

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 20, № 6, 2024

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 20, № 6, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко 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 А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220

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 24.10.2024 р., протокол № 3

Рестрація: ідентифікатор медіа R30-04748. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 7,67

Тираж 3000 прим. Зам. 2024-iej-142.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного ендокринологічного журналу»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрїївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Дідушко Оксана Миколаївна
(Івано-Франківськ, 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)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Соколова Л.К. (Київ, Україна)
Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)	Тронько М.Д. (Київ, Україна)
Власенко М.В. (Вінниця, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Геруш І.В. (Чернівці, Україна)	Prof. Alekna Vidmantas (Вільнюс, Литва)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Prof. Bednarczuk Tomasz (Варшава, Польща)
Караченцев Ю.І. (Харків, Україна)	Prof. Brenta Gabriela (Буенос Айрес, Аргентина)
Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Czupryniak Leszek (Варшава, Польща)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Holick Michael (Бостон, США)
Коваль С.М. (Харків, Україна)	Prof. Mascarenhas Mário Rui G. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota Maria F.A. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas Nikolaos (Александруполіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė Lina (Каунас, Литва)
Лучицький Є.В. (Київ, Україна)	Prof. Standl Eberhard (Мюнхен, Німеччина)
Маньковський Б.М. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Yki-Järvinen Hannele (Гельсінкі, Фінляндія)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)
Паламарчук В.О. (Київ, Україна)	
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	
Резніков О.Г. (Київ, Україна)	
Сергієнко О.О. (Львів, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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

© Буковинський державний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 20, № 6, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprienko 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 21.02.2024 № 220*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of State Higher Education Insti-
tution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health
of Ukraine» (24.10.2024, Protocol № 3)*

*Registration: Media identifier R30-04748. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718
dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 7,67
Circulation 3000. Order 2024-iej-142.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Editorial board of the International Journal of Endocrinology)

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

www.mif-ua.com, <https://iej.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor

Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)	Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine)	Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)
Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)	Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia, Ukraine)	Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)
Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Bednarczuk T. (Warsaw, Poland)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Brenta G. (Buenos Aires, Argentina)
Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Mascarenhas M. (Lisbon, Portugal)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)	As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Mankovsky B.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Zimmet P. (Melbourne, Australia)
Palamarchuk V.O. (Kyiv, Ukraine)	
Pasyechko N.V. (Ternopil, Ukraine)	
Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)	
Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)	
Serhiyenko O.O. (Lviv, 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, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора 6 Appeal of editor-in-chief 6

Вітальня журналу

Living Room of the Magazine

Гість «Міжнародного ендокринологічного журналу» — президент Європейської тиреоїдної асоціації професор Лаура Фугаццола (Laura Fugazzola) 8 The guest of the International Journal of Endocrinology is Professor Laura Fugazzola, President of the European Thyroid Association 8

Конгреси. Симпозіуми. Школи

Congresses. Symposia. Schools

Огляд ювілейного X конгресу Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES), що відбувся в Римі 23–25 травня 2024 р. 11 Overview of the 10th Biennial Congress of the European Society of Endocrine Surgeons held in Rome on May 23–25, 2024 11

Оригінальні дослідження

Original Researches

- Товкай О.А., Паламарчук В.О., Смолович Н.В., Ліщинський П.О., Стоцька Л.В., Яців А.Р., Куц В.В.*
Ефективність мінінвазивних методів (лазеріндукована інтерстиціальна термотерапія та черезшкірна етанолова склеротерапія) в лікування хвороби Пламмера 16
- О.А. Tovkai, V.O. Palamarchuk, N.V. Smolovyk, P.O. Lishchynskyi, L.V. Stotska, A.R. Yatsiv, V.V. Kuts*
Effectiveness of minimally invasive methods (laser-induced interstitial thermotherapy and percutaneous ethanol sclerotherapy) in the treatment of Plummer's disease 16
- Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А., Руснак-Каушанська О.В., Канювська Л.В.*
Корекція клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу 22
- Z.Ya. Kotsiubiichuk, A.A. Antoniv, O.V. Rusnak-Kaushanska, L.V. Kanovska*
Correction of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes 22
- Waseem Ahmed Alkatib, Saad Ab-razaq Mijbas, Nasser Madhlom Meazher, Ahmed Jasim Muhsin Alghazaly, Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Вплив лапароскопічної рукавної гастректомії на сироваткові показники гормону росту та інсуліноподібного фактора росту 1 29
- Waseem Ahmed Alkatib, Saad Ab-razaq Mijbas, Nasser Madhlom Meazher, Ahmed Jasim Muhsin Alghazaly, Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor 1 29
- Нечай О.П., Белемець Н.І., Гузь О.О., Квітка Д.М., Товкай О.А., Глоба Є.В.*
Використання імуногістохімічного маркера НВМЕ-1 для оптимізації діагностики фолікулярних карцином 33
- O.P. Nechay, N.M. Belemets, O.O. Huz, D.M. Kvitka, O.A. Tovkai, E.V. Globa*
Use of the immunohistochemical marker HBME-1 to optimize the diagnosis of follicular carcinomas 33

