5\_1.
43. Matsubara T., Ono T. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2007. 95(3). 241-249. doi: 10.1002/jso.20642.
44. Sawai H., Park Y.W., He X. et al. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007. 56(10). 3215-3225. doi: 10.1002/art.22919.
45. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007. 29(50). 937-943. doi: 10.1183/09031936.00104706.
46. Garcia J.A., Pino P.A., Mizutani M. et al. Regulation of adaptive immunity by the fractalkine receptor during autoimmune inflammation. *J. Immunol.* 2013. 191. 1063-1072. doi: 10.4049/jimmunol.1300040.
47. Cardona S.M., Mendiola A.S., Yang Y.C. et al. Disruption of Fractalkine Signaling Leads to Microglial Activation and Neuro-nal Damage in the Diabetic Retina. *ASN Neuro.* 2015 Oct. 29. 7(5). 1759091415608204. doi: 10.1177/1759091415608204.
48. Zabel M.K., Zhao L., Zhang Y. et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Glia.* 2016. 64. 1479-1491. doi: 10.1002/glia.23016.
49. Mendiola A.S., Garza R., Cardona S.M. et al. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy. *Front. Cell. Neurosci.* 2016. 10. 303. doi: 10.3389/fncel.2016.00303.



50. Kyryliuk M., Suk S., Rykov S., Mogilevskyy S. The role of fractalkine in the development of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019. 15(1). 10–15. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.1.2019.158686>.

51. Kyryliuk M., Suk S. The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. *Journal of the Endocrine Society*. November–December 2022. 6 (Issue Supplement\_1). A334–A335. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.694>.

52. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I et al. The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011 Sep 1. 477(7362). 90–94. doi: 10.1038/nature10357.

53. Cherry J.D., Stein T.D., Tripodis Y. et al. CCL11 is increased in the CNS in chronic traumatic encephalopathy but not in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2017. 12(9). e0185541017. doi: 10.1371/journal.pone.0185541.

Отримано/Received 29.06.2023

Рецензовано/Revised 27.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2023 ■

#### Information about authors

Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, DMSci, Professor, Head of the endocrinological service of "Academic Medical Center", Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kaf.endokrine.child@knmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

Sviatoslav Suk, MD, PhD, ophthalmologist, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of Ukraine, Center of Eye Microsurgery, Kyiv, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

**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 work is part of the scientific theme "Role of hormonal and metabolic predictors in diabetic retinopathy" (State Registration № 0119U001420, 2018–2020). The work funding institution is the MH of Ukraine.

M.L. Kyryliuk<sup>1,2</sup>, S.A. Suk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Academic Medical Center Ltd, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup> Center of Eye Microsurgery, Kyiv City Clinical Ophthalmology Hospital, Kyiv, Ukraine

### Pathogenesis of diabetic macular edema: role of the glial factor (literature review and own data)

**Abstract.** The review presents modern data on the pathogenesis of diabetic macular edema. Today, a new understanding of the pathophysiology of diabetic retinal lesions includes structural dysfunction of the neurovascular unit (NVU) of the retina. NVU includes astrocytes and Müller cells, it is a physical and biochemical link between neurons, glia, vascular network *in situ*, acts as an interface between neurons and the vascular system, and is a key regulator of neuronal metabolism. The close interdependence of glial cells, pericytes and neurons contributes to the formation of a barrier between the blood and the retina, which controls the flow of fluid and hemotransmissible metabolites into the glial parenchyma of eye tissue. Glial components of NVU contribute to the survival of neuronal ganglion cells and photoreceptors, stabilization of the retinal structure, and modulation of inflammatory and immune reactions. It has been shown that intercellular interactions between

blood vessels and neurons play a critical role in the formation of blood-retinal barrier whose activity is modulated by the state of retinal endothelial communications. In diabetes, the blood-retinal barrier breaks down already at the early stage of diabetic retinopathy, changing the structure and function of most types of cells in the retina; however, the molecular mechanisms of this pathological process in diabetes are not sufficiently studied and require the search for new therapeutic strategies, in particular, with the participation of clusterin. Emphasis is placed on the significance of dysfunction in the neurovascular unit of the retina for the development of complications in diabetes. Increased attention is paid to microglial activation, Müller cell dysfunction, damage to the blood-retinal barrier, as well as the role of clusterin and fractalkine in barrier cytoprotection.

**Keywords:** diabetic macular edema; pathogenesis; review

Мірошниченко О.С.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

## Роль лептинорезистентності в розвитку неоплазій щитоподібної залози

**Резюме. Актуальність.** Лептин чинить вплив на енергетичний обмін, оскільки здатний інформувати центральну нервову систему про запаси жирової тканини, а також є важливим нейроендокринним регулятором. Тому підвищення рівня лептину викликає стимуляцію секреції тиреотропін-рилізінг-гормону, що призводить до зростання тиреотропного гормону при нормальних або дещо підвищених рівнях тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ). Дисбаланс лептину призводить до лептинорезистентності, яка розвивається внаслідок порушення чутливості рецепторів гіпоталамуса до лептину, проникнення його через гематоенцефалічний бар'єр, пошкодження чи дисфункції цих рецепторів, дисфункції транспортних білків, супроводжується підвищенням рівня медіаторів запалення, що впливають на лептинові рецептори і, у свою чергу, пошкоджують їх. **Мета дослідження:** встановлення взаємозв'язку гіперлептинемії та лептинорезистентності в осіб з різною масою тіла з розвитком вузлових утворень щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** Обстежено 123 пацієнти, які з метою визначення рівнів лептину, інсуліну, ступеня інсулінорезистентності (IP) залежно від значення індексу маси тіла (ІМТ) були розподілені на чотири групи: перша — особи з надлишком маси тіла ( $n = 22$ ); друга — особи з ожирінням I ступеня ( $n = 28$ ); третя — пацієнти з ожирінням II ступеня ( $n = 32$ ); четверта — хворі з ожирінням III ступеня ( $n = 21$ ). Контрольну групу становили особи з нормальною масою тіла ( $n = 20$ ). **Результати.** Встановлено, що в усіх обстежених хворих відзначається гіперлептинемія — рівень цього показника становив 34,5 нг/мл, а також гіперінсулінемія та IP (індекс НОМА-IR 8,3 ум.од.). У пацієнтів з неоплазіями щитоподібної залози концентрація лептину в сироватці крові була значуще вищою (у 1,3 раза) порівняно з особами з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). У процесі дослідження доведено, що рівень лептинемії прямо пов'язаний з ІМТ ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ), окружністю талії ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) і окружністю стегон ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ). **Висновки.** У пацієнтів з лептинорезистентністю й інсулінорезистентністю на тлі ожиріння різного ступеня спостерігається наявність новоутворень щитоподібної залози у 28 % випадків. Лептинорезистентність нарівні з інсулінорезистентністю може розглядатися як незалежний фактор ризику неоплазій. Особи з абдомінальним ожирінням потребують обов'язкового визначення структурно-функціонального стану щитоподібної залози з метою раннього виявлення вузлових новоутворень.

**Ключові слова:** лептин; лептинорезистентність; інсулінорезистентність; неоплазії; щитоподібна залоза

### Вступ

Патофізіологічна роль лептину полягає в тому, що він регулює апетит, масу тіла, відновлює імунні порушення: підвищує фагоцитарну активність макрофагів, збільшує кількість Т-лімфоцитів. Лептин чинить вплив на енергетичний обмін, оскільки здатний інформувати центральну нервову систему про запаси жирової тканини, а також є важливим нейроендокринним регулятором [1].

На сьогоднішній день доведено, що лептин, як цитокіновий рецептор, активує специфічний сигнальний шлях JAK/

STAT, і завдяки цьому підтримується експресія тиреотропін-рилізінг-гормону (ТРГ) у гіпоталамусі й у нормі виробляється тиреотропний гормон (ТТГ) й тиреоїдні гормони. Лептин діє на ТТГ безпосередньо через зв'язок дугоподібних нейронів гіпофіза з нейронами гіпоталамуса, що мають рецептори до лептину на своїй поверхні. Активация гена-промоутера ТРГ відбувається за його допомогою. За відсутності лептину порушується зворотний зв'язок у системі «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза» [2, 3].

Підвищення рівня лептину викликає стимуляцію секреції ТРГ, що призводить до зростання ТТГ при нормальних або дещо підвищених рівнях тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ). Є дослідження, що засвідчують існування прямої кореляції сироваткової концентрації лептину з ТТГ і оберненої — з  $T_3$  [4, 5].

Дисбаланс лептину призводить до лептинорезистентності, яка розвивається внаслідок порушення чутливості рецепторів гіпоталамуса до лептину, проникнення його через гематоенцефалічний бар'єр, пошкодження чи дисфункції цих рецепторів, дисфункції транспортних білків, супроводжується підвищенням рівня медіаторів запалення, що впливають на лептинові рецептори і, у свою чергу, пошкоджують їх [6].

Незважаючи на те, що лептин знижує апетит, в осіб з ожирінням його концентрація в периферичній крові значно підвищена. Такі пацієнти резистентні до дії лептину, що виділяється з жирових депо, і цей процес призводить до розвитку лептинорезистентності.

Дослідженнями останніх років продемонстровано, що метаболічні порушення в осіб з абдомінальним ожирінням характеризуються наявністю лептинорезистентності, а саме нечутливістю рецепторів аркуатних ядер гіпоталамуса до анорексигенної дії лептину. Лептин сигналізує щодо харчової та енергетичної рівноваги, впливає на гіпоталамічні центри. Втрата лептином здатності чинити властиву йому біологічну дію супроводжується переїданням, ожирінням і його прогресуванням [7].

Отже, в осіб з ожирінням, метаболічними порушеннями, що характеризуються інсулінорезистентністю (ІР), гіперлептинемією і лептинорезистентністю, спостерігається тенденція до підвищеного ризику розвитку неоплазії, а з огляду на патогенетичний вплив лептину на систему «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза» — саме в щитоподібній залозі (ЩЗ).

**Метою** даного дослідження стало встановлення взаємозв'язку гіперлептинемії та лептинорезистентності в осіб з різною масою тіла з розвитком вузлових утворень щитоподібної залози.

## Матеріали та методи

Обстежені 123 пацієнти, які перебували в клініці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», акредитованій головною акредитаційною комісією Міністерства охорони здоров'я України, що підтверджується акредитаційним сертифікатом вищої категорії, серія МЗ № 014531.

Визначення клінічних і біохімічних показників у дослідженого контингенту проведено в клініко-діагностичній лабораторії та лабораторії імунологічних та імуноферментних досліджень, які атестовані на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду (свідоцтво про атестацію № 01-0137/2021 від 03.12.2021; термін дії до 03.12.2024).

Дослідження проведено відповідно до основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю

людини (1964–2004 рр.), вимог належної медичної практики (ПСЗ від 1996 р.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали імунохемілюмінесцентним методом з використанням набору Insulin Elisa (ELISA DRG Diagnostics, CILIA).

У всіх пацієнтів також було визначено індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Нормальним цей показник вважається на рівні до 2,7. При значенні НОМА-ІР від 2,7 до 4,0 діагностувалося помірне, а понад 4,0 — суттєве зниження чутливості тканини до інсуліну.

Рівень лептину в крові визначали імуноферментним методом на апараті Immuno CHEM 2000 на базі ТОВ «Медичний центр «МТМ».

Антропометричні дослідження: вимірювання росту (м) хворих проводили за допомогою медичного механічного ростоміра Харпендена, маси тіла (кг) — на електронних вагах Beurer GS 20 Summer Sky з точністю вимірювання до 100 г (максимальна вага 180 кг).

Вимірювання окружності талії (ОТ) (см) проводили у вертикальному положенні хворого на середині відстані між нижнім краєм грудної клітки і гребенем здухвинної кістки по середньопухвинній лінії; окружності стегон (ОС) (см) — на рівні великого вертлуга за допомогою сантиметрової стрічки. Індекс ОТ/ОС (ум.од.) розраховували як відношення ОТ до ОС. Абдомінальний тип ожиріння визначали в жінок при значенні індексу ОТ/ОС  $> 0,85$ , у чоловіків  $> 0,9$ .

ІМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) розраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту ( $\text{м}^2$ ). Для діагностики надлишкової маси тіла, ожиріння і його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (2000 р.): ІМТ 19,0–24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  — нормальна маса тіла; 25,0–29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  — надлишкова маса тіла; 30,0–34,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  — ожиріння I ступеня; 35,0–39,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  — ожиріння II ступеня;  $> 40 \text{ кг}/\text{м}^2$  — ожиріння III ступеня.

Для визначення рівнів лептину, інсуліну, ступеня ІР залежно від значення ІМТ було сформовано чотири групи пацієнтів:

- особи з надлишком маси тіла —  $n = 22$  (ІМТ 25,0–29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ );
- особи з ожирінням I ступеня —  $n = 28$  (ІМТ 30,0–34,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ );
- пацієнти з ожирінням II ступеня —  $n = 32$  (ІМТ 35,0–39,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ );
- хворі з ожирінням III ступеня —  $n = 21$  (ІМТ  $> 40,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ ).

Контрольну групу становили особи з нормальною масою тіла ( $n = 20$ ).

Статистична обробка результатів була виконана за допомогою програм Excel (Microsoft) і Statistica: Package for Social Sciences v.16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро — Вілка. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних застосовували критерій Крускала — Волліса. Для виявлення зв'язку між дослідженими показниками з нормальним розподілом змінних використовували регресійний аналіз. Для статистичного опису зв'язку

між різними параметрами обчислювався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Оцінювали непараметричні показники: медіану (Me) [25-й; 75-й процентилі]; кількісні значення ознак подані у вигляді Me [25-й; 75-й]. Отримані результати подано в таблицях у вигляді  $X \pm s$ , де  $X$  — середнє арифметичне,  $s$  — стандартне відхилення. Перевірка нульових гіпотез на рівні значущості  $P < 0,05$ .

**Результати**

Встановлено, що в усіх обстежених хворих відзначалася гіперлептинемія — рівень цього показника становив 34,5 нг/мл одночасно з гіперінсулінемією та ІР (індекс НОМА-ІР 8,3 ум.од.).

Отримані дані по групах обстежених подані в табл. 1.

Визначено, що в пацієнтів з надмірною масою тіла концентрація лептину в сироватці крові була значуще вищою (у 1,3 раза) порівняно з особами з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

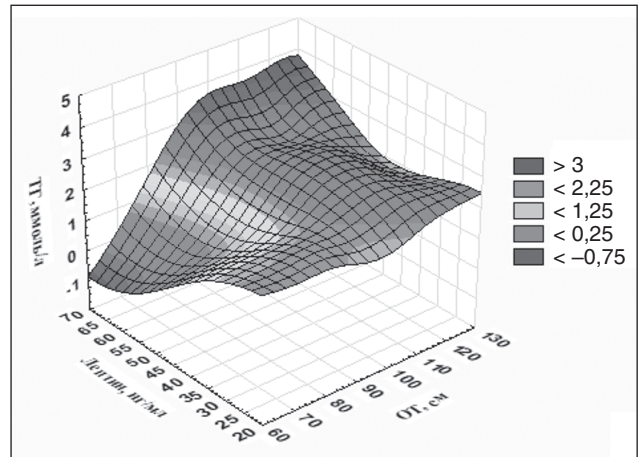
У процесі дослідження доведено, що рівень лептинемії прямо пов'язаний з ІМТ ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) та ОС ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ).

Оскільки сьогодні ОТ вважається найбільш значущим антропометричним показником, який впливає на гормонально-метаболічний дисбаланс, було проведено кореляційний аналіз показника ОТ з рівнем лептину. Встановлено значущий кореляційний зв'язок між цими показниками ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ).

Побудована математична модель кореляційних зв'язків ОТ з рівнями лептину й тригліцеридів у крові обстежених пацієнтів (рис. 1).

**Обговорення**

Результати проведеного дослідження засвідчують взаємовплив рівня лептину і ступеня накопичення жирової тканини. На підставі визначення частоти новоутворень щитоподібної залози, які діагностовані на момент обстеження хворого або впродовж останніх п'яти років, отримані дані щодо їх наявності у 28 % пацієнтів з ожирінням різного ступеня, у той же час в осіб групи контролю їх виявлено не було.



**Рисунок 1. Математична модель кореляційних зв'язків між ОТ і рівнем лептину за Спірменом**

Вплив ТТГ на рецептори клітин жирової тканини викликає диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що, у свою чергу, стимулює адипогенез і виділення адипоцитокінів, зокрема лептину. Лептин не тільки регулює енергетичний гомеостаз, інформуючи центральну нервову систему про запаси жирової тканини, він також є важливим нейроендокринним регулятором осі «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза», регулюючи експресію гена ТРГ у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса. Тому підвищення рівня лептину викликає стимуляцію секреції тиреоліберину, що веде до зростання рівня ТТГ при нормальному чи дещо підвищеному рівні  $T_3$  і  $T_4$  [8–10].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших дослідників, які засвідчують наявність взаємовпливу лептинорезистентності й розвитку неоплазій щитоподібної залози [11, 12].

**Висновки**

У пацієнтів з лептинорезистентністю й інсулінорезистентністю на тлі ожиріння різного ступеня відзначається наявність новоутворень щитоподібної залози у 28 % випадків. Лептинорезистентність нарівні з інсу-

**Таблиця 1. Показники лептину й інсуліну в осіб з різною масою тіла**

Показник	Група, кількість обстежених				
	Маса тіла		Ожиріння		
	Нормальна (n = 20)	Надмірна (n = 22)	I ст. (n = 28)	II ст. (n = 32)	III ст. (n = 21)
ІРІ, мкОд/мл	11,37 (2,03)	12,78 (3,11)	17,02** (1,34)	22,76** (2,51)	23,00** (6,56)
Лептин, нг/мл	24,05 (8,44)	31,38* (10,49)	40,89* (12,13)	47,67* (11,92)	57,39* (16,24)
НОМА-ІР, ум.од.	1,79 (0,51)	2,76* (1,51)	3,8* (1,42)	4,54* (1,73)	5,5* (2,74)
	1,50	1,99	3,40	4,01	
ОТ, см	80,93 (14,30)	89,68* (11,69)	103,28* (12,74)	109,74* (13,19)	120,36* (12,81)
	79,03	91,03	101,3	107,03	121,03
ОС, см	98,02 (7,35)	101,09* (8,13)	110,01* (12,05)	112,45* (11,85)	125,18* (16,83)
	98,03	101,03	109,03	114,03	124,53

Примітки: \* —  $p < 0,001$  між показниками груп з надлишковою масою тіла, ожирінням I, II, III ст. порівняно з групою контролю; \*\* —  $p < 0,001$  між показниками груп з ожирінням I, II, III ст. і контрольною групою.

лінорезистентністю може розглядатися як незалежний фактор ризику неоплазій.

Особи з абдомінальним ожирінням потребують обов'язкового обстеження структурно-функціонального стану щитоподібної залози з метою раннього виявлення вузлових новоутворень.

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

## Список літератури

1. Zhang Y., Chua S. Jr. *Leptin Function and Regulation. Compr. Physiol.* 2017 Dec 12. 8(1). 351-369. doi: 10.1002/cphy.c160041. PMID: 29357132.
2. Münzberg H., Morrison C.D. *Structure, production and signaling of leptin. Metabolism.* 2015 Jan. 64(1). 13-23. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.010. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25305050; PMCID: PMC4267896.
3. Zhang F., Chen Y., Heiman M., Dimarchi R. *Leptin: structure, function and biology. Vitam. Horm.* 2005. 71. 345-72. doi: 10.1016/S0083-6729(05)71012-8. PMID: 16112274.
4. Feldt-Rasmussen U. *Thyroid and leptin. Thyroid.* 2007 May. 17(5). 413-9. doi: 10.1089/thy.2007.0032. PMID: 17542671.
5. Martelli D., Brooks V.L. *Leptin Increases: Physiological Roles in the Control of Sympathetic Nerve Activity, Energy Balance, and the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. Int. J. Mol. Sci.* 2023 Jan 31. 24(3). 2684. doi: 10.3390/ijms24032684. PMID: 36769012; PMCID: PMC9917048.

6. Liu J., Yang X., Yu S., Zheng R. *The Leptin Resistance. Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. 1090. 145-163. doi: 10.1007/978-981-13-1286-1\_8. PMID: 30390289.

7. Seth M., Biswas R., Ganguly S., Chakrabarti N., Chaudhuri A.G. *Leptin and obesity. Physiol. Int.* 2020 Dec 22. 107(4). 455-468. doi: 10.1556/2060.2020.00038. PMID: 33355539.

8. Zhou X., Zhang J., Lv W., Zhao C., Xia Y., Wu Y., Zhang Q. *The pleiotropic roles of adipocyte secretome in remodeling breast cancer. J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2022 Jun 14. 41(1). 203. doi: 10.1186/s13046-022-02408-z. PMID: 35701840; PMCID: PMC9199207.

9. Sotak Š. *Adipocytokines and thyreopathies. Vnitř. Lek.* 2020 Spring. 66(2). 47-52. English. PMID: 32942887.

10. Demetriou E., Fokou M., Frangos S., Papageorgis P., Economides P.A., Economides A. *Thyroid Nodules and Obesity. Life (Basel).* 2023 May 31. 13(6). 1292. doi: 10.3390/life13061292. PMID: 37374075; PMCID: PMC10305406.

11. Orlenko V., Tronko M., Yelizarova O. *Insulin and leptin levels in type 1 and type 2 diabetes patients with diabetes-associated osteoarthritis. Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2019. 15(2). 80-87. https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.2.2019.166096.

12. Grover A., Quaye E., Brychta R.J., Christensen J., Startzell M.S., Meehan C.A. et al. *Leptin Decreases Energy Expenditure Despite Increased Thyroid Hormone in Patients With Lipodystrophy. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Sep 27. 106(10). e4163-e4178. doi: 10.1210/clinem/dgab269. PMID: 33890058; PMCID: PMC8475236.

Отримано/Received 29.06.2023

Рецензовано/Revised 22.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2023 ■

### Information about authors

Oksana Miroshnychenko, deputy chief physician, medical department, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: myronchik@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3061-3230

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

O.S. Miroshnychenko

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

## The role of leptin resistance in the development of thyroid neoplasia

**Abstract. Background.** Leptin influences energy metabolism, as it is able to inform the central nervous system about adipose tissue reserves, and is also an important neuroendocrine regulator. Therefore, an increase in leptin stimulates thyrotropin-releasing hormone secretion, which leads to an increase of thyroid-stimulating hormone with normal or slightly elevated levels of thyroxine and triiodothyronine. Leptin imbalance leads to leptin resistance, which develops as a result of impaired sensitivity of hypothalamic receptors to leptin, its penetration through the blood-brain barrier, damage or dysfunction of these receptors, dysfunction of transport proteins accompanied by an increased content of inflammatory mediators that affect leptin receptors and, in turn, damage them. The purpose of the study was to reveal the relationship between hyperleptinemia and leptin resistance in people with different body weight and thyroid nodules. **Materials and methods.** One hundred and twenty-three patients were examined, who were divided into four groups depending on the body mass index to determine the levels of leptin, insulin, and degree of insulin resistance: group 1 — excess body weight (n = 22); group 2 — class 1 obesity (n = 28);

group 3 — class 2 obesity (n = 32); group 4 — class 3 obesity (n = 21). The control group consisted of persons with normal body weight (n = 20). **Results.** It was found that all examined patients had hyperleptinemia (34.5 ng/ml) simultaneously with hyperinsulinemia and insulin resistance (HOMA-IR was 8.3 units). Patients with thyroid neoplasia compared to individuals with normal body weight had significantly higher (by 1.3 times) serum leptin concentrations (p < 0.05; p < 0.001). The research proved that the level of leptinemia is directly related to the body mass index, waist circumference (r = 0.54; p < 0.001) and hip circumference (r = 0.51; p < 0.001). **Conclusions.** Among patients with leptin resistance and insulin resistance against the background of obesity of various classes, thyroid neoplasms occur in 28 % of cases. Leptin resistance along with insulin resistance can be considered as independent risk factor for neoplasia. People with abdominal obesity need a mandatory examination of the structural and functional state of the thyroid gland for early detection of nodular neoplasms.

**Keywords:** leptin; leptin resistance; insulin resistance; neoplasia; thyroid gland

УДК 616.441:159.944.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1314>Чернявська І.В.<sup>1</sup>, Дубовик В.М.<sup>2</sup>, Гончарова О.А.<sup>1,2</sup>, Ашуров Е.М.<sup>2</sup><sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

## Вплив стресу на морфофункціональний стан щитоподібної залози (огляд літератури)

**Резюме.** Стаття є оглядом літератури щодо впливу дії стресу на морфофункціональний стан щитоподібної залози. Наведено дані результатів досліджень впливу різноманітних стресорних чинників на тиреоїдний функціональний стан. Розглянуто механізми порушень функціонування імунної системи під час дії стресорних факторів, які обумовлюють розвиток аутоімунних порушень. Описано патофізіологічний зв'язок між дією гормонів стресу та тиреоїдними гормонами, що полягає у змінах функціонального стану щитоподібної залози залежно від стадії стресу. Проведено аналіз багатофакторних популяційних досліджень останніх років щодо асоціації підвищеного рівня кортизолу, гіперінсулінемії, гіперлептинемії та підвищення неопластичної проліферативної активності. Дисгормональна етіологія інсулінорезистентності пов'язана з гіперсенситивізацією в результаті дії різних факторів, в основі якої лежить катехоламінергічна та серотонінергічна дизрегуляторна патологія. У результаті виникає гіперкортизолемія. Також у відповідь на хронічне підвищення рівня кортизолу підвищується експресія лептину. Під впливом гіперкортизолемії розвивається гіперінсулінемія та гіперлептинемія. У пацієнтів із ожирінням, дисліпідемією, гіперлептинемією, гіперінсулінемією має місце підвищення рівня інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та інших ростових факторів, які беруть участь у ремоделюванні судинної стінки та у механізмах стимуляції поділу клітин різних типів. Є поодинокі дослідження, де вказується на підвищення випадків вузлового зобу у людей із негативним метаболічним фенотипом. Визначальними маркерами межі фізіологічного поділу клітин і неопластичної проліферативної активності може бути наявність гіперінсулінемії та гіперлептинемії. ІФР-1 відіграє значну роль у регуляції клітинної проліферації та апоптозу щодо енергетичного метаболізму й має залежність від типу харчової поведінки. А під час дії хронічного стресу спостерігається зміна харчової поведінки. Тому саме у цей важкий для України історичний період важливим є вивчення як клінічних, так і патогенетичних аспектів гормональних, імунологічних, метаболічних змін, які виникають в організмі під дією хронічного стресу та сприяють розвитку тиреоїдної патології.

**Ключові слова:** гіпотиреоз; аутоімунні захворювання; стрес; імунна система; інсулінорезистентність

Сучасне суспільство зазнає зростаючого стресового навантаження. Але на сьогодні саме українці мають справу з надмірними, хронічними формами стресу, які впливають на їх здоров'я та благополуччя. Тому все більшої актуальності набуває проблема вивчення механізмів розвитку патологічних змін внаслідок дії стресових факторів, а також пошук способів адаптації організму та його захисту від руйнуючої дії стресорів [1].

Організм реагує на дію стресорів захисною реакцією, спрямованою на реалізацію самозбереження. Організм функціонує завдяки підтримці складної динамічної рівноваги, або гомеостазу, який постійно змінюється під впливом внутрішніх або зовнішніх несприятливих чинників, стресорів [2].

Нетривалий стрес, тобто його гостра фаза, має низку позитивних властивостей. А вже хронічний стрес

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

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

Для кореспонденції: Чернявська Ірина Вікторівна, к.м.н., старший науковий співробітник, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: irinacherneavska22@gmail.com

For correspondence: Irina Chernyavskay, MD, PhD, Senior Researcher, Endocrinologist, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: irinacherneavska22@gmail.com

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

внаслідок виснаження адаптаційних захисних резервів призводить до розвитку невротичних розладів та інших стресіндукованих соматичних захворювань. Стадія виснаження характеризується зниженням активності симпатoadrenalової системи, пригніченням усіх захисних процесів в організмі, малою опірністю організму до дії стресорів. На цьому етапі виникають зміни, притаманні стадії тривоги. Але якщо спочатку ці зміни мають тимчасовий характер, то на стадії виснаження часто мають вже необоротний характер і призводять до розвитку стресіндукованих захворювань. Серед них треба відзначити ожиріння, тиреоїдну патологію, у тому числі появу новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ), захворювання серцево-судинної системи, нирок, суглобів, неврологічні розлади. Хронічний стрес викликає дизрегуляцію функціонування імунної системи, внаслідок чого виникають автоімунні захворювання [3].

На стадії виснаження також розвивається абсолютна недостатність глюкокортикоїдів (ГК), обумовлена зниженням здатності клітин пучкової зони кори надниркових залоз до продукції гормонів. На цьому етапі в організмі переважає дія мінералокортикоїдів, які у багатьох відношеннях є антагоністами ГК. Стадія виснаження характеризує собою перехід адаптивної, фізіологічної стрес-реакції до патології, саме тоді відбувається супресія Т-клітинної ланки та підвищення активації гуморальної ланки імунітету.

Попри те, що дослідження стану імунної системи під час дії хронічного стресу широко представлені у науковій літературі, дані про вплив стресових факторів на ризик розвитку автоімунних захворювань, вузлових новоутворень у ЩЗ недостатньо вивчені в сучасних роботах. Аналіз результатів закордонних досліджень за останні роки має важливе теоретичне та практичне значення для розробки програм профілактики можливих автоімунних захворювань ЩЗ.

Попередні результати вказують на те, що існує зв'язок між посттравматичними стресовими розладами та автоімунними захворюваннями [4–7].

Нещодавнє ретроспективне популяційне когортне обстеження шведських цивільних осіб із розладами, пов'язаними зі стресом, виявило підвищений ризик розвитку автоімунної патології. Також особи з посттравматичними стресовими розладами мали додатковий підвищений ризик множинних автоімунних синдромів, особливо в молодому віці [8].

За результатами деяких досліджень, у яких вивчався стан здоров'я військовослужбовців з посттравматичними стресовими розладами, було встановлено, що незалежно від бойового досвіду чи попередньої травми у цієї когорти населення було виявлено підвищений ризик низки автоімунних захворювань. Зроблено висновок, що для розуміння патогенетичного механізму взаємодії функціонування нервової та імунної систем необхідні подальші дослідження в галузі нейроімунології, які допоможуть сформулювати майбутні стратегії запобігання позанейропсихіатричним проблемам або їх усунення серед тих, хто страждає на посттравматичний стресовий розлад [9].

Ще одне ретроспективне дослідження показало, що ветерани США з посттравматичним стресовим розла-

дом, які раніше проходили службу в Іраку чи Афганістані та отримували допомогу від Управління охорони здоров'я, мають підвищений ризик розвитку ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, запальних захворювань кишечника та автоімунних захворювань ЩЗ порівняно з пацієнтами, що спостерігаються з приводу інших психічних захворювань, а також порівняно з людьми без психіатричних захворювань [10].

Підвищення на тлі хронічного стресу частоти автоімунної патології обґрунтовує актуальність проблеми гормонального впливу на функціонування імунної системи. Стосовно дії катехоламінів та ГК — основних гормонів стресу — встановлено, що їх зміни корелюють з числом В-лімфоцитів, а вміст норадреналіну корелює із загальною кількістю Т-лімфоцитів та їх хелперною субпопуляцією — CD4+. Описано різні шляхи впливу катехоламінів на функціонування імунокомпетентної системи та на супутні відповіді прозапального та протизапального характеру залежно від стадії стресу: пригнічення проліферативної активності лімфоцитів, модуляції продукції антитіл класів IgA, IgG1, IgM, циркулюючих імунних комплексів та ІЛ-6, зниження вироблення ФНП- $\alpha$ , порушення процесів активації Т-лімфоцитів та особливо їх субпопуляції ЕК — натуральних кілерів (CD3–/CD56+), зниження числа CD3+/CD4+ Т-лімфоцитів при збереженні та навіть збільшенні кількості CD8+–клітин, обмеження експресії молекул адгезії і різке збільшення числа CD16+/CD56+–лімфоцитів у кровотоку, зниження активності та антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Це пояснюється тим, що саме катехоламіни, які є гормонами екстреної фази реагування, спрямовують реакції організму у бік самозбереження саме у гостру фазу стресу. Підвищення рівня Т-хелперів та зниження рівня Т-супресорів відбувається саме у гостру фазу стресу, такі зміни у функціонуванні імунної системи свідчать про зниження стійкості до виникнення автоімунних захворювань. Але з пролонгацією дії стресорів настає стан хронічного стресу, який характеризується посиленням активності гуморальної ланки при одночасному пригніченні активності клітинної ланки. Ця відповідь, обумовлена недостатнім синтезом стресорних гормонів — ГК та катехоламінів саме у хронічну стадію стресу, полягає у патологічному впливі на співвідношення Th1/Th2 та виділення цитокинів, що сприяє розвитку автоімунної патології. Гострий стрес супроводжується посиленням імунних реакцій, а хронічний, навпаки, обмеженням їхньої ефективності.

Відомо, що не тільки гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (ГГНС), але й ЩЗ може відповідати реакцією на дію стресорів, формувати основні патогенетичні механізми стрес-реакції.

Ще одна галузь досліджень, що розвивається, — вивчення перехресних взаємодій між ендокринними осями. Наприклад, гіперкортицизм, спричинений хронічним стресом, є чинником ризику розвитку як тиреоїдної патології, так і ЦД. Це викликає подальшу необхідність проведення досліджень зв'язку між динамікою рівня глюкокортикоїдів, тиреоїдною функцією, секрецією інсуліну та інсулінорезистентністю [11].

Групою бельгійських вчених-зоологів ще у 1998 році виявлено інгібуючий вплив осі надниркових залоз на функцію ЩЗ, що притаманно головним чином дорослим хребетним. Під час ембріонального або личинкового розвитку кортикотропін-релізінг-гормон може стимулювати вивільнення ТТГ, поряд з адренотропічним гормоном (АКТГ), і, отже, відповідно стимулювати вивільнення тироксину (Т4) тиреоцитами [12]. Зниження експресії тиреотропін-релізінг-гормону у гіпоталамусі, мабуть, відіграє ключову роль у пролонгованій фазі критичного стану, хоча процеси, що запускають це порушення, залишаються не з'ясованими [13].

В одному з досліджень взяли участь 106 пацієнтів, яким проведено оперативне лікування тиреоїдної патології та обстежено тиреоїдну функцію. Усі пацієнти відповіли на питання трьох опитувальників, у яких оцінюється дія стресу (корейська версія Daily Stress Inventory (DSI), шкала оцінки соціальної реадaptaції і коротка шкала стресового переважання (SOSS) та відкрита анкета (OQ)). Шкала оцінки щоденного життєвого стресу, DSI, дозволяє зрозуміти роль дії стресу на мінливі у часі симптоми при хронічних захворюваннях, а також оцінити зв'язок між різноманітними життєвими подіями та фізичними і психологічними симптомами. Виявлено, що на коливання рівня ТТГ впливають стрес, рівні вільних Т3 і Т4, маса тіла та обсяг тиреоїдектомії. Відомо, що вільні Т3 і Т4 мають зворотний зв'язок з ТТГ, а рівень ТТГ є низьким у пацієнтів, які перенесли тотальну тиреоїдектомію, оскільки отримували Т4-супресивну терапію з приводу поширеного раку. При аналізі результатів модифікованої SOSS на основі відповідей у OQ рівень ТТГ підвищувався, коли відбувалася стресова подія. Зроблено висновок, що рівень ТТГ має значний зв'язок із ступенем стресу при тиреоїдектомії та потенційну користь як достатньо потужний маркер стресу в поєднанні з результатами опитувальників. Однак для майбутніх досліджень необхідні анкети щодо соціального середовища та дослідження стратегій подолання стресу [14].

Рівні ТТГ і вільного Т4 в осіб без захворювань ЩЗ знижуються під час голодування, а також під час депресії, тоді як рівні ТТГ і вільного Т4 підвищуються за наявності ожиріння, застуди та психозу [15]. Є дані, що, навпаки, рівень ТТГ може підвищуватися під час депресії, що ускладнює її лікування [16]. Тому навіть за однакових стресових умов рівень ТТГ може відрізнятися у кожної людини.

Стресасоційована модуляція функціонального стану осі гіпоталамус — гіпофіз має важливе значення для підтримки гомеостазу в організмі. Встановленим є факт, що стрес викликає активацію кори надниркових залоз внаслідок виділення АКТГ у передній долі гіпофіза. Організм людини постійно піддається дії різних стресорних чинників, тому їх тривалий вплив високої інтенсивності призводить до виснаження компенсаторних резервів організму та зриву адаптації, що на популяційному рівні зумовлює зростання частоти різноманітних захворювань [17, 18].

Є низка досліджень, де вивчалось порушення функціональної активності ЩЗ після фізичного навантаження, місцевого опромінення рентгенівськими променя-

ми, емоційного напруження та дії інших подразників. Перші роботи з вивчення ефектів стресу на функцію ЩЗ датовані ще 50-ми роками минулого століття та присвячені впливу стресу на морфологію ЩЗ, глюкокортикоїдну регуляцію гіпоталамо-гіпофізарної тиреоїдної осі на рівні гіпоталамічних і гіпофізарних структур, дослідженню тиреоїдного статусу [19].

Тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у реакції організму при гострому стресі. Це пов'язано з опосередкованою їх геномною та негеномною дією, яка полягає в стимуляції локальних (простагландинової, аденозинергічної, антиоксидантної систем, білків теплового шоку) і центральних стреслімітуючих механізмів (ГАМК-, опіоїд-, дофамін-, серотонінергічних систем). На сьогодні організм українців піддається хронічному стресовому впливу, який супроводжується, як правило, зниженням концентрації тиреоїдних гормонів у крові. Таким чином, вплив хронічного стресу на тиреоїдну вісь ендокринної системи може надавати провокуючий ефект на розвиток первинного гіпотиреозу, це є досить актуальною проблемою сьогодення. За даними Maja Udovcic, первинний гіпотиреоз зустрічається у 4–10 % осіб загальної популяції, причому частка субклінічного гіпотиреозу становить 10 %. Аналогічні дані вказуються у результатах великого популяційного дослідження NHANES-III, за якими поширеність первинного гіпотиреозу становила 4,6 % (0,3 % — явний, 4,3 % — субклінічний). У середньому частота нових випадків спонтанного гіпотиреозу становить у жінок 3,5 випадку на 1000 осіб на рік. Не виключено, що виражене зростання субклінічних форм гіпотиреозу, що відзначається у багатьох країнах світу, є наслідком дії хронічного стресу. Вплив більш тривалого стресу викликає інгібування синтезу ТТГ та відповідне зниження вироблення тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3).

Результати досліджень на тваринах показали, що ефекти багаторазово повторюваного та хронічного стресу на функцію ЩЗ багато в чому узгоджуються з ефектами гострого стресу та характеризуються різноспрямованістю щодо зміни рівнів Т4 і Т3 у крові.

У 2005 році групою вчених проведено дослідження, де вивчався зв'язок між рівнями кортизолу та тиреоїдних гормонів. Встановлено негативний зворотний зв'язок між рівнем кортизолу та рівнями ТТГ, вільних Т4 та Т3 на піці потужних фізичних навантажень. Тобто під час дії фізичного навантаження надінтенсивної потужності виникає реактивний вторинний гіпотиреоз, тому що після періоду відновлення тиреоїдні гормони поверталися до діапазону норми [20].

60-денний стрес, якого неможливо уникнути, індукував у самців шурів підвищення концентрації Т3 та зниження Т4, при хронічному стресі було відзначено зниження концентрації Т3 та Т4. Утримання тварин в умовах неминучого пролонгованого інтенсивного стресу, на відміну від короткочасного стресу, стає причиною зниження саме рівня Т3 [21].

Групою вчених ще у 1982 році проведено дослідження на птахів, у результаті якого зроблено висновок, що стресіндуковане зниження показників тиреоїдного статусу не є наслідком виснаження продукції гормонів ЩЗ, а скоріше є наслідком інгібування її функції [22].



У дослідженнях ефектів стресу на функцію ЩЗ у людини, як правило, спостерігається дизрегуляція тиреоїдної функції. Вплив великої висоти та холодової експозиції на учасників гірської експедиції на Аляску (стрес навколишнього середовища) характеризується синдромом зниження рівня Т3 та підвищення рівнів гТ3 та кортизолу [23].

Ще у 1994 році проведено дослідження стану ЩЗ в емігрантів із тривожно-депресивним синдромом та безсонням в умовах психологічного стресу. Виявлено багато випадків гіпотиреоїдного стану, про що свідчили зниження концентрації ТТГ та тиреоїдних гормонів (загальний Т4, вільний Т4, загальний Т3 та гТ3). Однак цей стан не діагностувався в інших клінічних дослідженнях та не корелював із тяжкістю психіатричних діагнозів. На думку авторів, зниження тиреоїдного статусу в цих пацієнтів є відображенням тяжкості хронічного стресу, механізм якого потребує подальшого вивчення [24].

Стресові обставини або стресори впливають не тільки на функціонування осі гіпоталамус — гіпофіз, але й на психологічні та фізіологічні відповіді. Зв'язок між порушенням функції ЩЗ та депресією досліджувався впродовж декількох десятиліть [25]. Дослідники виявили декілька можливих взаємодій між секрецією тиреоїдних гормонів, активністю ГГНС та регуляцією настрою, а зв'язок гіпотиреозу з депресією був у центрі уваги різних метааналізів [26–30].