<p><i>Роговий Ю.Є., Білокий О.В., Ушенко О.Г., Білокий В.В., Семененко С.Б.</i> Роль гістогематичних бар'єрів та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту 38</p> <p><i>Громнацька Н.М., Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Белусова В.М.</i> Спосіб визначення абдомінального ожиріння за окружністю талії в українських дітей 45</p> <p><i>Паєнок О.С., Паєнок А.В., Грицишин Б.Р., Ігнатович С.В., Солощенко В.І.</i> Неврологічні та психоемоційні прояви гіпертиреозу під час вагітності 50</p>	<p><i>Yu. Ye. Rohovyi, O.V. Bilookyi, O.H. Ushenko, V.V. Bilookyi, S.B. Semenenko</i> The role of histohematologic barriers and the possibility of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of autoimmune thyroiditis 38</p> <p><i>N.M. Gromnatska, Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, V.M. Belusova</i> The method of determining abdominal obesity by waist circumference in Ukrainian children 45</p> <p><i>O.S. Paienok, A.V. Paienok, B.R. Hrytsyshyn, S.V. Ihnatovych, V.I. Soloshchenko</i> Neurological and psycho-emotional manifestations of hyperthyroidism during pregnancy 50</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Огляд</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Review</p> </div> </div>	
<p><i>Сергієнко В.О., Олійник А.Ю., Павловський Я.І., Крук О.С., Сергієнко О.О.</i> Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром: роль деяких антиоксидантів у лікуванні 56</p>	<p><i>V.A. Serhiyenko, A.Yu. Oliinyk, Ya.I. Pavlovskiy, O.S. Kruk, A.A. Serhiyenko</i> Post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome: the role of some antioxidants in treatment 56</p>

Шановні читачі!

Виступаючи на щорічній 84-й науковій сесії Американської діабетичної асоціації (ADA) в Орландо, професор Елізабет Н. Пірс (Elizabeth N. Pearce) з Бостонського університету розглянула різні підходи США та Європи до використання препаратів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). При цьому акцент робився на широкому використанні скринінгу стану щитоподібної залози (ЩЗ) на тлі зростаючого використання препаратів ГПП-1. Клініцисти повинні звертати увагу на гіпердіагностику раку ЩЗ, призначаючи препарати ГПП-1. Слід враховувати застороги стосовно ризику використання цього класу ліків для виникнення певних пухлин у мишей. Однак, на думку професора, ми не повинні проводити скринінг вузлів ЩЗ до або під час лікування агоністами рецепторів ГПП-1 лише тому, що пацієнти приймають ці ліки.

Американська тиреоїдна асоціація (ATA) та US Preventive Services Task Force (Робоча група з профілактичних послуг США, USPSTF) протягом останніх років прагнуть підвищити обізнаність громадськості щодо потенційних ризиків надмірного скринінгу вузлів ЩЗ. У 2017 році USPSTF, який впливає на страхове покриття, рекомендував не проводити рутинний скринінг на рак ЩЗ у безсимптомних дорослих. Водночас частота виявлення раку ЩЗ зросла на 4,5 % на рік протягом десяти років, швидше, ніж будь-якого іншого раку, але без відповідної зміни рівня смертності, повідомляє USPSTF.

У США інструкція для препаратів ГПП-1 розпочинається з попередження про пухлини С-клітин ЩЗ, що спостерігаються у гризунів, які отримували ці ліки під час тестування. Невідомо, чи можуть ліки викликати медулярну карциному ЩЗ у людей, додає інструкція. Препарат протипоказаний пацієнтам з особистим або родинним анамнезом медулярного раку ЩЗ або синдрому множинної ендокринної неоплазії 2, йдеться у попередженні. Це в основному базується на даних, отриманих на лабораторних щурах.