Відомо, що стресодоступність підвищується за наявності попереднього негативного метаболічного фенотипу, нестачі сну, прийому алкоголю, фізичної чи психічної виснаженості, після перенесеної хвороби тощо. Відомо, що метаболічний фенотип відіграє важливу роль у розвитку кардіоваскулярних катастроф та обмінних порушень, як-от цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, захворювання коронарних судин, атеросклероз. Дія стресу на рівні організму швидко призводить до метаболічних, молекулярних порушень, за реалізацією яких утворюються високореактивні сигнальні агенти, що в малих дозах викликають захисні реакції та стають токсичними у великих дозах. Внаслідок значного посилення окиснювальних процесів (оксидативний стрес) у крові накопичуються сигнальні, біологічно активні низькомолекулярні сполуки, що обумовлюють модифікацію ліпідів, вуглеводів, білків, рецепторів, гормонів, мітохондрій, нуклеїнових кислот і навіть геному. Активні форми кисню утворюються внаслідок несприятливих (стресорних) ситуацій. З підвищенням в організмі кількості активних форм кисню збільшується ризик соматичних мутацій. При цьому одним із інформативних маркерів стресу служить пероксидація поліненасичених жирних кислот із накопиченням малонного діальдегіду, а ненасичені альдегіди — продукти цих реакцій — включаються до модифікації клітинних білків та інших компонентів. Переокиснені ліпіди можуть утворювати пероксидні радикали, а також активованій (синглетний) кисень. Підвищенню продукції активних форм кисню під час стресу сприяє активація викиду катехоламінів, що поєднується з периферичною вазоконстрикцією, тканинною гіпоксією та кількісними змінами клітин крові: виникають еритроцитоз, лейкоцитоз, нейтрофілія [31, 32].

Серед метаболічних захворювань, що поєднуються з окиснювальним стресом, найбільшу увагу привертають серцево-судинні хвороби (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія), хвороби центральної нервової системи (хвороба Паркінсона, Альцгеймера), нирок, дисфункції ендокринних органів, автоімунні захворювання, різні пухлини. Оксидативне ушкодження вільними радикалами, що призводить до модифікації білків і зрештою до ушкодження клітин, лежить в основі патогенезу автоімунних порушень при дії хронічного стресу [33–35].

Дисгормональна етіологія інсулінорезистентності пов'язана з гіперсенсibiliзацією ГГНС у результаті дії різних факторів (наприклад, хронічна гіперактивація симпатичної нервової системи), в основі якої лежить катехоламінергічна та серотонінергічна дизрегуляторна патологія. У результаті виникає гіперкортизолемія (а кортизол — це контрінсулярний гормон). Також у відповідь на хронічне підвищення рівня кортизолу підвищується експресія лептину. Під впливом гіперкортизолемії розвивається гіперінсулінемія та гіперлептинемія. У пацієнтів із ожирінням, дисліпидемією, гіперлептинемією, гіперінсулінемією має місце підвищення рівня ІФР-1 та інших ростових факторів, які беруть участь у ремодельованні судинної стінки та у механізмах стимуляції поділу клітин різних типів. Є поодинокі дослідження, у яких вказується на підвищення випадків вузлового зоба у людей із негативним метаболічним фенотипом [36–38].

Визначальними маркерами межі фізіологічного поділу клітин і неопластичної проліферативної активності може бути наявність гіперінсулінемії та гіперлептинемії. ІФР-1 відіграє значну роль у регуляції клітинної проліферації та апоптозу щодо енергетичного метаболізму й має залежність від типу харчової поведінки. А під час дії хронічного стресу спостерігається зміна харчової поведінки.

Тому саме у цей важкий для України історичний період важливим є вивчення як клінічних, так і патогенетичних аспектів гормональних, імунологічних, метаболічних змін, які виникають в організмі під дією хронічного стресу та сприяють розвитку тиреоїдної патології.

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

## Список літератури

1. Ramchand R., Rudavsky R., Grant S., Tanielian T., Jaycox L. Prevalence of, risk factors for, and consequences of posttraumatic stress disorder and other mental health problems in military populations deployed to Iraq and Afghanistan. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015 May. 17(5). 37. doi: 10.1007/s11920-015-0575-z. PMID: 25876141.
2. Tsigos C., Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 2002 Oct. 53(4). 865-71. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00429-4. PMID: 12377295.
3. Vita R., Lapa D., Trimarchi F., Benvenega S. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Endocrine.* 2015 Feb. 48(1). 254-63. doi: 10.1007/s12020-014-0289-8. Epub 2014 May 23. PMID: 24853882.

4. Boscarino J.A. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004 Dec. 1032. 141-53. doi: 10.1196/annals.1314.011. PMID: 15677401.
5. Càmara R.J., Gander M.L., Bègrè S., von Känel R.; Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. Post-traumatic stress in Crohn's disease and its association with disease activity. *Frontline Gastroenterol.* 2011 Jan. 2(1). 2-9. doi: 10.1136/fg.2010.002733. Epub 2010 Dec 1. PMID: 24349679; PMCID: PMC3854716.
6. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 2005 Mar. 5(3). 243-51. doi: 10.1038/nri1571. PMID: 15738954.
7. Dube S.R., Fairweather D., Pearson W.S., Felitti V.J., Anda R.F., Croft J.B. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom. Med.* 2009 Feb. 71(2). 243-50. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907888. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19188532; PMCID: PMC3318917.
8. Song H., Fang F., Tomasson G., Arnberg F.K., Mataix-Cols D., Fernández de la Cruz L., et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA.* 2018 Jun 19. 319(23). 2388-2400. doi: 10.1001/jama.2018.7028. PMID: 29922828; PMCID: PMC6583688.
9. Bookwala D.B., Roenfeldt K.A., Leardmann C.A., Kong S.Y., Riddle M.S., Rull R.P. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry.* 2020 Jan 15. 20(1). 23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9. PMID: 31941473; PMCID: PMC6964079.
10. O'Donovan A., Cohen B.E., Seal K.H., Bertenthal D., Margaretten M., Nishimi K., Neylan T.C. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 2015 Feb 15. 77(4). 365-74. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015. Epub 2014 Jun 28. PMID: 25104173; PMCID: PMC4277929.
11. Moore A., Timmerman S., Brownlee K., Rubin D., Hackney A. Strenuous, Fatiguing Exercise: Relationship of Cortisol to Circulating Thyroid Hormones. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2005. 3(1). 18-24. doi: 10.15561/20755279.2021.0604. Epub 2021 Dec 30. PMID: EMR176826.
12. Kühn E.R., Geris K.L., van der Geyten S., Mol K.A., Darras V.M. Inhibition and activation of the thyroidal axis by the adrenal axis in vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 1998 May. 120(1). 169-74. doi: 10.1016/s1095-6433(98)10026-0. Epub 2018 Jun 28. PMID: 9773500.
13. Mebis L., van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth. J. Med.* 2009 Nov. 67(10). 332-40. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142686. Epub 2018 Feb 12. PMID: 19915227.
14. Hong H., Lee J. Thyroid-Stimulating Hormone as a Biomarker for Stress After Thyroid Surgery: A Prospective Cohort Study. *Med. Sci. Monit.* 2022 Nov 10. 28. e937957. doi: 10.12659/MSM.937957. PMID: 36352753; PMCID: PMC9664770.
15. Chatzitolmaris A., Hoermann R., Midgley J.E., Hering S., Urban A., Dietrich B., et al. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017 Jul 20. 8. 163. doi: 10.3389/fendo.2017.00163. PMID: 28775711; PMCID: PMC5517413.
16. Guimarães J.M., de Souza Lopes C., Baima J., Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. *J. Affect. Disord.* 2009 Sep. 117(1-2). 120-3. doi: 10.1016/j.jad.2008.12.012. Epub 2009 Jan 25. PMID: 19168226.
17. Pankiv V., Pashkovska N., Pankiv I., Maslyanko V., Tsaryk I. Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(4). 329-333. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237348>.
18. Buldygina Y., Zelinskaya A., Zurnadzhy L., Tarashchenko Y., Shlyakhtych S., Tronko M. Morphological features of thyroid benign focal neoplasms in Graves' disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(4). 213-218. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1174>.
19. Romani J.D. L'activation thyroïdienne au cours de la réaction d'alarme; étude des variations de la hauteur des cellules épithéliales folliculaires [Thyroid activation during the alarm reaction, variations in the height of the epithelial cells of the follicles]. *C R Seances Soc. Biol. Fil.* 1952 Mar. 146(5-6). 344-8. Undetermined Language. PMID: 12988412.
20. Hackney A.C., Feith S., Pozos R., Seale J. Effects of high altitude and cold exposure on resting thyroid hormone concentrations. *Aviat Space Environ Med.* 1995 Apr. 66(4). 325-9. PMID: 7794224.
21. Pollard I., Bassett J.R., Cairncross K.D. Plasma thyroid hormone and glucocorticosteroid concentrations in the male rat following prolonged exposure to stress. *Aust. J. Biol. Sci.* 1979 Apr. 32(2). 237-42. PMID: 573997.
22. Wodzicka-Tomaszewska M., Stelmasiak T., Cumming R.B. Stress by immobilization, with food and water deprivation, causes changes in plasma concentration of triiodothyronine, thyroxine and corticosterone in poultry. *Aust. J. Biol. Sci.* 1982. 35(4). 393-401. PMID: 7159295.
23. Brownlee K.K., Moore A.W., Hackney A.C. Relationship between circulating cortisol and testosterone: influence of physical exercise. *J. Sports Sci. Med.* 2005 Mar 1. 4(1). 76-83. PMID: 24431964; PMCID: PMC3880087.
24. Bauer M., Priebe S., Kürten I., Gräf K.J., Baumgartner A. Psychological and endocrine abnormalities in refugees from East Germany: Part I. Prolonged stress, psychopathology, and hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity. *Psychiatry Res.* 1994 Jan. 51(1). 61-73. doi: 10.1016/0165-1781(94)90047-7. PMID: 8197271.
25. Whybrow P.C., Prange A.J. Jr, Treadway C.R. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. A reappraisal using objective psychological measurement. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1969 Jan. 20(1). 48-63. doi: 10.1001/archpsyc.1969.01740130050004. PMID: 4387067.
26. Bahls S.C., de Carvalho G.A. A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão [The relation between thyroid function and depression: a review]. *Braz. J. Psychiatry.* 2004 Mar. 26(1). 41-9. Portuguese. doi: 10.1590/s1516-44462004000100012. Epub 2004 Mar 30. PMID: 15057840.
27. Bauer M., Goetz T., Glenn T., Whybrow P.C. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J. Neuroendocrinol.* 2008 Oct. 20(10). 1101-14. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x. Epub 2008 Jul 30. PMID: 18673409.
28. Feldman A.Z., Shrestha R.T., Hennessey J.V. Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013 Sep. 42(3). 453-76. doi: 10.1016/j.ecl.2013.05.005. PMID: 24011880.
29. Hage M.P., Azar S.T. The Link between Thyroid Function and Depression. *J. Thyroid Res.* 2012. 2012. 590648. doi: 10.1155/2012/590648. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22220285; PMCID: PMC3246784.

30. Jesulola E., Micalos P., Baguley I.J. *Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model — are we there yet?* *Behav. Brain Res.* 2018 Apr 2. 341. 79-90. doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.025. Epub 2017 Dec 25. PMID: 29284108.
31. Robert A.M., Robert L. *Xanthine oxido-reductase, free radicals and cardiovascular disease. A critical review.* *Pathol. Oncol. Res.* 2014 Jan. 20(1). 1-10. doi: 10.1007/s12253-013-9698-x. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24127160.
32. Robert L., Labat-Robert J. *Longevity and aging. Role of free radicals and xanthine oxidase. A review.* *Pathol. Biol. (Paris).* 2014 Apr. 62(2). 61-6. doi: 10.1016/j.patbio.2014.02.009. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24650523.
33. Gratas-Delamarche A., Derbré F., Vincent S., Cillard J. *Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammatory loop.* *Free Radic Res.* 2014 Jan. 48(1). 93-108. doi: 10.3109/10715762.2013.847528. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24060092.
34. Inoue M., Sato E.F., Nishikawa M., Park A.M., Kira Y., Imada I., Utsumi K. *Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life.* *Curr. Med. Chem.* 2003 Dec. 10(23). 2495-505. doi: 10.2174/0929867033456477. PMID: 14529465.
35. Kim Y.W., Byzova T.V. *Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease.* *Blood.* 2014 Jan 30. 123(5). 625-31. doi: 10.1182/blood-2013-09-512749. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24300855; PMCID: PMC3907751.
36. Bidey S.P., Hill D.J., Eggo M.C. *Growth factors and goitrogenesis.* *J. Endocrinol.* 1999 Mar. 160(3). 321-32. doi: 10.1677/joe.0.1600321. PMID: 10076179.
37. Kimura T., Van Keymeulen A., Golstein J., Fusco A., Dumont J.E., Roger P.P. *Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models.* *Endocr. Rev.* 2001 Oct. 22(5). 631-56. doi: 10.1210/edrv.22.5.0444. PMID: 11588145.
38. Ribeiro T.C., Latronico A.C. *Insulin-like growth factor system on adrenocortical tumorigenesis.* *Mol. Cell Endocrinol.* 2012 Mar 31. 351(1). 96-100. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.042. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22019903.

Отримано/Received 30.05.2023

Рецензовано/Revised 01.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2023 ■

**Information about authors**

Chernyavskay Irina, MD, PhD, Senior Researcher, Endocrinologist, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinacherneavska22@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4834-3972>  
 Dubovyk Viktor, MD, PhD, Senior researcher of the surgical department, Danilevsky Institute of Endocrine Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4260-6070>

Goncharova Olga, MD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Ashurov Aldar, MD, laboratory assistant, Danilevsky Institute of Problems of Endocrine Pathology National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-9539-9542>

**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.V. Chernyavska<sup>1</sup>, V.M. Dubovik<sup>2</sup>, O.A. Goncharova<sup>1,2</sup>, E.M. Ashurov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

### The effect of stress on the thyroid morphofunctional status (literature review)

**Abstract.** The article is a literature review on the effect of stress on the thyroid morphofunctional status. The article provides the results of research regarding the effect of various stressors on the thyroid functional state. It also discusses the mechanisms of immune system dysfunction under the influence of stressors that cause autoimmune disorders. The pathophysiological connection between the action of stress hormones and thyroid hormones is described, which consists in changes in the functional state of the thyroid gland depending on the stage of stress. The article also analyzes recent multifactorial population studies on the association of elevated cortisol levels, hyperinsulinemia, hyperleptinemia, and increased neoplastic proliferative activity. The dys hormonal etiology of insulin resistance is based on hypersensitivity due to various factors, which is based on catecholaminergic and serotonergic dysregulatory pathology. As a result, hypercortisolemia occurs. Also, in response to a chronic increase in cortisol level, the expression of leptin increases. Hyperinsulinemia and hyperleptinemia develop under the influence of hypercortisolemia. Patients with obesity, dyslipidemia, hyper-

leptinemia, hyperinsulinemia have increased level of insulin-like growth factor-1 and other growth factors that participate in the vascular wall remodeling and in the mechanisms of stimulation of the division of various types of cells. There are isolated studies indicating an increased incidence of nodular goiter in people with a negative metabolic phenotype. The presence of hyperinsulinemia and hyperleptinemia can be a crucial marker of the boundary between physiological cell division and neoplastic proliferative activity. Insulin-like growth factor-1 plays a significant role in the regulation of cell proliferation and apoptosis in terms of energy metabolism and depends on the type of eating behavior. Chronic stress changes eating behavior. Therefore, in this difficult historical period for Ukraine, it is important to study both clinical and pathogenetic aspects of hormonal, immunological, metabolic changes that occur in the body under the influence of chronic stress and contribute to the development of thyroid pathology.

**Keywords:** hypothyroidism; autoimmune diseases; stress; immune system; insulin resistance

UDC 616.12-008.331.1-037:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1315>

O.V. Muravlova, Z.O. Shaienko, I.L. Dvornyk, L.M. Sizova,  
V.I. Ilchenko, T.I. Purdenko, O.A. Shpetnyi  
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

## Diabetes mellitus and COVID-19: living with double risk

**Abstract. Background.** The purpose is to analyze and summarize the studies conducted to determine the impact of COVID-19 on the course of diabetes mellitus and the manifestations of chronic complications of this disease. **Materials and methods.** We did the search in PubMed and ScienceDirect databases using the following line: "SARS-CoV-2 or COVID-19 and diabetes or hyperglycemia". **Results.** It was found that in patients with diabetes, the severity of COVID-19 is increased. In particular, the number of those who needed intensive care or artificial ventilation has elevated. The same negative trend is noted for the overall mortality rate in patients with diabetes. It has been found that COVID-19 contributes to an increase in the development of diabetes, including diabetic ketoacidosis, hyperosmolar syndrome, brain stroke and mental health disorders, which can potentiate the effect of COVID-19 in enhancing the manifestations of diabetes and double risk for these patients. Along with this, the common pathways of the pathogenesis of diabetes and COVID-19 determine the bidirectionality of the interaction in their comorbidity. **Conclusions.** We have demonstrated numerous links between COVID-19 pathogenetic mechanisms and diabetes. Despite this, current research shows only modest evidence of an increased risk of metabolic, neurological, and psychiatric complications in patients with diabetes who had COVID-19. However, along with the direct impact of patients' infection, the conditions of pandemic are also affected, which complicate access to the necessary care and should be taken into account when studying the clinical consequences of COVID-19 in patients with diabetes. **Keywords:** diabetes mellitus; hyperglycemia; chronic complications; COVID-19

### Introduction

At the beginning of December 2019, the first cases of pneumonia of unknown origin were detected in Wuhan, the capital of Hubei Province. The new pathogen was an enveloped RNA-beta-coronavirus-2, called coronavirus severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2), with phylogenetic similarity of SARS-CoV [1]. By March 11, 2020, the World Health Organization declared the status of a pandemic [2].

SARS-CoV-2 became the first virus to have global effects unknown to infectious disease for over a century. Its spread was facilitated by high contagiousness combined with a long latent period and a large number of asymptomatic carriers [3]. COVID-19 can progress from a mild respiratory infection to a generalized inflammatory state, acute respiratory distress syndrome (ARDS), associated with multiple organ failure, and has a high mortality rate [4].

In about 80 % of people, infection with SARS-CoV-2 can lead to mild or unnoticeable symptoms, but in about 20 % of

those infected with COVID-19, it can lead to serious consequences with a high risk of death. Concomitant diseases significantly increase the risk of a severe course of the disease. Chronic conditions associated with Western lifestyle: cardiovascular disease, obesity and diabetes mellitus (DM) [5] are among the most at-risk associated diseases.

Given that diabetes is one of the most important comorbidities in patients with SARS, it undoubtedly has an impact on hospitalization rates, mortality and economic consequences. Today, about half a billion people worldwide have DM, and this number will increase by 25 % in 2030 and 51 % in 2045. Prevalence is estimated at 9.3 % (463 million people), rising to 10.2 % by 2030 and 10.9 % by 2045. According to various studies, the prevalence of diabetes in patients with COVID-19 has ranged from 5 to 36 % [6].

It is well known that people with diabetes have an increased risk of infection, especially influenza and pneumonia [7, 8]. In addition, DM was previously reported as the leading cause of death among people infected with pandemic

influenza H1N1 in 2009 [9, 10]. Epidemiological studies have rapidly and consistently identified DM as one of the major comorbidities associated with COVID-19 and affecting its severity.

Understanding these aspects will help to identify and understand elements that can be useful in fighting the pandemic as best they can. In addition, many have been affected by the reduction in physical activity caused by the lockdowns imposed by most governments around the world, which is especially important for those with DM. All these consequences should be considered problematic because they increase the risk of infections, hospitalization, amputations, and death in diabetic patients [11].

However, additional research is needed on how exactly COVID-19 affects the course of DM and changes the manifestation of chronic complications of this disease. This article will review and analyze the results of research conducted by scientists from different countries around the world since the beginning of this pandemic.

**The purpose** of the study is to analyze and summarize the data of the conducted studies regarding the influence of COVID-19 on the course of diabetes mellitus and the manifestation of chronic complications of the disease.

## Materials and methods

An extensive search of the PubMed and ScienceDirect databases was performed using the following lines “SARS-CoV-2 or COVID-19 and diabetes or hyperglycemia”. A manual search was also conducted in major general and infectious disease journals. The results of both original and review studies were included in the study in order to provide the widest amount of data on the researched question.

## Pathogenetic basis of the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus

Commonality in pathology suggests that acute adverse reactions caused by COVID-19 may superimpose on pre-existing inflammation, glucose variability, and multi-tissue damage in patients with DM to worsen outcomes.

Type 2 DM (T2DM) is associated with mild chronic inflammation. The inflammatory process in the pathogenesis of T2DM associated with the IKKb/NF-kB pathway as a molecular mediator of insulin resistance and a pharmacological target for insulin sensitization [12]. The general increased susceptibility to infections is based on the secondary weakening of the immune system [13]. In patients with DM many aspects of the innate and adaptive immune systems are disturbed: inappropriate action of T cells, impaired activity of natural killer cells, dysfunction of phagocytic cells, inhibition of chemotaxis of neutrophils, and defects in complement action [14].