Таке попередження привертає увагу людей. Важливо зауважити, що в Європі не існує такого застереження, воно відсутнє на європейській упаковці.

Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) має інформацію про результати досліджень на гризунах як частину обговорення відомих і потенційних ризиків для препаратів ГПП-1, але не наголошує на цьому так само, як це робиться в інструкціях препаратів у США. Наприклад, офіційний звіт про оцінку семаглутиду, опублікований на веб-сайті ЕМА, зазначає, що неле-



тальні С-клітинні пухлини ЩЗ, спостережувані у гризунів, є ефектом класу агоністів рецепторів ГПП-1. Цілком можливо, що це може бути пов'язано з особливою чутливістю гризунів, йдеться у звіті. Відповідність для людей вважається низькою, але її не можна повністю виключити, сказано у звіті ЕМА в розділі інформації про продукт.

Нещодавно Комітет з оцінки ризиків фармаконадзора (PRAC) ЕМА дійшов висновку, що наявні дані не підтверджують причинного зв'язку між агоністами рецепторів ГПП-1 і раком ЩЗ. PRAC ЕМА заявив, що почав оцінювати докази можливого зв'язку після публікації дослідження в 2022 році в журналі *Diabetes Care*. У цій статті повідомлялося про аналіз, який показав підвищений ризик усіх раків ЩЗ та медулярного раку ЩЗ при застосуванні препаратів ГПП-1, особливо після

перших трьох років лікування. PRAC EMA сповістив, що, ухвалюючи своє рішення, він врахував інші опубліковані статті на цю тему, а також клінічні та постмаркетингові дані щодо препаратів ГПП-1.

Далі буде йтися про проблеми йодного забезпечення населення.

Європейське бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я повідомляє, що легкий дефіцит йоду залишається значно поширеним на нашому континенті. Крім того, зменшення споживання молочних продуктів серед підлітків і дорослих потенційно може погіршити ситуацію, адже молоко є ключовим джерелом йоду, особливо в країнах, де сіль регулярно не йодується. При цьому прогрес у напрямку оптимізації споживання йоду може зупинитися або навіть знижуватися в деяких країнах. ВООЗ закликає політиків вжити заходів до того, як у Європі повернуться зоб і набуті захворювання ЩЗ внаслідок дефіциту йоду.

У декількох країнах Європи споживання йоду серед дорослих і вагітних жінок є неоптимальним. Велика Британія загалом визначається як країна з достатнім споживанням йоду, з огляду на середню концентрацію йоду в сечі. Однак частішають повідомлення про випадки зоба серед британців, які дотримуються безмолочної дієти. У країнах, де йодування солі є обов'язковим, а також використання для хлібобулочних виробів такої солі, рівень йоду серед населення зазвичай задовільний. Проблема виникає в тих країнах, де йодування солі є добровільним. Проблема ще більше ускладнюється зростаючою популярністю альтернатив молочним продуктам, як-от мигдальне або вівсяне молоко, яке зазвичай не збагачене йодом.

У 24 країнах Європейського регіону ВООЗ, де йодування солі не є обов'язковим, відсутня гарантія, що продукти харчування містимуть йод. У новому звіті наведено приклад Німеччини, де менше ніж 10 % харчових продуктів містять йодовану сіль. Очевидним рішенням є перехід від нейодованої до йодованої солі в продуктах харчування та збагачення альтернативних молочних продуктів йодом. Необхідно уніфікувати правила щодо використання йодованої солі в різних країнах, повідомляючи про ризик виникнення йодного дефіциту.

Тим не менш, підвищення обізнаності — завдання не з легких. Не тільки виробники харчових продуктів і широка громадськість мають обмежені знання про важливість йоду. Серед медичної спільноти має місце недостатня обізнаність. Деякі лікарі можуть знати про дефіцит йоду, хоча вони вважають це проблемою минулого.

На жаль, Україна стикається з величезними викликами щодо забезпечення потреб оборонного сектора та базових потреб мирного населення у воді, теплі та світлі, обмеження або відсутність яких спричинені повномасштабним вторгненням росії та руйнуванням критичної інфраструктури й джерел життєзабезпечення, тому питання йодування солі, як і чимало інших важливих питань, перестали бути першочерговими. Крім того, найбільший завод-виробник солі «Артемсіль» було зруйновано російськими окупантами.