Excessive caloric intake leads to stimulation of insulin secretion by  $\beta$ -cells of the pancreas with increased oxygen consumption, leading to cellular stress and mild inflammation. Insulin contributes to the absorption of glucose and the increase of adipocytes, which, in turn, causes the activation and recruitment of macrophages into adipose tissue. Adipocytes and macrophages then secrete more of various pro-inflammatory cytokines and chemokines (including interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant

protein-1, C-reactive protein) and less anti-inflammatory cytokines and adipokines (including IL-4, IL-10, IL-13 and adiponectin) [15]. All these factors can then increase insulin resistance, which will lead to an increase in the release of insulin from the pancreas and the creation of a “vicious circle”. A mild chronic inflammatory state in patients with DM may enhance the inflammatory response to SARS-CoV-2 infection and precipitate a state of hypersensitivity and cytokine storm that can lead to pneumonia, ARDS, and ultimately to MODS seen in severe COVID-19 [16]. Consistent with this, patients with COVID-19 and DM had higher levels of IL-6, CRP, and fibrinogen compared to patients without it [17].

Quarantine measures have become an equally important factor affecting the health of people with DM. Forced orders to stay at home/in place during the pandemic resulted in reduced physical activity, altered diet and increased stress. In addition, a decrease in exposure to sunlight and, as a result, a decrease in vitamin D, leads to a decrease in its anti-inflammatory effect, which can also increase insulin resistance [18]. The above-mentioned factors worsen the condition of patients.

## Features of the clinical course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus

The prevalence of DM in patients with COVID-19 caused by severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 varies by country: from 5 to 20 % in China, 17 % in Italy and 33 % in the USA [19–21].

During the first outbreak in Wuhan, it was noted that DM was associated with a higher risk of severe pneumonia, the release of enzymes associated with tissue damage, excessive uncontrolled inflammatory reactions and hypercoagulation [22]. In the report of the Center for Disease Control and Prevention in China, summarizing the results of 72,314 cases of the disease, it is noted that the overall mortality rate was 2.3 %, and for cases of DM was 7.3 % [23]. A review of the hospital records of 1,099 patients in China found that the overall prevalence of DM was 7.4 %, but among those who required intensive care or mechanical ventilation or who died, the prevalence was 26.9 %, compared with 6.1 % among those who did not have these signs of a serious illness. A review of 5,279 confirmed infections at one New York Medical Center found that a total of 22.6 % had pre-existing DM, but only 9.7 % of those who did not need hospitalization suffered from DM, compared with 34.7 % of those hospitalized [24]. An initial assessment of comorbidities among affected US cases by the Centers for Disease Control found that of 7,162 cases with complete records, a total of 10.9 % had DM, but the prevalence was only 6 % of those who did not require hospitalization, compared with 24 % of cases require hospitalization and 32% of those who were subsequently hospitalized in the intensive care unit [25].

One patient who died of COVID-19 was 73 years old and had T2DM [26]. H. Shi et al. report that comorbidities with DM are important independent risk factors predicting acute kidney injury among patients with COVID-19 [26]. 126 out of 355 patients who died had DM (35.5 %) compared to only three patients (0.8 %) among patients who died who did not have the disease [5]. Other research, which involved 242 patients, showed a higher prevalence of DM among severe pa-

tients (4/37, 10.8) than among non-serious patients (11/205, 5.4 %) [28]. L. Hu et al. reported a higher prevalence of DM outcomes, including severe (22/146, 15.1 %) compared with mild (14/151, 9.3 %), critical (11/26, 42.3 %), and favorable (28/260, 10.8 %) versus unfavorable (19/63, 30.2 %) [29]. Similarly, in the research of C. Eastin et al., the prevalence of DM was higher in patients with a severe course than with a mild course (28/173, 16.2 % vs. 53/926, 5.7 %) [30]. The mortality rate for COVID-19 among patients with DM was 7.3 %, which was higher than the overall mortality rate (2.3 %) [23]. In another study, among 52 critically ill patients, the prevalence of DM was 2/20 (10 %) in survivors and 7/32 (22 %) in nonsurvivors [31]. In 140 patients (severe — 58, mild — 82), DM was detected in 8 (13.8 %) and 9 (11 %) cases, respectively [32]. Similarly, among 191 patients, severe (137) and mild (54) course of DM were distinguished, the prevalence of DM was 19 (14 %) and 17 (31 %), respectively [33].

Several meta-analyses have documented the effects of diabetes on the severity and effects of COVID-19. Meta-analysis, including 31 studies with a total of 6,104 cases, showed that in patients with already existing DM, the development of severe form COVID-19 was more frequent than in cases without DM [34]. Another meta-analysis of 14 studies, including 4,659 cases from China and the USA with a prevalence of DM of 23.8 %, showed that the risk of death increased in diabetic patients [35]. A larger meta-analysis, including 33 studies with 16,003 cases, showed that the prevalence of DM in general is 11.2 %, but subgroup analysis found a prevalence of 10.5 % in China and 19.3 % outside China (mainly in the US) DM increased the risk of severe illness and death [36]. Further meta-analysis of 30 studies with 6,452 cases showed that DM increases the risk of severe COVID-19, ARDS and death [37].

Various studies have reported that patients with diabetes are more likely to develop COVID-19 disease and complications such as ARDS and even death than healthy individuals. DM was a predictor of adverse outcomes, and the prevalence of diabetes was higher in patients with a severe course than in patients with a mild course in studies involving 1,451 patients [29, 30, 38–40]. Furthermore, another nine studies clearly indicate that DM is a risk factor for adverse outcomes and is associated with ARDS and prolonged treatment in patients with COVID-19 [26, 27, 29, 41–43]. In a nonrelevant study of 113 patients with septic shock, a history of DM was associated with a lower risk of ARDS compared with nondiabetic patients [44]. This result requires further research.

Growing evidence also suggests that COVID-19 in diabetic patients is more likely to be associated with severe or critical illness, with rates ranging from 14 to 32 % in different studies [25, 32, 42, 45, 46]. According to A. Brufsky, potentially in uncontrolled hyperglycemia, high and abnormally glycosylated ACE2r in the lung, nasal airways, tongue, and oropharynx may also serve as an enhanced binding site for SARS-CoV-2, resulting in a higher susceptibility to COVID-19 [47]. This indicates the presence of stress hyperglycemia (i.e., transient elevation of glycemia in patients with glycosylated hemoglobin < 6.5 % after acute illness or surgery) [48], which may have a worse outcome in acute illness compared with previously diagnosed DM. Taking into

account that patients with stress hyperglycemia had similar worse outcomes in a previous meta-analysis, this finding is not surprising [49, 50]. Stress hyperglycemia was one of the bad prognostic factors and was associated with a significant increase in the frequency of respiratory failure and death in subjects of SARS [9].

Nevertheless, hyperglycemia is still a strong predictor of prognosis in hospitalized patients with COVID-19. In addition, hyperglycemic COVID-19 patients, compared with normoglycemic subjects, showed a higher cumulative incidence of serious disease. Besides, optimal blood glucose control with insulin infusion may improve the prognosis of hospitalized patients with COVID-19 and patients with hyperglycemia [51]. Patients with mild infections and usual oral doses can continue to take the usual hypoglycemic drugs. However, the treatment of DM causes difficulties.

Despite many uncertainties, the guidelines for the COVID-19 pandemic in most countries include people with DM as being at risk. However, reports from pediatric endocrinologists in China and Italy state that they have had no cases of COVID-19 in children, adolescents, or young adults under 25 years of age with DM requiring hospitalization. It is also reported that children with DM did not have a different disease pattern compared to children without DM [52]. In contrast, older people, especially men and/or people with DM, hypertension, and/or obesity, are prone to severe COVID-19 [53].

### Complications of diabetes in patients with COVID-19

Current studies have shown that diabetes affects clinical results, but these reports are not final and require further study. DM is a predictor of adverse clinical consequences [29]. DM is one of the most common diseases and the main cause of many expensive complications; if this occurs in young patients, it may exclude them from the workforce. Although the inflammatory response, hyperglycemia, and tissue damage are very acute in COVID-19 infection, they are mirrored in the pathology of DM, which is characterized by chronic low-grade inflammation, impaired glycemic control, and slowly progressive damage to many tissues, such as diabetic microvascular and macrovascular complications.

It has been reported that COVID-19 may increase the risk of developing diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome, even in people without previously diagnosed DM. Along with this, there is a tendency to hypocoagulation protrombotic condition in patients with DM against the background of COVID-19 [54]. Insulin resistance and DM contribute to atherothrombotic conditions as a result of imbalance of factors that regulate coagulation and fibrinolysis. Many coagulation factors (tissue factor and fibrinogen) and adhesion molecules (P-selectin) increase, anticoagulant proteins (antithrombin) decrease, and fibrinolysis decreases due to an increase in plasminogen activator inhibitor type 1. All of this leads to an increased probability of endothelial dysfunction and platelet aggregation, which contributes to the formation of occlusive thrombus in the heart and lungs in patients with COVID-19 and DM. Patients with COVID-19 have elevated levels of fibrinogen, CRP and D-dimer, indicating an increase not only in coagulation but also in fibrinolysis. The imbalance between coagulation and

fibrinolysis is responsible for most of the pathology observed in COVID-19 [55]. Lung, heart, and brain damage is a common pathology in COVID-19, which is associated with fibrous clots and disseminated intravascular coagulation [56].

Recently, there have been increasing reports of symptoms persisting in the post-COVID period. In particular, according to previous studies, SARS-CoV-2 penetrates the blood-brain barrier and can directly affect nervous tissue, causing the development of neurological and psychiatric symptoms [57]. Thus, for patients with DM, the risk of neurological complications in the post-covid period may increase.

Patients with COVID-19 are at high risk of developing a stroke, especially patients with comorbid pathology. There are no significant reserves of oxygen and glucose in the cells of the human brain, so a decrease in blood flow in the cerebral vessels is accompanied by diffuse ischemia of the brain, which is clinically manifested by syncopal states and the development of cerebral stroke [58]. The development of stroke in patients with COVID-19 increases the risk of mortality. Mortality risk factors: advanced age, diabetes, hypertension, smoking, dyslipidemia [59].

In addition, it is known that patients with DM are more susceptible to the development of psychological stress, anxiety and depression [60]. These manifestations may be intensified in patients suffering from acute myocardial infarction [61]. This is explained by the fact that stress-related conditions and affective disorders, as well as COVID-19 and DM, have a link related to pro-inflammatory cytokines in their pathogenesis, in particular, by activating the NF- $\kappa$ B factor, which in turn leads to potentiation of the development of complications and increased severity of comorbid conditions [62]. Stress in patients with DM is associated with poorer metabolic control, including higher levels of glycated hemoglobin, higher body mass index, and increased blood pressure. Thus, the current pandemic scenario, even in uninfected subjects, may contribute to impaired metabolic control due to difficulties in accessing the health care system, lack of physical activity, and increased stress associated with prolonged isolation.

## Discussion

The analysis of the studies shows that the acute COVID-19 pandemic was superimposed on a slow metabolic disease pandemic, one of which is DM. As a result, the severity of the course of COVID-19 increased in these patients. In particular, the number of those who needed intensive therapy or artificial ventilation increased. The same negative trend is noted for the indicator of the overall mortality rate for patients with DM. Thus, diabetes mellitus is considered as a risk factor for COVID-19 severity.

In addition, the common pathway of the pathogenesis of DM and COVID-19 cause two-way interaction at this morbidity. We found that despite the detailed study of the impact of DM on the course of COVID-19, insufficient attention is paid by modern researchers to feedback. It has been determined that COVID-19 contributes to the development of complications of DM, including diabetic ketoacidosis, hyperosmolar syndrome, stroke and mental health disorders, which may potentiate the effect of COVID-19 in increasing the manifestations of DM, thus closing the vicious circle

double risk for these patients. Further research should be directed at determining the impact of transmitted COVID-19 on the manifestations and complications of DM and the factors that enhance these interactions.

Health care systems should develop programs aimed at reducing the impact and risk of disease in patients with DM, namely: the organization of distance counseling and distance education systems (on medication and diet therapy issues), which will significantly help to adhere to the target level of glycemia for patients in isolation and reduce the number of unnecessary hospitalizations and visits to an endocrinologist. All these measures will help to significantly reduce the burden on the health care system in the conditions of a pandemic, because remote measures reduce the physical load on inpatient and polyclinic departments of hospitals. Therefore, it is necessary to develop and test remote monitoring systems for diabetes patients in conditions of isolation and infection during a pandemic.

## Conclusions

Despite the great attention paid to the common pathogenic mechanisms of COVID-19 and DM, current studies show only modest evidence of an increased risk of metabolic, neurological, and psychiatric complications in patients with DM after experiencing COVID-19. However, along with the direct impact of infection on the condition of patients, the conditions of the pandemic also affect access to the necessary care and should be taken into account when studying the clinical consequences of transferred COVID-19 on patients with DM.

**Ethics approval and consent to participate.** Not applicable.

## References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. World Health Organization Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>.
3. Guy R.K., DiPaola R.S., Romanelli F., Dutch R.E. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science.* 2020. 368. 829-30. doi: 10.1126/science.abb9332.
4. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. COVID-19: unravelling the clinical progression of nature's virtually perfect biological weapon. *Ann. Transl. Med.* 2020. 8. 693-693. doi: 10.21037/atm-20-3989.
5. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
6. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. 157. 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
7. Shah B.R., Hux J.E. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People with Diabetes. *Diabetes Care.* 2003. 26. 510-3. doi: 10.2337/diacare.26.2.510.

8. Muller L.M.A.J., Gorter K.J., Hak E., Goudzwaard W.L., Schellevis F.G. et al. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41. 281-8. doi: 10.1086/431587.
9. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* 2006. 3. 623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
10. Alqahtani F.Y., Aleanizy F.S., Ali El Hadi Mohamed R., Alanazi M.S., Mohamed N. et al. Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a retrospective study. *Epidemiol. Infect.* 2019. 147. e35. doi: 10.1017/S0950268818002923.
11. Rogers L.C., Lavery L.A., Joseph W.S., Armstrong D.G. All feet on deck — the role of podiatry during the COVID-19 pandemic: preventing hospitalizations in an overburdened healthcare system, reducing amputation and death in people with diabetes. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2023. 113(2). 20-051. doi: 10.7547/20-051.
12. Savchenko L.G., Digtari N.I., Selikhova L.G., Kaidasheva E.I., Shlykova O.A. et al. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom. J. Intern. Med.* 2019. 57. 233-40. doi: 10.2478/rjim-2019-0003.
13. Van Crevel R., van de Vijver S., Moore D.A.J. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5. 457-68. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30081-X.
14. Berbudi A., Rahmadika N., Tjahjadi A.I., Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr. Diabetes Rev.* 2020. 16. 442-9. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
15. Reddy P., Lent-Schochet D., Ramakrishnan N., McLaughlin M., Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: a conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin. Chim. Acta.* 2019. 496. 35-44. doi: 10.1016/j.cca.2019.06.019.
16. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. 395. 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
17. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. 36. doi: 10.1002/dmrr.3319.
18. Park J.E., Pichiah P.B.T., Cha Y.-S. Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2018. 27. 223-32. doi: 10.7570/jomes.2018.27.4.223.
19. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020. 14. 303-10. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
20. Shenoy A., Ismaily M., Bajaj M. Diabetes and COVID-19: a global health challenge. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020. 8. e001450. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001450.
21. Angelidi A.M., Belanger M.J., Mantzoros C.S. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: what we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism.* 2020. 107. 154245. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154245.
22. Gentile S., Strollo F., Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. 162. 108137. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108137.
23. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020. 323. 1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
24. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020. m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
25. Chow N., Fleming-Dutra K., Gierke R., Hall A., Hughes M. et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12 — March 28, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020. 69. 382-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
26. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020. 20. 425-34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
27. Xu S., Fu L., Fei J., Xiang H.-X., Xiang Y. et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. *MedRxiv.* 2020. 2020.03.24.20042408. doi: 10.1101/2020.03.24.20042408.
28. Wang G., Wu C., Zhang Q., Wu F., Yu B. et al. Epidemiological and Clinical Features of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) in Changsha, China. *SSRN Electron. J.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3548770.
29. Hu L., Chen S., Fu Y., Gao Z., Long H. et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71. 2089-98. doi: 10.1093/cid/ciaa539.
30. Eastin C., Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J. Emerg. Med.* 2020. 58. 711-2. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004.
31. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8. 475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
32. Zhang J., Dong X., Cao Y., Yuan Y., Yang Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020. 75. 1730-41. doi: 10.1111/all.14238.
33. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. 395. 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
34. Wang X., Fang X., Cai Z., Wu X., Gao X. et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research.* 2020. 2020. 1-17. doi: 10.34133/2020/2402961.
35. Tian W., Jiang W., Yao J., Nicholson C.J., Li R.H. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020. 92. 1875-83. doi: 10.1002/jmv.26050.
36. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A., Bansal N. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020. 14. 535-45. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
37. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020. 14. 395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
38. Chan-Yeung M., Xu R.-H. SARS: epidemiology. *Respirology.* 2003. 8. S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x.
39. Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y., Li B. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020. 92. 797-806. doi: 10.1002/jmv.25783.



40. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020. 80. 639-45. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
41. Liu Y., Sun W., Li J., Chen L., Wang Y. et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *MedRxiv.* 2020. 2020.02.17.20024166. doi: 10.1101/2020.02.17.20024166.
42. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. 323. 1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020. 180. 934. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
44. Moss M., Guidot D.M., Steinberg K.P., Duhon G.F., Treece P. et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2000. 28. 2187-92. doi: 10.1097/00003246-200007000-00001.
45. Fu L., Wang B., Yuan T., Chen X., Ao Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020. 80. 656-65. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
46. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
47. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J. Med. Virol.* 2020. 92. 770-5. doi: 10.1002/jmv.25887.
48. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017. 40. S11-24. doi: 10.2337/dc17-S005.
49. Olariu E., Pooley N., Danel A., Miret M., Preiser J.-C. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PLoS One.* 2018. 13. e0194952. doi: 10.1371/journal.pone.0194952.
50. Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N., You X., Thaler L.M., Kitabchi A.E. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87. 978-82. doi: 10.1210/jcem.87.3.8341.
51. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L., Barbieri M., Rizzo M.R. et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020. 43. 1408-15. doi: 10.2337/dc20-0723.
52. Summary of recommendations regarding COVID-19 in children with diabetes: keep calm and mind your diabetes care and public health advice. *Pediatr. Diabetes.* 2020. 21. 413-4. doi: 10.1111/pedi.13013.
53. Bousquet J., Agache I., Blain H., Jutel M., Ventura M.T. et al. Management of anaphylaxis due to COVID-19 vaccines in the elderly. *Allergy.* 2021. 76. 2952-64. doi: 10.1111/all.14838.
54. Mahrooz A., Muscogiuri G., Buzzetti R., Maddaloni E. The complex combination of COVID-19 and diabetes: pleiotropic changes in glucose metabolism. *Endocrine.* 2021. 72. 317-25. doi: 10.1007/s12020-021-02729-7.
55. Ji H.-L., Zhao R., Matalon S., Matthay M.A. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol. Rev.* 2020. 100. 1065-75. doi: 10.1152/physrev.00013.2020.
56. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8. 420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
57. Boiko D.I., Skrypnikov A.M., Shkodina A.D., Hasan M.M., Ashraf G.M., Rahman M.H. Circadian rhythm disorder and anxiety as mental health complications in post-COVID-19. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2022. 29. 28062-9. doi: 10.1007/s11356-021-18384-4.
58. Purdenko T.I., Lytvynenko N.V., Ostrovskaya L.I., Hladka V.M., Sylenko H.Y., Tarynyk K.A. On the problem of syncopal conditions in the neurological practice. *Wiad. Lek.* 2018. 71(9). 1823-1828 (in Ukrainian).
59. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T. et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19. *Circulation.* 2020. 142. 184-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
60. Lima-Martínez M.M., Carrera Boada C., Madera-Silva M.D., Marín W., Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clínica e Investig. En Arterioscler.* 2021. 33. 151-7. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
61. Pankiv V., Pashkovska N., Pankiv I., Maslyanko V., Tsaryk I. Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2021. 17(4). 329-333. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237348.
62. Boiko D.I., Shkodina A.D., Hasan M.M., Bardhan M., Kazmi S.K. et al. Melatonergic Receptors (Mt1/Mt2) as a Potential Additional Target of Novel Drugs for Depression. *Neurochem. Res.* 2022. 47. 2909-24. doi: 10.1007/s11064-022-03646-5.

Received 08.06.2023

Revised 28.08.2023

Accepted 11.09.2023 ■

**Information about authors**

Oksana Muravlova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.muravlova@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5319-7092>

Zlatozlava Shaienko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: z.shaienko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8718-7589>

Iryna Dvornyk, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: i.dvornyk@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3809-8272>

Lyudmila Sizova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: isizof@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8335-3295>

Valentina Ilchenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.ilchenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1945-0250>

Tatiana Purdenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Nervous Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: t.purdenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3561-4331>

Oleksandr Shpetnyi, Assistant at the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.shpetnyi@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8320-3326>

**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 work is a part of a research project No. 0121U108263 of Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University.

Муравльова О.В., Шаєнко З.О., Дворник І.Л., Сізова Л.М., Ільченко В.І., Пурденко Т.І., Шпетний О.А.  
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

### Цукровий діабет і COVID-19: життя з подвійним ризиком

**Резюме. Мета:** проаналізувати та узагальнити дослідження, проведені для визначення впливу COVID-19 на перебіг цукрового діабету та прояви хронічних ускладнень цього захворювання. **Матеріали та методи.** Ми здійснили пошук у базах даних PubMed і ScienceDirect, використовуючи наступний рядок: «SARS-CoV-2 або COVID-19 і діабет або гіперглікемія». **Результати.** Виявлено, що у хворих на цукровий діабет посилюється тяжкість перебігу COVID-19. Зокрема, зросла кількість тих, хто потребує інтенсивної терапії або штучної вентиляції легень. Така ж негативна динаміка спостерігається і за показником загальної смертності хворих на цукровий діабет. Було встановлено, що COVID-19 збільшує частоту розвитку діабету, включаючи діабетичний кетоацидоз, гіперосмолярний синдром, мозкового інсульту і розладів психічного здоров'я, що може потенціювати вплив COVID-19 на посилення проявів цукрового діабету і мати подвійний ризик для пацієнтів. Разом із цим спільність шляхів патогенезу цукрового діабету та COVID-19 зумовлює

двонаправленість взаємодії при їх коморбідності. Аналіз досліджень показує, що гостра пандемія COVID-19 наклалася на пандемію уповільнених метаболічних захворювань, одним з яких є цукровий діабет. Як наслідок, у цих пацієнтів посилилася тяжкість перебігу COVID-19. Таким чином, цукровий діабет розглядається як фактор ризику тяжкості COVID-19. **Висновки.** Продемонстровано численні зв'язки між патогенетичними механізмами COVID-19 і цукровим діабетом. Незважаючи на це, у поточних дослідженнях показано лише скромні докази підвищеного ризику метаболічних, неврологічних і психіатричних ускладнень у пацієнтів із діабетом, які перенесли COVID-19. Однак поряд із прямим впливом інфікування пацієнтів змінюються і умови пандемії, що ускладнює доступ до необхідної допомоги та повинно враховуватися при вивченні клінічних наслідків COVID-19 у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова:** цукровий діабет; гіперглікемія; хронічні ускладнення; COVID-19

УДК 616.379-008.64:616.832-004.2]-036-085.218.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1316>Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Чернявська І.В., Олейнікова С.П., Кривошапка О.В.  
Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна

## Нові можливості корекції автоімунних порушень у хворих на цукровий діабет 1-го типу та розсіяний склероз\*

**Резюме.** У світі в цілому та в Україні зокрема невпинно продовжує зростати рівень захворюваності на автоімунні патології. Спостерігається збільшення кількості випадків цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) та розсіяного склерозу (РС) у популяції. Обидві хвороби мають автоімунну природу та декілька спільних рис в плані дебюту, діагностики, відсутності ефективного лікування та розвитку загрозливих ускладнень, які є потенційно небезпечними для життя. Крім того, обидва захворювання мають генетичні фактори ризику, пов'язані з людським лейкоцитарним антигеном. Також існують інші генетичні фактори ризику, такі як Т-клітинні алелі IL-2 і протеїн тирозинфосфатаза, нерецепторний тип 22 при РС і ЦД1 відповідно. У свою чергу, навколишнє середовище теж відіграє значну роль у розвитку обох захворювань, причому куріння та вплив вірусів підвищують ризик як РС, так і ЦД1. До сьогодні запропоновані методи терапії обох захворювань не є повністю ефективними, а деякі з них навіть мають серйозні побічні ефекти. Автори розглядають можливість використання клемастину фумарату як антагоніста гістаміну H1 в менеджменті ЦД1 та РС. Цей антагоніст гістаміну H1 легше проникає через гематоенцефалічний бар'єр і внаслідок цього призводить до седативного ефекту. Ефективність клемастину фумарату для посилення ремієлінізації при РС нещодавно була доведена в подвійному сліпому перехресному клінічному дослідженні. Крім того, ця сполука в низці експериментальних досліджень показала ефективність у лікуванні ЦД1 та його ускладнень. Наявні натепер дані дозволяють рекомендувати клемастину фумарат як препарат вибору у комплексному менеджменті хворих на РС. Акцентується увага на необхідності клінічних досліджень для доведення ефективності клемастину фумарату в лікуванні хворих на ЦД1.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу; розсіяний склероз; автоімунні розлади; антагоністи гістаміну H1

Автоімунні захворювання вражають близько 10 % популяції, причому в середньому 1 з 200 людей в усьому світі страждає на розсіяний склероз (РС) або цукровий діабет 1-го типу (ЦД1). У той час як задіяні різні таргетні системи органів, РС і ЦД1 мають схожість з точки зору автореактивних імунних клітин, які відіграють вирішальну роль у патогенезі. Обидва захворювання не можна вилікувати, лише забезпечити стан ремісії, а варіанти підтримуючої терапії і досі залишаються обмеженими та неспецифічними [1].

При ЦД1 автоімунність часто проявляється в ранньому дитинстві, у світі близько 490 000 дітей віком до 15 років страждають на цю хворобу. Рідше він починається пізніше, в дорослому віці [2, 3]. Захворюваність на ЦД1 невпинно зростає, за поточними оцінками, лише в Сполучених Штатах Америки щорічно діагностується майже 40 000 нових випадків. В Україні цей показник сягає 7,1 % серед дорослого населення [3]. ЦД1 характеризується гіперглікемією внаслідок нестачі інсуліну, що призводить до таких клінічних проявів, як поліурія,

\* При підготовці цього огляду пошук літератури проводився в MEDLINE (через PubMed), EMBASE, центральній базі даних Cochrane та базі даних Web of Science з моменту їх створення до вересня 2023 року.

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

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

Для кореспонденції: Кравчун Павло Павлович, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: pp.kravchun@kntmu.edu.ua; контактний тел.: +380 (67) 445 62 81

For correspondence: Pavlo Kravchun, MD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv National Medical University, Nauki ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: pavel.kravchun@gmail.com; phone +380 (67) 445 62 81

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

полідипсія, втрата ваги, нудота, блювання, біль у животі, втома та ін. Наслідки хронічного гіперглікемічного стану включають діабетичну нейропатію, ретинопатію, нефропатію, виразки та васкулопатії, які зрештою можуть закінчитися ампутацією. Введення в організм хворої людини екзогенного інсуліну є основним методом лікування ЦД1 [4].

Попри те, що інсулінотерапія у більшості випадків забезпечує компенсацію захворювання, у пацієнтів із ЦД1 виникають хронічні ускладнення, які включають хронічну, потенційно небезпечну для життя хворобу нирок у близько 30 % пацієнтів і в майже десять разів вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань [5–7].

ЦД1 класично характеризується опосередкованим руйнуванням CD4+ і CD8+ Т-клітинами інсулінпродукуючих β-клітин (β-К) у підшлунковій залозі. Початкова стадія пов'язана з наявністю автореактивних клітин і втратою β-К, подальша стадія перебігає з автореактивними клітинами, втратою β-К і виникненням гіперглікемії. Третя стадія характеризується втратою β-К, гіперглікемією та клінічними симптомами. Початкові стадії можуть тривати роками до появи симптомів, що ускладнює виявлення хвороби до критичної втрати β-клітин внаслідок автоімунної атаки. Обізнаність про генетичні фактори ризику та прогрес у діагностичних процедурах зробили можливим профілактичне лікування до знищення критичної маси β-К [8]. Зокрема, діти з гаплотипами HLA-DR4-DQ8 і HLA-DR3-DQ2 частіше генерують автоантитіла до 65-кДа ізоформи інсуліну та декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD65).

Розсіяний склероз (РС) — автоімунне захворювання, що вражає центральну нервову систему (ЦНС), зазвичай манифестує у віці 20–30 років і частіше трапляється у жінок, ніж у чоловіків [1, 9–11]. За даними Національного товариства РС, на сьогодні майже 1 мільйон людей з РС зареєстровано у США і 2,3 мільйона людей у світі. В Україні поширеність РС станом на 2020 р. становила 48 випадків на 100 тис. населення [41]. Патологія РС полягає в автоімунній демієлінізації, за якої імунні клітини руйнують мієлінову оболонку, оточуючу аксони, і олігодендроцити, продукуючі мієлін [12, 13].

Це призводить до клінічних симптомів, включаючи оніміння, поколювання, втома та, зрештою, параліч. Рецидивно-ремітуючий РС, при якому клінічне захворювання проявляється у вигляді рецидивів і ремісій із поступовим погіршенням стану, є найпоширенішою формою РС, яка діагностується у понад 85 % пацієнтів. При первинно-прогресуючому РС симптоми швидко погіршуються після початку захворювання [14]. Патогенез РС з'ясований тільки частково. Спочатку гематоенцефалічний бар'єр стає проникним, що є етапом інфільтрації імунних клітин у ЦНС, оскільки проникність гематоенцефалічного бар'єра пов'язана зі збільшенням трансендотеліальної міграції активованих імунних клітин. Хоча механізм, що призводить до проникності, незрозумілий, запальні цитокіни пов'язані з цим процесом внаслідок порушення міжклітинних з'єднань [1]. У свою чергу, хемокінові рецептори CCR2, CCR5 і CCR6 пов'язані з міграцією імунних клітин

у ЦНС. Ця інфільтрація імунних клітин призводить до уражень білої речовини, які розширюються з кожним рецидивом [14].

Відомо, що руйнування ЦНС опосередковується прозапальними Т-клітинами, макрофагами, активованою мікроглією та астроцитами, а також β-К [1, 12]. Резидентні астроцити ЦНС і мікроглія сприяють прогресуванню захворювання шляхом вироблення запальних цитокінів і нейротоксичних факторів. Фенотип інфільтрованих імунних клітин змінюється залежно від того, наскільки прогресує хвороба, з більш високим рівнем Т-клітин і β-К на початку хвороби та «тліючим запаленням», що призводить до розвитку третинних лімфоїдних структур з активованою мікроглією/макрофагами в ЦНС при хронічних стадіях [14]. У мікроглії ЦНС рекрутовані макрофаги, дендритні клітини і β-К представляють автоантиген Т-клітинам [10, 11]. CD4+ Т-клітини кластера диференціювання зазвичай є Т-хелперами (Th) 17 і Th1, і реагують на автоантигени, які є частиною ЦНС, як-от глікопротеїн олігодендроцитів мієліну і основний білок мієліну. Токсичність Th-клітин може бути прямою — через вивільнення нейротоксичних цитокінів або опосередкованою — через активацію макрофагів. Т-клітини CD8 можуть секретувати запальні цитокіни, як-от гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, або безпосередньо вбивати олігодендроцити за допомогою механізму, опосередкованого гранзимом В [14].

Існує декілька подібностей у прогресуванні та патогенезі РС та ЦД1. Діагноз у багатьох випадках вчасно не встановлюється, оскільки клінічні прояви виникають значно пізніше після виникнення самого захворювання [15]. Також ЦД1 і аналогічно РС зазвичай діагностують лише після їх першого клінічного дебюту [16]. З цієї причини до появи симптомів і проведення діагностики у багатьох хворих часто вже існують тривалі пошкодження організму, спричинені імунною системою, які значно ускладнюють перебіг ЦД1 і РС. Доволі часто зустрічається поєднання цих автоімунних захворювань [17]. Загальнонаціональне дослідження в Данії показало, що пацієнти з ЦД1 мають утричі більший ризик розвитку РС, ніж здорові люди [49]. Відповідно до цього обидва захворювання мають генетичні фактори ризику, пов'язані з людським лейкоцитарним антигеном (HLA), хоча гаплотипи залежать від захворювання [41]. Існують також не пов'язані з HLA генетичні фактори ризику, як-от Т-клітинні алелі IL-2 і протеїн тирозинфосфатаза, нерцепторний тип 22 (RTPN22) при РС і ЦД1 відповідно. З точки зору патогенезу, в обох захворюваннях автореактивні Т-клітини відіграють важливу роль, націлюючи автоантигени на β-К підшлункової залози при ЦД1 та на мієлін у ЦНС при РС [14]. Вироблення автоантитіл вказує на внесок β-К в обидва захворювання. Також це підтверджується наявністю макрофагів і дендритних клітин, що оточують острівці Лангерганса при ЦД1, і інфільтруючими макрофагами, які відіграють роль у руйнуванні мієліну при РС.

Для деяких форм РС терапевтичні можливості досить обмежені, основна мета існуючої терапії — перевести захворювання із активної фази в стан ремісії.

Кортикостероїди можуть забезпечити тимчасове полегшення запалення під час рецидиву. Імунодепресанти не завжди придатні для тривалого лікування через погану переносимість, неефективний контроль захворювання, сприйнятливості до опортуністичних інфекцій та розвиток ускладнень [16–19]. Інші підходи спрямовані на обмеження трафіку імунних клітин у ЦНС шляхом зменшення їх утворення та переходу через гематоенцефалічний бар'єр або запобігання виходу із вторинних лімфоїдних органів [20, 21]. Лікування інтерфероном  $\beta$  (I- $\beta$ ), який має відомі імунорегуляторні властивості, призводить до зниження трафіка лімфоцитів через гематоенцефалічний бар'єр [22]. Більшість досліджень підкреслюють захисний ефект препаратів I- $\beta$  [23–25]. Цей факт був простежений щодо біологічних властивостей цих ендегенних противірусних препаратів, які є попередниками хворобомодифікуючої терапії (ХМТ) РС, були схвалені майже тридцять років тому, пов'язані з гіпотезою вірусної етіології РС [26]. Проте рівень терапевтичної відповіді на цей клас препаратів залишається низьким, адже зниження частоти рецидивів коливається на рівні приблизно 30–50 % [22]. Препарати із групи моноклональних антитіл, наприклад наталізумаб, який належить до ХМТ другої лінії, націлені на інтегрин  $\alpha 4$  — мембранний білок, глікопротеїн із надродини інтегринів, є ще однією можливістю, яка перешкоджає переміщенню лейкоцитів у ЦНС і призводить до значного зниження кількості рецидивів порівняно з плацебо та з препаратами I- $\beta$  [27]. Лікування фінголімодом, який є інгібітором рецептора сфінгозин-1-фосфату, блокує вихід лейкоцитів із лімфатичних вузлів, зупиняючи потрапляння автореактивних клітин у ЦНС, а лікування знижує частоту рецидивів до 15 % протягом дворічного дослідження [28, 29]. Слід зауважити, що одним із протипоказань до призначення цього препарату є наявність новоутворень. Також під час терапії фінголімодом слід ретельно контролювати онкологічні маркери у хворих [30]. Крім того, наталізумаб або фінголімод можуть спричинити прогресуючу багатоголишеву лейкоенцефалопатію, опортуністичну вірусну інфекцію ЦНС, яка загрожує життю [19, 30, 31]. Серед терапій із застосуванням антитіл до CD20, які виснажують циркулюючі незрілі та зрілі  $\beta$ -К, але не плазматичні клітини, заслуговує на особливу увагу порівняно новий препарат — окрелізумаб, гуманізоване моноклональне антитіло, який продемонстрував успіх, зокрема, в уповільненні прогресування РС, оскільки частота рецидивів була на 46 % нижчою, ніж при лікуванні препаратами I- $\beta$  [32]. Водночас окрелізумаб підвищує ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів на 40 % порівняно з 33 % при лікуванні препаратами I- $\beta$ , має вищий ризик вірусу орального герпесу (2,3 проти 0,4 % у групі плацебо), а також вищий ризик розвитку раку молочної залози (2,3 порівняно із 0,8 % у групі плацебо) [33]. Додаткова терапія РС за допомогою антитіл, включно з анти-CD52 (деплеція  $\beta$ -і Т-клітин) і анти-CD25 (націлені на рецептор IL-2 і клітини Treg), є багатообіцяючою для тривалої ремісії РС, але всі відомі зараз препарати цієї групи мають побічні ефекти, пов'язані з пригніченням імунітету, наприклад інфекції головного мозку [34, 35].

На сьогодні основною метою клініцистів залишається компенсація ЦД1, запобігання виникненню та лікування вже існуючих ускладнень. Проте чимало імунологічних методів терапії було досліджено з обмеженим успіхом. Клінічні випробування намагалися встановити імунну толерантність шляхом використання первинного автоантигена інсуліну [36]. Інші варіанти лікування включають моноклональні антитіла, які використовувалися в багатьох клінічних дослідженнях, включно з анти-CD20 [37] і анти-CD3 (виснаження Т-клітин) [38]. У клінічному дослідженні з використанням анти-CD20 у пацієнтів діагностували ЦД1, якщо було присутнє хоча б одне циркулююче автоантитіло, і лікування було розпочато через 90 днів після встановлення діагнозу та складалося з чотирьох загальних курсів протягом одного року. Через 1 рік після терапії анти-CD20 рівень С-пептиду підвищився до 0,56 пмоль/мл порівняно з 0,47 пмоль/мл у групі, яка отримувала плацебо. Таким чином, пацієнти потребували нижчих рівнів екзогенного інсуліну, ніж у групі плацебо [37]. У дослідженні з використанням анти-CD3 також брали участь пацієнти із ЦД1, які були визначені за наявності автоантитіл і потреби в ін'єкції інсуліну на початку лікування протягом 12 тижнів після встановлення діагнозу. Лікування призвело до більш повільного зниження рівня С-пептиду порівняно з плацебо, причому у 40 % пацієнтів, які отримували анти-CD3, було збережено початковий рівень С-пептиду [38]. Інші види імуномодуючої терапії містили гібрид антитіл, що складався зі злиття анти-CTLA4 з ділянкою Fc [39].

Результати нещодавніх клінічних досліджень свідчать про те, що лікувальна імуномодуюча терапія без необхідності системної імуносупресії можлива завдяки використанню антигенспецифічної стратегії як в лікуванні РС, так і при ЦД1. Привертають увагу вже існуючі в арсеналі лікарів протягом багатьох років лікарські засоби. Декілька років тому в подвійному сліпому перехресному клінічному дослідженні під назвою ReBUILD було показано ефективність клемастину fumarату для посилення ремієлінізації при РС. Дослідження включало 50 пацієнтів, які отримували 5,3 мг клемастину fumarату перорально протягом 90 днів, потім плацебо протягом 60 днів або навпаки, загальна тривалість дослідження становила 150 днів. Первинна кінцева точка ефективності була досягнута у групі пацієнтів, які отримували лікування клемастином fumarатом [51, 54].

Антигістамінні препарати ранніх поколінь легше проникають через гематоенцефалічний бар'єр, який захищає ЦНС від периферичних негативних факторів, і таким чином викликають седативний ефект. Клемастин також є зворотним агоністом рецептора H1, який зв'язується з тим самим рецептором, що й агоніст, але викликає протилежну фармакологічну відповідь, тому його використовують для лікування тяжких форм алергії [44]. Водночас показано, що клемастин пригнічує дегрануляцію тучних клітин, що може сприяти реперфузійному пошкодженню міокарда внаслідок ішемії [45] і зниженню артеріального тиску, тому слід із обережністю використовувати цей засіб у хворих на серцево-судинну патологію [46]. У хворих на неврит зорового нерва на тлі прийому клемастину протягом

трьох місяців на відміну від групи контролю не спостерігалось зниження товщини шару нервових волокон сітківки [53]. Щодо ЦД, то, використовуючи індуковану стрептозотоцином діабетичну мишачу модель, було сформовано штучний дефіцит мієліну разом із порушеним складом клітин олігодендрогліальної лінії в зоровому нерві на тлі ЦД. Відкладення нового мієліну як безперервний процес, що триває протягом дорослого віку, було зменшено під час розвитку захворювання із значним сповільненням передачі сигналу по дорослому зоровому нерву. У свою чергу, клемастин сприяє відновленню олігодендроглії та зорового нерва у мишей з ЦД [47]. Нещодавні дослідження свідчать про те, що клемастину фумарат може протистояти пошкодженню шкіри, викликаному високими рівнями глюкози, і сприяти проліферації, утворенню трубочок і міграції ендотеліальних клітин і фібробластів [48]. Це значною мірою має позитивний вплив на лікування ускладнень ЦД, зокрема синдрому діабетичної стопи.