Результати національного дослідження йодного статусу в Україні 2021 року продемонстрували, що за останні 20 років ситуація з йодним забезпеченням не поліпшилася. Жінки репродуктивного віку досі відчувають дефіцит йоду (середній вміст йоду в сечі залишається на рівні 90 мкг/л), а використання солі, йодованої щонайменше до 15 мг/кг, у домогосподарствах залишається на тому самому низькому рівні — близько п'ятої частини населення. Це ставить Україну на останнє місце в регіоні Європи та Центральної Азії ЮНІСЕФ за показниками йодного статусу та йодування солі.

Вторгнення росії в Україну призвело до значного переміщення населення зі сходу на захід та за межі країни, що також призвело до змін у постачанні й вартості солі та інших продуктів харчування. Ці фактори істотно впливають на застосовність результатів опитування з точки зору поточних регіональних відмінностей. Проте це не змінює нагальної потреби в захисті населення шляхом обов'язкового йодування солі. До того ж війна з підвищеним ризиком витоку радіоактивних матеріалів з атомних електростанцій у країні підвищила важливість і нагальність цього питання. Відсоток поглинання йоду ЩЗ знижується в йодозабезпеченого населення, що може зменшити ризик високого поглинання радіоактивного йоду.

Єдиний національний виробник солі знаходиться в Дрогобичі (Львівська область) і не має потужностей для постачання достатньої кількості солі навіть для області. Це державне підприємство потребує модернізації всіх аспектів виробництва. За даними звітів, на цьому підприємстві немає потужностей для йодування солі, і тому рекомендується включити потужності для йодування в будь-який план модернізації. Більша частка національної пропозиції солі нині походить від турецьких і румунських виробників. Обидві ці країни (а також інші сусідні країни, звідки зараз може постачатися сіль) мають законодавство щодо обов'язкового йодування кухонної та столової солі; отже, відсоток йодованої солі на ринку може зростати.

Для подолання проблеми на популяційному рівні критично необхідним є прийняття законодавчих актів, які б регламентували універсальне йодування харчової солі в країні. Як загальну мету слід розглядати Україну без йодного дефіциту, де кожна людина отримує відповідну до її потреб кількість йоду, а дітям забезпечується можливість адекватного інтелектуального розвитку.

Із вдячністю до всіх людей, які підтримують «Міжнародний ендокринологічний журнал» і співпрацюють з ним, доносять до читача найактуальнішу інформацію. Бажаю в цей нелегкий час миру, добра, непереборної жаги до життя, палаючого творчого вогника, любові, натхнення думок, бадьорості духу, а найголовніше — здоров'я, щоб реалізувати все задумане!

*Головний редактор, професор,
член Національної спілки журналістів України
Володимир Іванович Паньків* ■

Гість «Міжнародного ендокринологічного журналу» — президент Європейської тиреоїдної асоціації професор Лаура Фугаццола (Laura Fugazzola)

Лаура Фугаццола — професор ендокринології Міланського університету (Італія), керівник інноваційного центру діагностики та лікування доброякісних і злоякісних захворювань щитоподібної залози у відділенні ендокринології та метаболізму, керівник відділення ендокринної онкології, Istituto Auxologico Italiano IRCCS (Мілан).

Основні сфери наукових інтересів: молекулярно-біологічні дослідження диференційованого та медулярного раку щитоподібної залози; дослідження пухлинних маркерів, корисних для діагностики та спостереження за пацієнтами з раком щитоподібної залози; клінічний та епідеміологічний аналіз факторів ризику розвитку пухлин щитоподібної залози; тиреоїдні дисгормоногенні дефекти: клініко-генетичні аспекти. Координатор групи, яка розробила Настанови Європейської тиреоїдної асоціації щодо раку щитоподібної залози 2019 року.

Наша зустріч відбулася в Афінах під час 46-го щорічного конгресу Європейської тиреоїдної асоціації.

В.П. (професор Володимир Паньків): *Перше запитання стосується діяльності Європейської тиреоїдної асоціації та її історії.*

Л.Ф. (професор Лаура Фугаццола): Європейська тиреоїдна асоціація — наукова організація, метою якої є просування клінічних і фундаментальних досліджень і підвищення стандартів надання допомоги людям із захворюваннями щитоподібної залози. Асоціація заснована в 1965 році і з того часу щорічно проводить конгреси за участю понад 900 делегатів.