З імунологічної точки зору регенерація також може бути необхідною при ЦД1. У цьому плані репрограмування  $\alpha$ -клітин за допомогою факторів транскрипції, гомеобоксного протеїну 1 підшлункової залози/дванадцятипалої кишки і гомолога A (MAFA) м'язово-апоневротичної фібросаркоми V-maf для вироблення інсуліну потягує дослідження. Коли  $\alpha$ -клітини людини трансдукуються такими факторами транскрипції, це дозволяє цим клітинам виробляти інсулін [52]. Тобто ключ до розблокування тривалого лікування може бути через поєднання антигенспецифічної імунотерапії з регенерацією.

Таким чином, фармакологічні властивості представника групи антагоністів гістаміну H1 клемастину та його доведені позитивні клінічні ефекти роблять цю сполуку потенційним кандидатом щодо комплексної терапії аутоімунної патології. Оскільки попередні спостереження проведено на досить невеликій вибірці пацієнтів, необхідні більш масштабні клінічні дослідження. Подібна стратегія лікування, при якій буде відсутня системна імуносупресія, також є важливою і перспективною для пацієнтів з ЦД1. Отримані результати експериментальних досліджень ефективності клемастину при ускладненнях ЦД потребують подальших клінічних досліджень для розширення показань щодо його застосування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даного матеріалу.

## Список літератури

1. Kwiatkowski A.J., Stewart J.M., Cho J.J., Avram D., Keselowsky B.G. Nano and Microparticle Emerging Strategies for Treatment of Autoimmune Diseases: Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes. *Adv. Healthc Mater.* 2020 Jun. 9(11). e2000164. doi: 10.1002/adhm.202000164. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32519501; PMID: PMC7588284.
2. Gale E.A. Type 1 diabetes in the young: The harvest of sorrow goes on. *Diabetologia.* 2005. 48. 1435-1438.
3. Mayer-Davis E.J., Lawrence J.M., Dabelea D., Divers J., Isom S., Dolan L., et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012.

*N. Engl. J. Med.* 2017 Apr 13. 376(15). 1419-1429. doi: 10.1056/NEJMoa1610187. PMID: 28402773; PMID: PMC5592722.

4. Katsarou A., Gudbjörnsdóttir S., Rawshani A., Dabelea D., Bonifacio E., Anderson B.J., et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017 Mar 30. 3. 17016. doi: 10.1038/nrdp.2017.16. PMID: 28358037.

5. Bluestone J.A., Herold K., Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010 Apr 29. 464(7293). 1293-300. doi: 10.1038/nature08933. PMID: 20432533; PMID: PMC4959889.

6. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D., Burden A.C., Morris A., Waugh N.R., et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003 Jun. 46(6). 760-5. doi: 10.1007/s00125-003-1116-6. Epub 2003 May 28. PMID: 12774166.

7. Groop P.H., Thomas M.C., Moran J.L., Wadèn J., Thorn L.M., Mäkinen V.P., et al.; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009 Jul. 58(7). 1651-8. doi: 10.2337/db08-1543. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19401416; PMID: PMC2699848.

8. Watkins R.A., Evans-Molina C., Blum J.S., DiMeglio L.A. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl. Res.* 2014 Aug. 164(2). 110-21. doi: 10.1016/j.trsl.2014.02.004. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24662515; PMID: PMC4452380.

9. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008 Oct 25. 372(9648). 1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.

10. Kobelt G., Berg J., Atherly D., Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 2006 Jun 13. 66(11). 1696-702. doi: 10.1212/01.wnl.0000218309.01322.5c. PMID: 16769943.

11. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sorensen P.S., Thompson A.J., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15. 83(3). 278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28. PMID: 24871874; PMID: PMC4117366.

12. Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* 2015 Sep 15. 15(9). 545-58. doi: 10.1038/nri3871. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26250739.

13. Nylander A., Hafler D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* 2012 Apr. 122(4). 1180-8. doi: 10.1172/JCI58649. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22466660; PMID: PMC3314452.

14. Filippi M., Bar-Or A., Piehl F., Preziosa P., Solari A., Vukusic S., et al. Multiple sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018 Nov 8. 4(1). 43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4. Erratum in: *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018 Nov 22. 4(1). 49. PMID: 30410033.

15. Codarri L., Gyölvérszi G., Tosevski V., Hesske L., Fontana A., Magnenat L., et al. ROR $\gamma$ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nat. Immunol.* 2011 Jun. 12(6). 560-7. doi: 10.1038/ni.2027. Epub 2011 Apr 24. PMID: 21516112.

16. Wingerchuk D.M., Carter J.L. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin. Proc.* 2014 Feb. 89(2). 225-40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.002. PMID: 24485135.

17. Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P. Jr, Halper J., Likosky W.H., Lublin F.D., et al.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology

- Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 22. 58(2). 169-78. doi: 10.1212/wnl.58.2.169. Erratum in: *Neurology*. 2002 Aug 13. 59(3). 480. PMID: 11805241.
18. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C., Subramanyam M., Goelz S., Natarajan A., et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2012 May 17. 366(20). 1870-80. doi: 10.1056/NEJMoa1107829. PMID: 22591293.
19. Berger J.R., Cree B.A., Greenberg B., Hemmer B., Ward B.J., Dong V.M., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*. 2018 May 15. 90(20). e1815-e1821. doi: 10.1212/WNL.0000000000005529. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29669908; PMCID: PMC5957303.
20. Kieseier B.C. The mechanism of action of interferon- $\beta$  in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011 Jun 1. 25(6). 491-502. doi: 10.2165/11591110-000000000-00000. PMID: 21649449.
21. Goodin D.S., Reder A.T., Ebers G.C., Cutter G., Kremenchutzky M., Oger J., et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology*. 2012 Apr 24. 78(17). 1315-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535cf6. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22496198; PMCID: PMC3335454.
22. Bellucci G., Albanese A., Rizzi C., Rinaldi V., Salvetti M., Ristori G. The value of Interferon  $\beta$  in multiple sclerosis and novel opportunities for its anti-viral activity: a narrative literature review. *Front. Immunol.* 2023 Jun 2. 14. 1161849. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161849. PMID: 37334371; PMCID: PMC10275407.
23. Sormani M.P., De Rossi N., Schiavetti I., Carmisciano L., Cordioli C., Moiola L., et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2021. 89. 780-9. doi: 10.1002/ana.26028.
24. Iaffaldano P., Lucisano G., Manni A., Paolicelli D., Patti F., Capobianco M., et al. Risk of getting COVID-19 in people with multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022. 9. 1141. doi: 10.1212/NXI.0000000000001141.
25. Sormani M.P., Salvetti M., Labauge P., Schiavetti I., Zephir H., Carmisciano L., et al. DMTs and covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann. Clin. Trans. Neurol.* 2021. 8(8). 1738-44. doi: 10.1002/ACN3.51408.
26. Jakimovski D., Kolb C., Ramanathan M., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B. Interferon b for multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspect Med.* 2018. 9(1). e1105. doi: 10.1101/CSHPER-SPECT.A032003.
27. Chappuis M., Rousseau C., Bajeux E., Wiertlewski S., Laplaud D., Le Page E., et al. Discontinuation of second-versus first-line disease-modifying treatment in middle-aged patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2023 Jan. 270(1). 413-422. doi: 10.1007/s00415-022-11341-2. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36121558.
28. Gasperini C., Ruggieri S. Development of oral agent in the treatment of multiple sclerosis: how the first available oral therapy, fingolimod will change therapeutic paradigm approach. *Drug Des. Devel. Ther.* 2012. 6. 175-86. doi: 10.2147/DDDT.S8927. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22888218; PMCID: PMC3414371.
29. Ferrè L., Clarelli F., Pignolet B., Mascia E., Frasca M., Santoro S., et al. Combining Clinical and Genetic Data to Predict Response to Fingolimod Treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Precision Medicine Approach. *Journal of Personalized Medicine*. 2023. 13(1). 122. <https://doi.org/10.3390/jpm13010122>.
30. Gulec B., Everest E., Gorkey O.D., Koc M., Tutuncu M., Saip S., et al. Comparison of multiple sclerosis patients with or without rebound activity after fingolimod cessation: Five-year clinical outcomes. *Eur. J. Neurol.* 2023 Sep. 30(9). 2745-2751. doi: 10.1111/ene.15913. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37300847.
31. Sriwastava S., Chaudhary D., Srivastava S., Beard K., Bai X., Wen S., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and sphingosine 1-phosphate receptor modulators used in multiple sclerosis: an updated review of literature. *J. Neurol.* 2022 Mar. 269(3). 1678-1687. doi: 10.1007/s00415-021-10910-1. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34800168.
32. Montalban X., Matthews P.M., Simpson A., Petrie J.L., Sammon C., Ramagopalan S., et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2023 Mar. 10(3). 302-311. doi: 10.1002/acn3.51732. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36728340; PMCID: PMC10014013.
33. Mulero P., Midaglia L., Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2018 May 10. 11. 1756286418773025. doi: 10.1177/1756286418773025. PMID: 29774057; PMCID: PMC5952271.
34. Feinstein A., Freeman J., Lo A.C. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol.* 2015 Feb. 14(2). 194-207. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70231-5. PMID: 25772898.
35. Hilaris O., Patel P.N., Lam S. Disease modifying agents for multiple sclerosis. *Open Neurol. J.* 2010 May 26. 4. 15-24. doi: 10.2174/1874205X01004010015. PMID: 21258574; PMCID: PMC3024587.
36. Walter M., Philotheou A., Bonnici F., Ziegler A.G., Jimenez R.; NBI-6024 Study Group. No effect of the altered peptide ligand NBI-6024 on beta-cell residual function and insulin needs in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov. 32(11). 2036-40. doi: 10.2337/dc09-0449. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690081; PMCID: PMC2768201.
37. Pescovitz M.D., Greenbaum C.J., Krause-Steinrauf H., Becker D.J., Gitelman S.E., Goland R., et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.* 2009 Nov 26. 361(22). 2143-52. doi: 10.1056/NEJMoa0904452. PMID: 19940299; PMCID: PMC6410357.
38. Sherry N., Hagopian W., Ludvigsson J., Jain S.M., Wahlen J., Ferry R.J. Jr, et al.; Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Aug 6. 378(9790). 487-97. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60931-8. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21719095; PMCID: PMC3191495.
39. Orban T., Bundy B., Becker D.J., DiMeglio L.A., Gitelman S.E., Goland R., et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jul 30. 378(9789). 412-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60886-6. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21719096; PMCID: PMC3462593.
40. The Lancet Diabetes Endocrinology. Ukraine: diabetes on the front line. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr. 10(4). 231. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00084-5. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35278354.
41. Walton C., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie R.A., et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler.* 2020 Dec. 26(14). 1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
42. Chen Y., Pei P., Yang Y., Zhang H., Zhang F. Noninvasive Early Diagnosis of Allograft Rejection by a Granzyme B Protease Responsive NIR-II Bioimaging Nanosensor. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2023 Jun 5. 62(23). e202301696. doi: 10.1002/anie.202301696. Epub 2023 May 3. PMID: 37052894.

43. Conrad N., Misra S., Verbakel J.Y., Verbeke G., Molenberghs G., Taylor P.N., et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023 Jun 3. 401(10391). 1878–1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9. Epub 2023 May 5. PMID: 37156255.
44. Zhu J., Ma R., Li G. Drug repurposing: Clemastine fumarate and neurodegeneration. *Biomed. Pharmacother*. 2023 Jan. 157. 113904. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113904. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36370521.
45. Meng S., Sun X., Juan Z., Wang M., Wang R., Sun L., et al. Clemastine Fumarate Attenuates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Through Inhibition of Mast Cell Degranulation. *Front. Pharmacol*. 2021 Aug 27. 12. 704852. doi: 10.3389/fphar.2021.704852. PMID: 34512339; PMCID: PMC8430029.
46. Yao C., Ye W., Chen M. Inhibition of Mast Cell Degranulation in Atopic Dermatitis by Celastrol through Suppressing MRGPRX2. *Dis. Markers*. 2023 Jan 18. 2023. 9049256. doi: 10.1155/2023/9049256. PMID: 36712922; PMCID: PMC9876689.
47. Wu H., Chen X., Yu B., Zhang J., Gu X., Liu W., et al. Deficient deposition of new myelin impairs adult optic nerve function in a murine model of diabetes. *Glia*. 2023 May. 71(5). 1333–1345. doi: 10.1002/glia.24341. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36661098.
48. Zuo R., Shi J., Jiang S., Chu M., Wang Q., Kong L., et al. Promotion of the genipin crosslinked chitosan-fiber hydrogel loaded with sustained release of clemastine fumarate in diabetic wound repair. *Int. J. Biol. Macromol*. 2023 Jan 31. 226. 900–914. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.022. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36502950.
49. Zareini B., Sørensen K.K., Eiken P.A., Fischer T.K., Kristensen P.L., Lendorf M.E., et al. Association of COVID-19 and Development of Type 1 Diabetes: A Danish Nationwide Register Study. *Diabetes Care*. 2023 Aug 1. 46(8). 1477–1482. doi: 10.2337/dc23-0428. PMID: 37276529.
50. Giannopoulos V., Palaiodimou L., Kitsos D., Papagiannopoulou G., Stavrogianni K., Chasiotis A., et al. The Prevalence of Diabetes Mellitus Type II (DMII) in the Multiple Sclerosis Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2023 Jul 27. 12(15). 4948. doi: 10.3390/jcm12154948. PMID: 37568348; PMCID: PMC10420178.
51. Green A.J., Gelfand J.M., Cree B.A., Bevan C., Boscardin W.J., Mei F., et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2017 Dec 2. 390(10111). 2481–2489. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32346-2. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029896.
52. Mahoney A.L.G., Nassif N.T., O'Brien B.A., Simpson A.M. Pancreatic Transdifferentiation Using  $\beta$ -Cell Transcription Factors for Type 1 Diabetes Treatment. *Cells*. 2022 Jul 8. 11(14). 2145. doi: 10.3390/cells11142145. PMID: 35883588; PMCID: PMC9315695.
53. Moghaddasi M., Nabovvati M., Koushki A., Soltansanjari M., Sardarinia M., Mohebi N., et al. Randomized control trial of evaluation of Clemastine effects on visual evoked potential, nerve fiber layer and ganglion cell layer complex in patients with optic neuritis. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2020 Jun. 193. 105741. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2020.105741. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32145678.
54. Sapko K., Jamroz-Wiśniewska A., Rejdak K. Novel Drugs in a Pipeline for Progressive Multiple Sclerosis. *J. Clin. Med*. 2022 Jun 10. 11(12). 3342. doi: 10.3390/jcm11123342. PMID: 35743410; PMCID: PMC9225445.

Отримано/Received 04.07.2023

Рецензовано/Revised 06.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2023 ■

#### Information about authors

Pavlo Kravchun, MD, Professor at the Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pavel.kravchun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7671-1077>

Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of clinical pharmacology and internal medicine, Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ip.dunaieva@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Irina Chernyavskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Endocrinologist, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinacherneavska22@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4834-3972>

S. Oleynikova, PhD, Assistant at the Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sp.oliinykova@knu.edu.ua

Oleksandr Kryvoschapka, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ov.kryvoschapka@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4151-7669>

**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.

P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, I.V. Chernyavska, S.P. Oleynikova, O.V. Kryvoschapka  
Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

### Emerging strategies for treating autoimmune disorders in patients with type 1 diabetes and multiple sclerosis

**Abstract.** In the world as a whole and in Ukraine in particular, the incidence of autoimmune pathologies continues to grow steadily. There is an increase in the number of type 1 diabetes mellitus (T1DM) and multiple sclerosis (MS) cases in the population. Both diseases have an autoimmune nature and several common features in terms of onset, diagnosis, lack of effective treatment and development of complications that are potentially life-threatening. In addition, both diseases have genetic risk factors associated with human leukocyte antigen. There are also other genetic risk factors, such as T-cell alleles of interleukin-2 and protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 in MS and T1DM, respectively. The environment also plays a significant role in the development of both diseases, with smoking and exposure to viruses increasing the risk of MS and T1DM. To date, the proposed methods of therapy for both diseases are not completely effective, and some of them even have

serious side effects. The authors consider the possibility of using clemastine fumarate as a histamine H1 antagonist in the management of T1DM and MS. This histamine H1 antagonist penetrates the blood-brain barrier more easily and thus leads to a sedative effect. The efficacy of clemastine fumarate to enhance remyelination in MS was recently demonstrated in a double-blind crossover clinical trial. In addition, this compound was effective in the treatment of T1DM and its complications in a number of experimental studies. The currently available data allow us to recommend clemastine fumarate as the drug of choice in the comprehensive management of patients with MS. Attention is focused on the need for clinical studies to prove the effectiveness of clemastine fumarate in the treatment of patients with T1DM.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus; multiple sclerosis; autoimmune disorders; histamine H1 antagonists



## Рідкісний випадок медулярної карциноми

**Резюме.** На частку медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ) припадає 5–10 % від усіх випадків раку щитоподібної залози. Більшість випадків (75 %) мають спорадичний характер, однак частка пацієнтів з МРЩЗ і синдромом сімейної схильності є найвищою серед хворих з будь-яким синдромом спадкового раку (близько 25 %), і цю можливість слід ураховувати при оцінці пацієнта з МРЩЗ. До сімейних синдромів належать множинна ендокринна неоплазія (МЕН) 2А, МЕН 2В і сімейний не-МЕН МРЩЗ (сімейний МРЩЗ). Сімейні синдроми МРЩЗ трапляються приблизно в одному випадку на 30 тис. населення. Знижена пенетрантність і клінічна мінливість є загальноновизнаними особливостями багатьох моногенних розладів, зокрема фенотипів, пов'язаних з RET-протоонкогеном. Вони потребують індивідуальної оцінки патогенних ефектів і клінічного значення будь-якої ідентифікованої нової послідовності RET-варіанта як передумови індивідуального генетичного консультування і планування медичного спостереження і лікування. Висвітлено діагностичні критерії захворювання, розглянуто молекулярно-генетичні аспекти, визначено тактику лікування і подальшого спостереження. У статті описаний клінічний випадок рідкісного варіанта МРЩЗ. Розглядається лікування даної патології з проведенням радикальної екстрафасціальної тиреоїдектомії. З огляду на неефективність радіоїод- і хіміотерапії основним завданням у лікуванні МРЩЗ є рання діагностика, радикальне хірургічне втручання, активний моніторинг з метою раннього виявлення рецидиву хвороби. При плануванні профілактичної тиреоїдектомії рекомендовано орієнтуватися на стратифікацію рівня мутацій гена RET і терміни проведення профілактичної тиреоїдектомії, запропоновані Американською тиреоїдною асоціацією. Упровадження в клінічну практику молекулярно-генетичного дослідження з метою діагностики МРЩЗ дає змогу об'єктивізувати генетичну лінію захворювання в біологічній родині. Своєчасно встановлений діагноз МРЩЗ дає змогу призначити адекватне лікування на етапі доклінічних проявів захворювання, що може значно поліпшити якість і тривалість життя.

**Ключові слова:** медулярна карцинома; кальцитонін; щитоподібна залоза; RET-протоонкоген

### Вступ

Медулярна карцинома щитоподібної залози (МКЩЗ) — це рідкісна злоякісна пухлина нейроендокринного походження, що виникає з С-клітин щитоподібної залози. Належить до специфічного варіанта тиреоїдної онкології і становить близько 5–10 % усіх випадків раку щитоподібної залози. Оскільки С-клітини продукують кальцитонін, підвищений рівень цього пептиду вважається чутливим онкомаркером для діагностики пухлини [1].

МРЩЗ був уперше описаний у літературі як «злоякісний зоб з амліоїдом» у 1906 році [2]. У 1959 році захворювання було описане з гістологічної точки зору [3]. У 1968 р. англійський гістолог Е. Пірс запропонував концепцію існування в організмі APUD-системи — осо-

бливої високоорганізованої дифузної системи клітин, специфічною функцією якої є продукція біогенних амінів і пептидних гормонів. Будь-який тип клітин, що входить в APUD-систему, може стати джерелом розвитку пухлини [4]. Причини виникнення пухлин, що походять із клітин APUD-системи і мають гормональну активність, до сьогодні ще не з'ясовані [5].

Розрізняють спорадичну і спадкову форми МРЩЗ. Спорадична становить 70–80 % випадків МРЩЗ, спадкова — 20–30 % [6]. Ці форми суттєво розрізняються за особливостями походження, клінічними проявами тощо [7]. Співвідношення чоловіків і жінок при спорадичному виникненні пухлини становить 1 : 1,4; у генетично зумовлених випадках — 1 : 1 [8].

Спорадична форма МРЩЗ розвивається у хворих 40–60 років і характеризується однофокусним ураженням ЩЗ [9]. У третини пацієнтів відмічається стійка діарея, що викликана підсиленою секрецією і роботою шлунково-кишкового тракту внаслідок дії гормону, що виділяє МРЩЗ [10].

Спадкова форма (множинна ендокринна неоплазія 2-го типу, МЕН 2) уражає приблизно 1 з 30 000 осіб до 30 років [11] і представлена трьома клінічними варіантами: сімейним МРЩЗ і МРЩЗ у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій — МЕН 2А (синдром Сіппла) і МЕН 2В [12].

## Опис клінічного випадку

Пацієнт А., 36 років, у лютому 2023 р. звернувся по медичну допомогу на кафедру ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. З анамнезу відомо, що хворіє близько трьох місяців, коли стали турбувати задишка, втрата маси тіла, виражена загальна слабкість і осиплість голосу.

Результати гормональних досліджень: тиреотропний гормон — 1,93 мкМО/мл (норма 0,27–4,2 мкМО/мл), вільний тироксин — 1,14 нг/дл (норма 0,93–1,7 нг/дл); антитіла до тиреоїдної пероксидази — 7,20 МО/мл (норма < 34 МО/мл); кальцитонін — 31,8 пг/мл (норма 2,0–18,2 пг/мл), тиреоглобулін — 1,56 нг/мл (норма 3,5–77,0 нг/мл), іонізований кальцій — 1,28 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л), паратгормон — 55,5 пг/мл (норма 15–65 пг/мл). Ультразвукове дослідження щитоподібної залози: у правій частці в середній третині виявлено вузол зниженої ехогенності розміром 7 × 6 мм із центральним кальцинатом до 4 мм з підсиленням кровопостачання по периферії та в центрі вузла, у лівій частці виявлено тканинний вузол розміром 5 × 3 мм без ознак кровопостачання. За результатами комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження черевної порожнини віддалених метастазів не виявлено. За інструментально-лабораторними змінами встановлено попередній діагноз: нетоксичний багатовузловий зоб І ст. Підозра на злоякісний процес щитоподібної залози (медулярний процес?).

За результатами цитологічного аналізу препаратів тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії вузла правої частки визначено підозру на МРЩЗ. У цитологічних мазках гіперцелюлярного аспірату виявлено велику кількість клітин фолікулярного епітелію з ознаками поліморфізму й атипії. Клас 3 за Bethesda Thyroid Classification 2017.

Після проведення клінічного обстеження згідно з міжнародними настановами [13] хворому проведено хірургічне втручання — екстрафасціальну тиреоїдектомію з білатеральною та центральною лімфодисекцією ший. Результат інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження: вузол діаметром 5 мм розташований у межах тканин щитоподібної залози, за будовою — медулярний рак з амілоїдозом строми і зонами кальцинозу в пухлині. За межами пухлини в тканині щитоподібної залози помірно виражений дифузний склероз. Результат патогістологічного дослідження: медулярний рак, дрібноклітинний варіант з амілоїдозом строми. Післяопераційний період перебігав без ускладнень.

Рівень кальцитоніну після операції < 2 пг/мл (норма 2,0–18,2 пг/мл). Хворому в подальшому було призначено замісну гормональну терапію та рекомендовано дослідження рівня кальцитоніну в динаміці, результати якого дадуть можливість визначити тактику подальшого лікування. У задовільному стані пацієнта виписано з хірургічного відділення з рекомендацією скринінгу біологічної родини на предмет МРЩЗ.

На сьогодні розроблений алгоритм діагностики МРЩЗ, молекулярно-генетичні методи якого дозволяють не тільки встановити характер мутаційних змін і підтвердити діагноз, але й, зважаючи на спадковий характер МРЩЗ, простежити можливу трансмісію мутацій у сім'ї хворого і вчасно виконати тиреоїдектомію як превентивний захід. Цьому обстеженню підлягають усі хворі на МРЩЗ, оскільки в 4–10 % пацієнтів, навіть з негативним сімейним анамнезом, можна виявити RET-мутацію [14].

Усі пацієнти зі встановленим діагнозом медулярного раку щитоподібної залози потребують проведення генетичного тестування. Генетичне тестування є частиною лікувального стандарту і проводиться не в науково-дослідницьких цілях. При виявленні в пацієнта спадкової форми медулярної карциноми слід провести генетичне обстеження його прямих родичів з метою виявлення в них можливих генетичних факторів, пов'язаних з розвитком медулярного раку щитоподібної залози. Тестування сфокусоване на RET-протоонкогені. У разі виявлення характерних генетичних мутацій у родичів пацієнта (включно з дітьми й немовлятами) їм рекомендується профілактичне видалення щитоподібної залози, щоб не дати раку можливості розвинути у даної особи. У майже 100 % пацієнтів, у яких виявлено мутацію RET-протоонкогена, з часом розвивається медулярний рак щитоподібної залози [15–17].

## Висновки

Дослідження останнього десятиріччя [16, 17] довели, що скринінг МРЩЗ шляхом визначення рівня базального кальцитоніну в крові всіх хворих з вузловими утвореннями в щитоподібній залозі є надійним інструментом пошуку цієї досить рідкісної форми злоякісної пухлини з парафолікулярного тиреоїдного епітелію. За даними Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ)/Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) [16], оцінка рівня кальцитоніну повинна виконуватись у всіх пацієнтів з тиреоїдними вузлами.

З огляду на неефективність радіоїод- і хіміотерапії основним методом лікування МРЩЗ є радикальне хірургічне втручання з максимально можливим видаленням регіонарних лімфатичних вузлів ший і всієї тканини ЩЗ і забезпечення максимально можливого підвищення якості життя з подальшим активним моніторингом з метою раннього виявлення рецидиву хвороби. Своєчасно встановлений діагноз МРЩЗ дасть змогу надати адекватне лікування на етапі доклінічних проявів захворювання, що може значно поліпшити якість і тривалість життя.

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

## Список літератури

1. Censi S., Manso J., Mian C. Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. *Eur. J. Endocrinol.* 2023 Jan 10. 188(1). lvac009. doi: 10.1093/ejendo/lvac009. PMID: 36651167.
2. Verbeek H.H.G., B de Groot J.W., Sluiter J.W. et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Systematic Review Diagnostic Version published: 2020.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010159.pub2>.
3. Tiedje V., Ting S., Dralle H., Schmid K.W., Fuhrer D. Medullary thyroid carcinoma. *Internist (Berl.)*. 2015. 56. 1019-31. (in German).
4. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015. 25. 567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
5. Filetti S., Durante C., Hartl D., Leboulleux S., Locati L.D., Newbold K., Papotti M.G., Berruti A.; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019 Dec 1. 30(12). 1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
6. Viola D., Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2019 Mar. 48(1). 285-301. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.006. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30717909.
7. Raue F., Frank-Raue K. Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2015. 204. 207-25. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5\_10. PMID: 26494391.
8. Qi X.P., Lin G.B., Chen B., Li F., Cao Z.L., Zheng W.H., Zhao J.Q. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B Associated Mixed Medullary and Follicular Thyroid Carcinoma in A Chinese Patient with RET M918T Germline Mutation. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2021. 21(3). 554-560. doi: 10.2174/1871530320666200713092633. PMID: 32660411.
9. Fugazzola L. Medullary thyroid cancer — An update. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023 Jan. 37(1). 101655. doi: 10.1016/j.beem.2022.101655. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35422397.
10. Thomas C.M., Asa S.L., Ezzat S., Sawka A.M., Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma—review of current guidelines. *Curr. Oncol.* 2019 Oct. 26(5). 338-344. doi: 10.3747/co.26.5539. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31708652; PMCID: PMC6821118.
11. Woliński K., Kaznowski J., Klimowicz A., Maciejewski A., Łapińska-Cwojdzńska D., Gurgul E. et al. Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer — comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol. Pol.* 2017. 68(4). 434-437. doi: 10.5603/EP.a2017.0038. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28585679.
12. Trimboli P., Mian C., Piccardo A., Treglia G. Diagnostic tests for medullary thyroid carcinoma: an umbrella review. *Endocrine.* 2023 Aug. 81(2). 183-193. doi: 10.1007/s12020-023-03326-6. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36877452; PMCID: PMC10293444.
13. Trimboli P., Guidobaldi L., Bongiovanni M., Crescenzi A., Alevizaki M., Giovanella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn. Cytopathol.* 2016 Jan. 44(1). 45-51. doi: 10.1002/dc.23375. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26481456.
14. Leimbach R.D., Hoang T.D., Shakir M.K.M. Diagnostic Challenges of Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology.* 2021. 99(7). 422-432. doi: 10.1159/000515373. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33878761.
15. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer.* 2000 Mar 1. 88(5). 1139-48. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cnrc26>3.0.co;2-z. PMID: 10699905.
16. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G., Owzar K., Debenetti M.K., Wells S.A. Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.* 2005 Sep 15. 353(11). 1105-13. doi: 10.1056/NEJMoa043999. PMID: 16162881.
17. Palamarchuk V.O., Voytenko V.V., Shapoval N.O., Ogryzko T.V. A clinical case of a familial form of medullary thyroid cancer. *Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2021. 1(73). 76-81. doi: 10.30978/CEES-2021-1-76 (in Ukrainian).

Отримано/Received 07.06.2023

Рецензовано/Revised 31.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2023 ■

### Information about authors

Lishchuk Orysia, MD, PhD, As. Prof., Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Lviv, Ukraine; e-mail: orusja55@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6858-4696>  
 Suslyk Halyna, MD, PhD, As. Prof., Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Lviv, Ukraine; e-mail: rinylogala@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1038-8075>  
 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>

**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.

O.Z. Lishchuk, H.I. Suslyk, A.M. Urbanovych  
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### A rare case of medullary carcinoma

**Abstract.** Medullary thyroid cancer (MTC) accounts for 5–10 % of all thyroid cancers. Most cases (75 %) are sporadic, but the proportion of patients with MTC and a familial predisposition syndrome is the highest among those with any hereditary cancer syndrome (about 25 %), and this possibility should be considered when examining a patient with MTC. Familial syndromes include multiple endocrine neoplasia (MEN) 2A, MEN 2B, and non-MEN familial MTC (familial MTC). Familial MTC syndromes occur in approximately one case per 30,000 of the population. Reduced penetrance and clinical variability are well-established features of many monogenic disorders, particularly phenotypes associated with the RET proto-oncogene. They require an individual assessment of the pathogenic effects and clinical significance of any identified new sequence of the RET variant as prerequisites for individual genetic counseling and planning of medical monitoring and treatment. Diagnostic criteria for the disease have been outlined, molecular and genetic aspects have been discussed, and the determination of treatment and further observa-

tion has been addressed. The article describes a clinical case of a rare variant of MTC. Treatment of this pathology with radical extrafascial thyroidectomy is under consideration. Given the ineffectiveness of radioiodine and chemotherapy, the main task in the treatment of MTC is early diagnosis, radical surgical intervention, and active monitoring aimed at early detection of disease recurrence. When planning prophylactic thyroidectomy, it is recommended to focus on the stratification of the level of RET gene mutations and the timing of prophylactic thyroidectomy proposed by the American Thyroid Association. The introduction of molecular genetic research into clinical practice for the purpose of diagnosing MTC allows for the objective assessment of the genetic lineage of the disease within a biological family. A timely diagnosis of MTC makes it possible to prescribe an adequate treatment at the stage of preclinical manifestations of the disease, which can significantly increase the quality and duration of life.

**Keywords:** medullary carcinoma; calcitonin; thyroid gland; RET proto-oncogene

УДК 616.45-006.55:615.252:615.357

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1318>Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Ткаченко М.В.,  
Кир'ян О.А., Кітура Є.М., Іваницький І.В.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

## Проблема своєчасного діагнозу первинного гіперальдостеронізму. Клінічний випадок

**Резюме.** Наведено клінічний випадок запізненого діагнозу первинного гіперальдостеронізму (ПГА) внаслідок альдостеронпродукуючої аденоми (АПА). Підозра на ПГА виникає у випадку стійкого поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з гіпокаліємією різного ступеня вираженості, специфічним нейроім'язовим синдромом, а також не властивих для банальної АГ високого ризику кардіоміопатії, серцевої недостатності, погіршення функції нирок. Імовірність ПГА підвищує факт незадовільного контролю артеріального тиску стандартною комбінацією засобів фармакотерапії, неочікуваний позитивний ефект антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, АГ у молодих, а також сімейний анамнез ранньої АГ або інсульту у молодому віці, пароксизмальний перебіг власне АГ. Тривалий час захворювання нашої пацієнтки розцінювали як банальну гіпертонічну хворобу, хоча діагностична гіпотеза ПГА повинна була з'явитися одразу після початку домінування у клінічній картині тяжкого нейроім'язового синдрому, швидкого прогресування кардіоміопатії та клінічно значущої серцевої недостатності. 44-річна пацієнтка опинилася у полі зору фахівців-ревматологів з підозрою на запальну міопатію через часті епізоди м'язової слабкості, походження якої залишалося нез'ясованим. Ключові скарги на пароксизмальну виражену генералізовану м'язову слабкість, особливо кінцівок, оніміння і парестезії у кінцівках, судоми м'язів гомілок на фоні АГ було сприйнято як специфічний для ПГА нейроім'язовий синдром. Гіпотеза ПГА підкріплювалася наявністю кардіоміопатії, серцевої недостатності, клінічно значущої гіпокаліємії та підвищеного рівня альдостерону. Комп'ютерна томографія заочеревинного простору підтвердила наявність аденоми наднирника. На жаль, із запізненням, через 13 років існування АГ, було констатовано діагноз ПГА на фоні АПА. Запропонована консультація хірурга-ендокринолога, а також еплеренон 50 мг на добу у поєднанні із леркандипіном 20 мг на добу. Вже через 6 тижнів фармакотерапії отримано позитивний терапевтичний ефект щодо контролю АГ, серцевої недостатності та вираженості нейроім'язового синдрому. Диференціальна діагностика вторинної ендокринної АГ може бути успішною лише за умови володіння навичками раннього клінічного розпізнавання патології ендокринної системи, навіть при субклінічному перебігу хвороби. Констатація ПГА дозволяє пропонувати пацієнту радикальне хірургічне лікування, а також обрати оптимальні підходи до фармакотерапії.

**Ключові слова:** первинний гіперальдостеронізм; альдостеронпродукуюча аденома; гіпокаліємія; вторинна артеріальна гіпертензія; гіперальдостеронізм

### Вступ

Первинний гіперальдостеронізм (ПГА) переважно обумовлений гіперплазією або аденомою надниркових залоз, іноді спадковістю. Хоча підвищення рівня альдостерону при цьому і не залежить від активації ренін-ангіотензинової системи (РАС), тим не менш, практично завжди формується норморенінова гіпокаліємічна артеріальна гіпертензія (АГ) [1]. Вважається, що під маскою

гіпертонічної хвороби у 10 % пацієнтів відбувається перебіг вторинної, обумовленої гіперальдостеронізмом АГ, яка є практично єдиним постійним синдромом [2]. Підвищення артеріального тиску (АТ) зумовлене затримкою натрію, збільшенням об'єму рідини та підвищенням системного судинного периферичного опору. При цьому перебіг власне АГ на фоні ПГА щодо скарг або ускладнень практично не має специфічності. Але у дов-

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

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

Для кореспонденції: Волченко Григорій Вілійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: [hryhorij.volchenko@gmail.com](mailto:hryhorij.volchenko@gmail.com); тел. +380 (50) 583 12 67

For correspondence: Hryhorij Volchenko, MD, PhD, associate professor of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: [hryhorij.volchenko@gmail.com](mailto:hryhorij.volchenko@gmail.com), tel. +380 (50) 583 12 67

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

гостроковій перспективі відзначено підвищений ризик смерті від серцево-судинних причин (інфаркту міокарда, інсульту, фібриляції передсердь). Дослідження показали, що до початку терапії антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів або адреналектомії пацієнти з ПГА мають значно вищий ризик ускладнень порівняно з пацієнтами з есенціальною гіпертензією незалежно від рівня АТ [3].

Підозра на ПГА виникає у випадку стійкого поєднання АГ із зумовленим гіпокаліємією різного ступеня вираженості специфічним нейро-м'язовим синдромом (оніміння, слабкість у м'язах кінцівок, втомлюваність, судоми, парестезії), а також не властивим для банальної АГ високим ризиком швидкого погіршення ниркової функції та розвитку хронічної хвороби нирок [4]. Окрім того, імовірність ПГА підвищує незадовільний контроль АТ стандартною комбінацією засобів фармакотерапії, неочікуваний позитивний терапевтичний ефект антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, АГ у молодих, а також сімейний анамнез ранньої АГ або інсульту у молодому віці, пароксизмальний перебіг АГ [5].

Лабораторне підтвердження ПГА базується на визначенні рівня альдостерону, реніну та калію в плазмі. Рівень реніну зазвичай буде низьким, а вміст альдостерону високим [6]. Для констатації діагнозу ПГА рекомендують визначати альдостерон-ренінове співвідношення. Концентрація альдостерону і її співвідношення з активністю реніну в плазмі крові є підтверджувальним тестом на ПГА [7]. Проведення комп'ютерної томографії (КТ) заочеревинного простору необхідне усім пацієнтам із підозрою на ПГА з метою виявлення аденоми, а також для диференціальної діагностики аденоми з двобічною гіперплазією надниркових залоз.

Виконання адреналектомії забезпечує радикальне поліпшення клінічної симптоматики [8, 9]. При неможливості оперативного втручання або у випадку двобічної гіперплазії кори наднирників основою фармакотерапії залишаються антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон) [5, 10].

## Клінічний випадок

У листопаді 2022 року до Полтавського обласного лікувально-діагностичного ревматологічного центру госпіталізована пацієнтка К., 44 роки, з підозрою на генералізовану запальну міопатію через часті епізоди м'язової слабкості, походження якої залишалось нез'ясованим, незважаючи на численні консультації фахівців і ретельне лабораторно-інструментальне обстеження на догоспітальному етапі.

Скарги на головний біль, спрагу, сухість у роті, часті епізоди серцебиття, а також тривалого болю у лівій половині грудної клітки, втомлюваність, виражену м'язову слабкість, особливо кінцівок, оніміння і відчуття поколювання у кінцівках, судоми гомілок, часте сечовипускання вночі, підвищення АТ до 220/140 мм рт.ст., незадовільний ефект комбінованої антигіпертензивної терапії, низьку толерантність до фізичного навантаження, набряк гомілок.

В анамнезі систолодіастолічна артеріальна гіпертензія з 30 років. Терапевтичний ефект тiazидних діуретиків, інгібіторів АПФ, сартанів, бета-адреноблокаторів,

антагоністів кальцію у різних комбінаціях оцінює як помірний. Діастолічний АТ за весь час хвороби не менше за 106–116 мм рт.ст., без суттєвих коливань протягом доби. Відносно швидко до АГ приєднались серцебиття, набряк гомілок увечері, задуха при незначному навантаженні. Останні 3 роки на фоні класичних скарг, пов'язаних із АГ, головною скаргою є тривалі, по декілька годин, незалежно від рівня АТ, пароксизми генералізованої м'язової слабкості, що супроводжуються нудотою, головокружінням, запамороченням. Останнім часом практично постійно турбують судоми гомілок, оніміння та парестезії у кінцівках. З приводу неврологічної симптоматики неодноразово зверталася до спеціалістів-неврологів, але без суттєвої конструктивної допомоги.

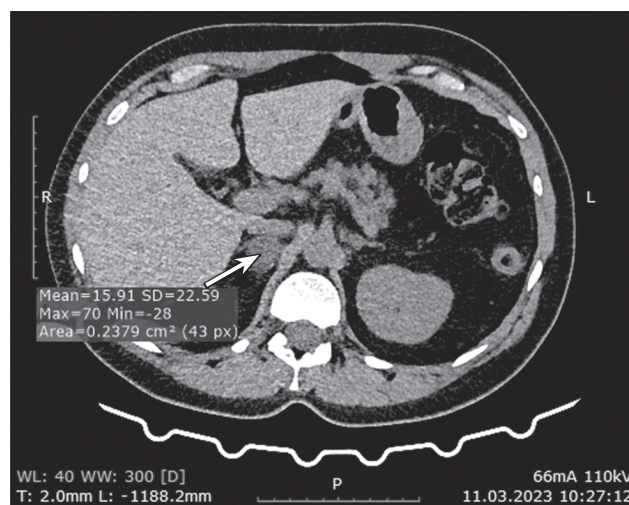
Відхилення від норми при фізикальному обстеженні: шкіра бліда, пастозність гомілок, помірний акроціаноз, зниження тону скелетних м'язів, пульс 102 за 1 хв, напружений, АТ 162/108 мм рт.ст., ліва межа серця по передній аксиллярній лінії, I тон послаблений, систолічний шум з максимумом на верхівці.

Клінічний аналіз крові: WBC  $7,9 \times 10^9$ /л, RBC  $4,64 \times 10^{12}$ /л, HGB 117 г/л, HCT 0,341, MCV 74 фл, MCH 25,2 pg, PLT  $291 \times 10^9$ /л, анізоцитоз, лейкоцитарна формула, а також розподіл лейкоцитів за абсолютним значенням без відхилень, ШОЕ 33 мм/год.