Дуже приємно знову перебувати в прекрасних Афінах, де відбулися два конгреси Європейської тиреоїдної асоціації. Сьогодні поїздки на такі конгреси стали рутиною, але чи усвідомлювали ви коли-небудь, що регулярним національним або міжнародним форумам із питань щитоподібної залози лише близько 50 років і не більше?

У 1924 році тиреоїдними хірургами була заснована Американська асоціація з лікування зоба. Діяльність цієї асоціації була спрямована в основному на хірургію



щитоподібної залози, здебільшого з приводу раку та нетоксичного зоба. У 1929 році доктор S.D. Van Meter, тодішній президент цієї асоціації, заснував щорічну премію для стимулювання досліджень причин виникнення зоба. Цю нагороду все ще щорічно присуджує Американська тиреоїдна асоціація. У серпні 1927 року в Берні (Швейцарія) відбулася перша міжнародна конференція з проблем зоба за участю 188 делегатів. Визнано важливість йодної профілактики за допомогою йодованої солі. Друга міжнародна конференція знову відбулася в Берні в 1933 році, а третя — у Вашингтоні у вересні 1938 року.

Лише після Другої світової війни спостерігався прогрес у дослідженні проблем щитоподібної залози, при цьому північноамериканці були на кілька кроків попереду європейців. Між США та Європою виник серйозний розрив у технологіях, особливо в лабораторній медицині, де основним діагностичним інструментом в оцінці функції щитоподібної залози залишалося вимірювання основного метаболізму. У 1942 році радіоактивний йод вже використовувався в Бостоні, у Західній Європі лише в 1955 році його було дозволено виробляти для медичних і наукових цілей. У 1960 році відбулася Четверта міжнародна конференція по зобу, організована спільно Американською асоціацією з лікування зоба та Лондонським тиреоїдним клубом. У 1965 році на П'ятій конференції з питань щитоподібної залози (більше не конференції з питань зоба!) була проголошена Європейська тиреоїдна асоціація.

Запропонувати заснувати нове об'єднання легко. Важче змусити людей рухатися вперед, щоб опрацювати деталі, які роблять успіх чи неуспіх нового проекту... Кожен із наших президентів і секретарів пережив це!

В.П.: *Які основні тенденції в дослідженнях щитоподібної залози?*

Л.Ф.: Розвиток досліджень в галузі щитоподібної залози протягом останніх десятиліть відбувається завдяки як науковому, так і технічному прогресу. Можна визначити низку основних досягнень у розвитку тиреоїдології. Розпочнемо з доступності радіоізотопів йоду, які, крім їх терапевтичної цінності, дозволили проводити дослідження кінетики йоду, механізмів йодування та швидкості обміну тиреоїдних гормонів. Другим великим досягненням п'ятдесятих років минулого століття, яке виявилось неоціненним, стала розробка аналізів конкурентного зв'язування, зокрема радіоімунологічного. Подальшою розробкою було визнання того, що застосування цих підходів не обмежується аналізом білків і поліпептидів. Високочутливі та специфічні методи також розроблені для вимірювання низькомолекулярних сполук біологічного значення. Третім досягненням був розвиток концепції органоспецифічного автоімунітету.

В.П.: *Яка роль наукових товариств у XXI столітті, коли для нас відкрито так багато засобів швидкого спілкування?*

Л.Ф.: Вважаю, що роль наукових товариств полягає насамперед в забезпеченні форуму для обміну ідеями та інформацією. Але якби Європейська тиреоїдна асоціація обмежила свою роль просто як майданчик для дебатів, тоді її вплив і значення були б обмеженими.

Не менш важлива роль асоціації полягає в забезпеченні механізму для кращого розуміння патофізіології щитоподібної залози та її втілення в розробку ефективних методів профілактики, раннього виявлення та лікування тиреоїдних захворювань. У цьому аспекті Європейська тиреоїдна асоціація має вагомий здобутки. Доповіді, подані на конгресах асоціації, розширили наші знання про поширеність захворювань щитоподібної залози, розуміння їх генетики, клітинної патології, патофізіології та лікування. Однак Європейська тиреоїдна асоціація встановлює керівні принципи для громадської охорони здоров'я та

клінічної практики як на національному, так і на європейському рівнях. Три сфери, які можна виділити, це роль у профілактиці йододефіцитних захворювань, скринінгу неонатального гіпотиреозу та в оцінці й реагуванні на наслідки аварії на Чорнобильській АЕС.