Аналіз сечі загальний: світло-жовта, прозора, питома вага 1012, реакція лужна, білок 0,035 г/л, глюкоза — не виявлено, еритроцити — 0–2, лейкоцити — 2–4 у полі зору, епітелій плоский багато, циліндрів немає, солі — нейтральний фосфорнокислий вапняк.

Глюкоза крові 3,8 ммоль/л, АлАТ 23,4 Од/л, АсАТ 24,8 Од/л, білок загальний 74,5 г/л, білірубін загальний 6,6 мкмоль/л, креатинін 94 мкмоль/л, сечовина 9,2 ммоль/л, С-реактивний білок 16 мг/л, калій 1,93 ммоль/л, натрій 143,9 ммоль/л, кальцій 1,07 ммоль/л, альдостерон 678 пг/мл (норма 37–432), ренін лежачи 20,1 нг/дл (норма 4,46–31,9), альдостерон-ренінове співвідношення 1,13 (норма до 7,7).

ЕКГ: синусовий ритм, ЧСС 78 за 1 хв, АВ-блокада I ст., гіпертрофія лівих відділів серця, ознаки гіпокаліємії.



**Рисунок 1.** КТ заочеревинного простору. Стрілкою позначено новоутворення правої надниркової залози із чітким та рівним контуром

Ехокардіоскопія: гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція I ст., збільшене ліве передсердя, недостатність мітрального клапана I ст., ущільнення аорти.

КТ заочеревинного простору (рис. 1): у медіальній ніжці правої надниркової залози виявлене додаткове, овальної форми неоднорідне гіподенсивне (містить елементи жирової тканини –20 HU) утворення розмірами до 27 × 20 × 30 мм, з достатньо чіткими та рівними контурами. Висновок: аденома надниркової залози.

На підставі домінування в клінічній картині тяжкої артеріальної гіпертензії у поєднанні із нейроім'язовим синдромом, гіпокаліємією, гіперальдостеронемією, а також візуалізованої аденоми надниркової залози було сформульовано клінічний діагноз: *первинний гіперальдостеронізм, альдостерома правої надниркової залози, вторинна артеріальна гіпертензія, III ст., 3-й ступінь, альдостероніндукована кардіоміопатія, СН ІІА із збереженою ФВ ЛШ, NYHA III, стадія С. Ризик III (високий).*

Пацієнтці була запропонована консультація хірурга-ендокринолога, а також еплеренон 50 мг на добу у поєднанні із лерканідипіном 20 мг на добу. Під час візиту через 6 тижнів після виписки пацієнтка була на етапі очікування сприятливої можливості для оперативного лікування. Завдяки фармакотерапії відмічає значне поліпшення загального стану, мінімізацію проявів нейроім'язового синдрому, а також симптомів серцевої недостатності. Контроль рівня АТ також можна вважати задовільним.

У нашому випадку ми спостерігали альдостеронпродукуючу аденому (АПА), яка вважається найчастішою причиною ПГА. Частота АПА серед всіх випадків ПГА, за різними даними, наближається до 30 % [10]. Хоча рівень реніну у плазмі був у референтних межах, достеменно визначити ступінь чутливості до ангіотензину II було складно. Вирішення цього питання дозволяє обґрунтувати доцільність лікування препаратами, які безпосередньо впливають на активність РАС. З огляду на попередні анамнестичні дані щодо чутливості до лікування, ми припустили високу імовірність ангіотензин-II-нечутливого варіанта АПА, з автономною, незалежною від впливу РАС гіперсекрецією альдостерону. Тому на початковому етапі після констатації діагнозу від призначення інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину вирішено утриматись.

Оптимальним методом, що демонструє високу чутливість і специфічність візуалізації надниркових залоз, є КТ [11]. Більшість аденом локалізується лише в одному наднирнику, і аденома має вигляд одиничного вузлового утворення однорідної інтенсивності з чітким контуром. Так було і у нашому випадку. Достатньо великий розмір аденоми (більше за 10 мм) дозволив уникнути труднощів при інтерпретації результатів КТ [12]. Відомо, що особливості топографічної анатомії надниркових залоз та їхні невеликі розміри створюють об'єктивні складнощі для спеціаліста ультразвукової діагностики, хоча при достатній кваліфікації чутливість УЗД для новоутворень наднирників більше за 1 см може бути високою [13]. Можливо, що негативні результати декількох УЗД на догоспітальному етапі зумовлені тим, що спеціаліст не був зорієнтований на цілеспрямований пошук патології наднирників.

Одночасно із неспецифічними змінами органів-мішеней, характерними для будь-якої АГ, надлишок мінералокортикоїдів спричиняє пряме пошкодження міокарда, судин та нирок. У хворих на ПГА існує високий ризик розвитку специфічного ускладнення альдостероніндукованої гіпертрофії міокарда [14]. Саме таким поєднанням, на наш погляд, пояснюється швидкий розвиток у пацієнтки клінічно маніфестованої хронічної серцевої недостатності із домінуванням діастолічної дисфункції, а також вираженість структурно-функціональної перебудови міокарда.

Завдяки тому, що в протоколи низки досліджень, присвячених ПГА, включали інтраопераційну біопсію нирки [15, 16], на сьогодні досить добре відомі зміни в нирках при ПГА. Більшість авторів відзначають наявність неспецифічних змін, характерних для АГ (артеріолосклеротичний нефросклероз) [17]. Описують специфічні для ПГА зміни — «гіпокаліємічну нирку» (пошкодження епітелію канальців нирки внаслідок гіпокаліємії та метаболічного алкалозу, що призводить до запалення з імунним компонентом і склерозом інтерстицію) [4]. Треба зазначити, що ураження нирок при ПГА, а по суті, розвиток вторинної нефрогенної АГ розглядається як одна з причин збереження АГ після видалення АПА.

Надлишок альдостерону значною мірою погіршує мікроциркуляцію через запалення, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, фіброз та ремоделювання судинної стінки [18]. Така несприятлива комбінація патології на фоні існування АГ сприяє виникненню і прогресуванню ішемічної хвороби серця, гіпертрофії лівого шлуночка, серцевої недостатності, фібриляції передсердь, збільшенню товщини інтима-медіа сонних артерій, підвищенню ризиків ускладнень порівняно із пацієнтами з первинною АГ [19, 20].

## Висновки

Наведений клінічний випадок висвітлює проблему запізненого діагнозу ПГА. Більше ніж 10 років перебіг захворювання розцінювали як банальну гіпертонічну хворобу, хоча пацієнтка постійно перебувала під наглядом фахівців. Очевидно, що підозра на ПГА повинна була з'явитися одразу після початку домінування у клінічній картині тяжкого нейроім'язового синдрому, швидкого прогресування кардіоміопатії та клінічно значущої серцевої недостатності. Сучасних можливостей лабораторної діагностики було цілком достатньо для підтвердження гіпотези про наявність ПГА, який було остаточно верифіковано завдяки КТ. Відокремлення вторинної ендокринної АГ від есенціальної може бути успішним лише за умови володіння навичками раннього клінічного розпізнання патології ендокринної системи, навіть при субклінічному перебігу хвороби. Констатація ПГА дозволяє пропонувати пацієнту радикальне хірургічне лікування, а також обрати оптимальні підходи до фармакотерапії.

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

**Інформація про фінансування.** Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворю-

ваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № 0118U004461.

**Інформація про внесок кожного автора.** *Ждан В.М.* — автор ідеї статті, загальне керівництво; *Волченко Г.В.* — консультація пацієнта, систематизація клінічного матеріалу, робота з текстом; *Бабаніна М.Ю., Кир'ян О.А.* — огляд сучасної літератури, робота з текстом; *Ткаченко М.В.* — переклад, підготовка ілюстративного матеріалу, робота з текстом; *Кітура Є.М.* — рецензування, робота з текстом; *Іваницький І.В.* — робота з текстом.

## Список літератури

- Scholl U.I. *Hyperaldosteronism. Internist (Berl).* 2021 Mar. 62(3). 245-251. doi: 10.1007/s00108-021-00972-8.
- Mitchell B.D., Whitlatch H.B. *Decoding hypertension through primary aldosteronism. Circulation.* 2023 Apr 4. 147(14). 1110-1111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064028.
- Otsuka H., Abe M., Kobayashi H. *The effect of aldosterone on cardiorenal and metabolic systems. Int. J. Mol. Sci.* 2023 Mar 11. 24(6). 5370. doi: 10.3390/ijms24065370.
- Wu V.C., Chan C.K., Chueh J.S., et al. *Markers of kidney tubular function deteriorate while those of kidney tubule health improve in primary aldosteronism after targeted treatments. J. Am. Heart Assoc.* 2023 Feb 21. 12(4). e028146.
- Araujo-Castro M. *Treatment of primary hyperaldosteronism. Med. Clin. (Barc).* 2020 Oct 9. 155(7). 302-308. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.029.
- Lee F.T., Elaraj D. *Evaluation and management of primary hyperaldosteronism. Surg. Clin. North Am.* 2019 Aug. 99(4). 731-745. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.010.
- Beger C., Karg T., Hinrichs J.B., et al. *RAS-challenge as a first-look test for detection of primary aldosteronism in patients with treatment-resistant hypertension. Blood Press.* 2023 Dec. 32(1). 2179340. doi: 10.1080/08037051.2023.2179340.
- Onohara T., Takagi T., Yoshida K., et al. *Assessment of postoperative renal function after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. Int. J. Urol.* 2019 Feb. 26(2). 229-233. doi: 10.1111/iju.13844.
- Nezu K., Kawasaki Y., Morimoto R., et al. *Impact of adrenalectomy on diastolic cardiac dysfunction in patients with primary aldosteronism. J. Exp. Med.* 2023 Feb 21. 259(3). 229-236. doi: 10.1620/tjem.2022.J117.
- Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., et al. *The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 May. 101(5). 1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
- Chen S., Liu H., Luo P., Yu Y. *Computed tomography combined with confirmatory tests for the diagnosis of aldosterone-producing adenoma. Endocr. J.* 2021 Mar 28. 68(3). 299-306. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0395.
- Crimi F., Quaia E., Cabrelle G., et al. *Diagnostic Accuracy of CT Texture Analysis in Adrenal Masses: A Systematic Review. Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jan 7. 23(2). 637. doi: 10.3390/ijms23020637.
- Shidlovskiy V.O., Shidlovskiy O.V., Sheremet M., et al. *Ultrasound laboratory diagnostics of primary hyperaldosteronism and its peculiarities (Literature review). J. Med. Life.* 2019 Jul-Sep. 12(3). 215-220. doi: 10.25122/jml-2019-0073.
- Tsai C.H., Pan C.T., Chang Y.Y., et al. *Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism. J. Hum. Hypertens.* 2021 Feb. 35(2). 131-147. doi: 10.1038/s41371-020-00426-y.
- Kramers B.J., Kramers C., Lenders J.W., Deinum J. *Effects of treating primary aldosteronism on renal function. J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2017 Mar. 19(3). 290-295. doi: 10.1111/jch.12914.
- Monticone S., Sconfienza E., D'Ascenzo F., et al. *Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. J. Hypertens.* 2020 Jan. 38(1). 3-12. doi: 10.1097/HJH.0000000000002216.
- Luther J.M., Luo P., Wang Z., et al. *Aldosterone deficiency and mineralocorticoid receptor antagonism prevent angiotensin II-induced cardiac, renal, and vascular injury. Kidney Int.* 2012 Sep. 82(6). 643-51. doi: 10.1038/ki.2012.170.
- Chekalina N.I., Shut S.V., Trybrat T.A., et al. *Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. Wiad Lek.* 2017. 70(4). 707-711.
- Babinets L.S., Levchuk R.D., Halabitska I.M., Kryskiv O.I. *Effectiveness of lisinopril and amlodipine combination at hypertension with comorbidity of arteriosclerosis obliterans in general practice. Wiad Lek.* 2022. 75(10). 2407-2411. doi: 10.36740/WLek202210116.
- Repchuk Y., Sydoruk L.P., Sydoruk A.R., Fedonyuk L.Y., Kamyshnyi O., Korovenkova O., et al. *Blood pressure, obesity and diabetes mellitus linkage with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. Bratisl. Lek. Listy.* 2021. 122(10). 715-720. doi: 10.4149/BLL\_2021\_114.

Отримано/Received 03.07.2023

Рецензовано/Revised 11.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.09.2023 ■

### Information about authors

- V.M. Zhdan, Professor, rector of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vyacheslav.zhdan@i.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4633-5477>
- H.V. Volchenko, MD, PhD, associate professor of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0583-2303>
- M.Yu. Babanina, MD, PhD, associate professor, head of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: maryna.babanina@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6546-9454>
- M.V. Tkachenko, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: maksym.tkachenko@i.ua; <http://orcid.org/0000-0002-0253-8686>
- O.A. Kiryan, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: helkirjan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4855-4208>
- Ye.M. Kitura, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: yevdokia2@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2636-4596>
- I.V. Ivanitsky, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ivivanytsky@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0583-2303>

**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 article is a fragment of the research project "Features of the course, prognosis and treatment of comorbidities in internal diseases taking into account genetic, age and gender aspects", No. 0118U004461.

**Author's contribution.** V.M. Zhdan — author of the idea of the article, general management; H.V. Volchenko — patient consultation, systematization of clinical material, work with the text; M.Yu. Babanina, O.A. Kiryan — review of modern literature, work with the text; M.V. Tkachenko — translation, preparation of illustrative material, work with the text; Ye.M. Kitura — reviewing, working with the text; I.V. Ivanitsky — work with text.

V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, M.V. Tkachenko, O.A. Kiryan, Ye.M. Kitura, I.V. Ivanitsky  
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

### The problem of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clinical case

**Abstract.** A clinical case is presented of delayed diagnosis of primary hyperaldosteronism (PHA) due to aldosterone-producing adenoma. Suspicion of PHA arises in case of persistent combination of hypertension with hypokalemia of various severity, a specific neuromuscular syndrome, as well as a high risk of cardiomyopathy, heart failure, and deterioration of kidney function, which are not typical for banal hypertension. Unsatisfactory blood pressure control with a standard combination of pharmacotherapy, an unexpected positive effect of mineralocorticoid receptor antagonists, high blood pressure in young people, as well as a family history of early high blood pressure or stroke at a young age, paroxysmal course of hypertension itself increases the risk of PHA. For a long time, a disease in our patient was considered a banal hypertension, although the diagnostic hypothesis of PHA should appear immediately after severe neuromuscular syndrome, rapid progression of cardiomyopathy and clinically significant heart failure began to dominate in the clinical picture. A 44-year-old female patient came to the attention of rheumatologists with suspicion of inflammatory myopathy due to frequent episodes of muscle weakness whose origin remained unclear. Key complaints of pronounced paroxysmal generalized muscle weakness, especially in the limbs, numbness and paresthesias in the extremities, calf muscle cramps

against the background of hypertension were regarded as a neuromuscular syndrome specific to PHA. The PHA hypothesis was supported by the presence of cardiomyopathy, heart failure, clinically significant hypokalemia, and elevated aldosterone level. Computed tomography of the retroperitoneal space confirmed the presence of adrenal adenoma. Unfortunately, with a delay, after 13 years of hypertension, the diagnosis of PHA against the background of aldosterone-producing adenoma was confirmed. Consultation with a surgeon endocrinologist was suggested, as well as administration of eplerenone 50 mg daily in combination with lercanidipine 20 mg daily. Already after 6 weeks of pharmacotherapy, a positive therapeutic effect was obtained regarding the control of hypertension, heart failure, and the severity of neuromuscular syndrome. The differential diagnosis of secondary endocrine hypertension can be successful only with the possession of skills for early clinical detection of endocrine pathology, even in subclinical disease presentation. The diagnosis of PHA makes it possible to offer a patient radical surgical treatment, as well as to choose optimal approaches to pharmacotherapy.

**Keywords:** primary hyperaldosteronism; aldosterone-producing adenoma; hypokalemia; secondary hypertension; hyperaldosteronism



## Рецензія на монографію «Їжа, харчування та хвороби людини. Еволюційний та історичний аспекти»

(автор — Г.Ф. Генделека, доктор медичних наук, професор;  
Одеса: Поліграф, 2023. 496 с.)

У монографії акцент зроблений на людині як результаті еволюції, що піклується безсмертям генів, але не безсмертям тіл. Еволюцію не цікавить наше здоров'я, щастя чи довголіття. Професор Г.Ф. Генделека пропонує подивитися на хвороби цивілізованого суспільства з еволюційної та історичної точок зору. Читачі отримають інформацію про еволюційну медицину і дізнаються, як вона допомагає запобігати хворобам, пов'язаним з харчуванням і промисловою їжею. Наш сучасний спосіб життя входить у конфлікт з тими адаптаційними механізмами, які розвинулися в доісторичні часи, і наше тіло не в змозі впоратися. У реальному житті спостерігаємо пандемію багатьох хронічних неінфекційних захворювань.

Цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, серцево-судинні захворювання, остеопороз і багато інших хвороб можна подолати. Необхідно лише проаналізувати наше харчування і стиль життя, які перебувають у дисонансі з тим, на що налаштоване наше тіло мільйонами років еволюції, і змінити звички.

Автор пропонує зазирнути в минуле людства, щоб зрозуміти шляхи збереження здоров'я і якісного, тривалого життя без хвороб. Рецензована книга дозволяє читачеві зробити правильний вибір здорових, якісних і безпечних продуктів харчування на ринку і в магазинах. Цікавою є інформація стосовно особливостей харчування у фастфудах і тонкощів захисту від недоброякісної продукції й недобросовісних продавців. Кожна людина може і повинна зробити правильний вибір, виходячи з наявних в неї можливостей.

Сучасна медицина вступила в еру превентивної і предиктивної науки. У XXI столітті медицина повинна зробити акцент на профілактику захворювань шляхом пропаганди здорового способу життя і зміни харчування, а не займатися лікуванням, коли організму вже заподіяна шкода. При пришвидшенні темпу життя людина квапливіше споживає їжу. Про це свідчить зростаюча популярність закусочних швидкого харчування з їх невід'ємними гамбургерами і картоплею фрі, ресторанів, що продають їжу на виніс, магазинів напівфабрикатів. Необхідно вже зараз змінювати звички, пов'язані з харчуванням, налаштовуватися на здоровий спосіб життя і довголіття.

Геном людини був сформований упродовж минулих тисячоліть, тому не розрахований на всі ці бургери, фрі, чіпси та піцу, які зараз поглинають мільйони. Саме цей дисбаланс між сучасним харчуванням і генами, що сформувалися тисячі років тому, є причиною багатьох сучасних поширених хвороб. Основний висновок книги: лікувати причину хвороби не лише дешевше, але й ефективніше.

Наукове видання розраховане на широке коло читачів, лікарів загальної практики, ендокринологів, кардіологів.

**Паньків В.І.**, доктор медичних наук,  
професор, завідувач відділу профілактики,  
лікування цукрового діабету та його ускладнень  
Українського науково-практичного центру  
ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ України ■



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

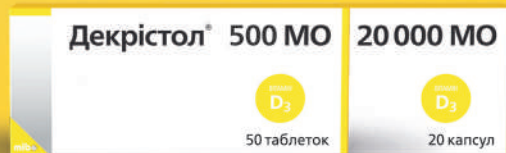
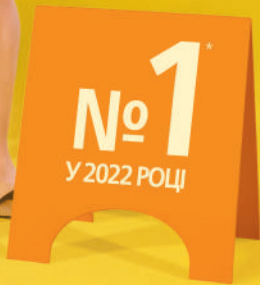
ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

# D<sub>3</sub> Декрістол®



**НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ**

**20000 MO**

Certificate of Free Sale Декрістол® D<sub>3</sub>: 1000 MO - 18 грудня 2017 р.; 2000 MO - 14 серпня 2017 р.; 4000 MO - 4 грудня 2017 р.; 5600 MO - 14 серпня 2017 р.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Крaплі, злегка олійні таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація вкладається в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг; що відповідає 500 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до спеціальної терапії остеопору у дорослих. Протипоказання. Істертичність до астенії ревматизму або до будь-яких доломжених речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, що дали 6-місячний курс, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції - 23.09.2021. Категорія відпуску: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

\*У цінозв'язку Sale-out системи дододок «Вітамін D<sub>3</sub>» - бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринку лікарських засобів АТС 5 рівня А11С С05 колекальциферол та дстичних добокс (джерела монеталітків та вітамінолітків) за підсумками 2022 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрізняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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

Декрістол® 20 000 MO. Крaплі прозорі чи м'які капсули, що відповідає 20 000 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація вкладається в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг; що відповідає 0,5 мг або 20 000 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком не доповнення до спеціальної терапії остеопору у пацієнтів в дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, фракції солі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Туберкульоз. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперпаратизм. Псевдогіперпаратизм. Неврологічна нервовість. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Нечісто їдць, 1/1000 до < 1/1000 гіперкальціємія та гіперкальціємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17961/01/01. Дата останнього перегляду інструкції - 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску: За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