Ми всі розуміємо, що наука — це корпоративна діяльність. Кожен із нас залежить від інших у своїй власній та спорідненіх дисциплінах, і ми знаємо, що інтелектуальний обмін необхідний для розвитку концептуального мислення. Прямий контакт між науковцями залишається важливим для сприяння вільному обігу ідей та інформації, необхідному для розвитку науки. Щорічні зустрічі дають нам можливість обговорити і визначити спільні цілі, створити взаємну довіру та доброзичливість і, у багатьох випадках, налагодити дослідницьку співпрацю, яка виходить за рамки національних кордонів. Роль таких асоціацій, як наша, залишається важливою, оскільки забезпечує основу для встановлення цих зв'язків.

В.П.: *Українська тиреоїдна асоціація подала заяву на статус афілійованого членства в Європейській тиреоїдній асоціації.*

Л.Ф.: Зрештою, немає сенсу розмірковувати про історію, якщо не дивитися в майбутнє. Двома сильними сторонами нашої асоціації завжди були якість її науки та середовище, яке вона забезпечує для продуктивних взаємообмінів. Ці обміни не обмежуються щорічними засіданнями, вони приносять плоди завдяки науковому співробітництву. З моменту свого заснування асоціація продемонструвала надзвичайну здатність переосмислювати себе, і таким чином вона зберегла свіжість і силу. Я впевнена, що так буде й надалі, і чекаю можливості спостерігати за прогресом Європейської тиреоїдної асоціації в найближчому майбутньому.

На найближчому засіданні виконавчого комітету Європейської тиреоїдної асоціації ми розглянемо подану заяву Української тиреоїдної асоціації на набуття статусу афілійованого членства і сподіваємося на подальшу спільну співпрацю в галузі тиреоїдології в такий нелегкий для України час.

Післямова

На засіданні, що відбулось 1 жовтня 2024 р., виконавчий комітет Європейської тиреоїдної асоціації розглянув заяву Української тиреоїдної асоціації та вирішив надати Українській тиреоїдній асоціації статус афілійованого членства.

Визнання Української тиреоїдної асоціації з боку провідної європейської асоціації — ще один важливий показник високого рівня діяльності, яку проводить Українська тиреоїдна асоціація. Співпраця з Європейською тиреоїдною асоціацією — потужний механізм розвитку вітчизняної медицини в галузі тиреоїдології. Упевнені, що афілійоване членство відкриває безліч можливостей для подальшої співпраці та розвитку, спільних проектів та досліджень. Розвиток української науки є одним з головних пріоритетів держави та запорукою відновлення України у воєнний і післявоєнний час.

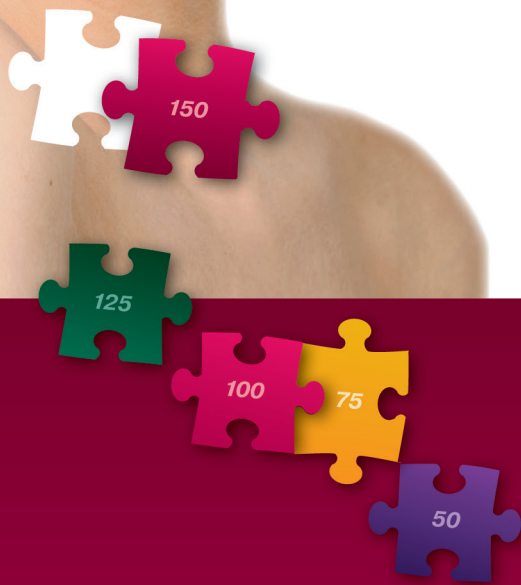
Проф. В.І. Паньків ■

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴

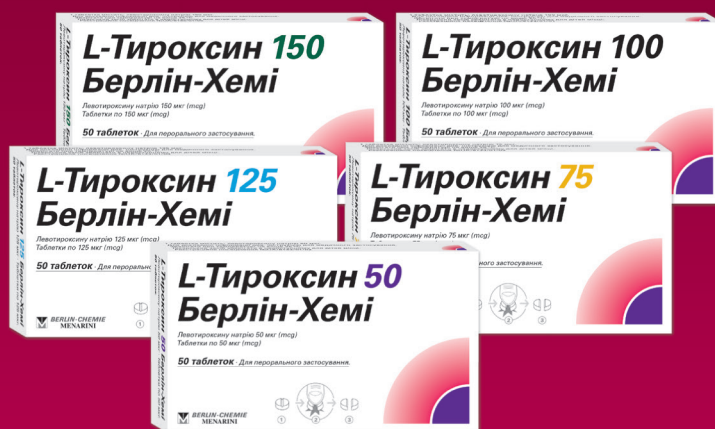
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарських засобів

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:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить 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 крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

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 еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних

шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA-Thy-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.

Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



Огляд ювілейного X конгресу Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES), що відбувся в Римі 23–25 травня 2024 р.

У травні 2024 року в столиці Італії Римі відбулася знакова подія для ендокринних хірургів усього світу — ювілейний X конгрес Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES). Бувши постійним учасником всіх конгресів ESES та національним делегатом, отримавши нагоду безпосередньо взяти участь у цьому заході, виступити з доповіддю та в дискусіях, поділюся своїми враженнями та думками.

Побудова програми конгресу була традиційною — преконгрес-курси з нових технологій в ендокринній хірургії та рекомендації з підготовки до екзаменаційного процесу з ендокринної хірургії в Європейському бюро медичних спеціальностей (UEMS), екзамен (успішний для 29 кандидатів із 40); титульні лекції найавторитетніших науковців та ендокринних хірургів світу; усні презентації з усіх напрямків ендокринної хірургії (щитоподібна, прищитоподібні, надниркові залози та гастроентеропанкреатичні нейроендокринні пухлини) і постерні сесії відібраних наукових доповідей. Особливістю цього конгресу було приділення значної уваги історії створення та еволюції Європейського товариства ендокринних хірургів, філософське осмислення його здобутків та шляхів подальшого розвитку. Зазначу одразу, що в цілому накреслені 20 років назад основні напрямки та цілі товариства були успішно виконані.

Так, створено і розвинуто демократичну та стійку платформу для підвищення кваліфікації ендокринних хірургів Європи та інших зацікавлених країн, досягнення найвищих стандартів у діагностиці та лікуванні пацієнтів із відповідною патологією, розроблено чіткий шлях побудови клінічних настанов від наукових розробок, багатоцентрових випробувань, обговорення на медичних форумах та публікації результатів у авторитетних виданнях до формулювання конкретних рекомендацій та їх впровадження в повсякденну практику. Проведено титанічну роботу зі стандартизації вимог до кваліфікації хірургів та акредитації медичних закладів, які претендують на право надавати спеціалізовану медичну допомогу за основними напрямками ендокринної хірургії. Налагоджено процес підвищення кваліфікації ендокринних хірургів шляхом участі у спеціалізованих

курсах, стажування у провідних європейських клініках з можливою грантовою підтримкою перебування за кордоном. Урегульовано питання сертифікації з ендокринної хірургії (всієї або ендокринної хірургії шиї; або ендокринної хірургії шиї та надниркових залоз) в рамках хірургічного відділу UEMS. Створено загальноєвропейську базу даних з результатами хірургічного лікування найпоширеніших захворювань ендокринних органів (EUROCRINE), до якої може долучитися будь-яка установа.

За всіма цими досягненнями на перших етапах побудови ESES (дискусії з 1990 р., розробка статуту у 2003 р., створення керівного апарату) стояла невелика група фахівців-ентузіастів із двох десятків «батьків-засновників» з Великої Британії, Франції, Італії, Німеччини, Австрії, Скандинавії (загалом 18 країн), багато з яких до кінця не вірили в реалізацію намічених планів, а скандинавська група взагалі не підтримала ідею створення нової європейської спільноти ендокринних хірургів у 1999 р. Більшість ендокринних хірургів України добре знає імена професорів Жана-Франсуа Анрі, Рокко Белантоне, Хенінга Драле, Бруно Нідерле, Паоло Мікколі (деякі з них навіть відвідували нашу країну на початку 2000-х). Загалом 41 лідер цього хірургічного напрямку з 16 європейських країн підтримав перший статут в 2003 р., а вже наступного року відбувся перший установчий конгрес ESES в Італії. Тобто за коротку 20-річну історію ESES стало потужною науковою, освітньою та клінічною силою, яка дає дороговкази фахівцям не тільки Європи, але й багатьох інших регіонів світу. Підбиваючи підсумки 20-річної історії товариства, президент ESES Марцин Барчинський та голова конгресу Марко Рафаеллі наголосили на втіленні більшості цілей товариства. Вод-

ночас деякі з перспектив видаються туманними: насамперед система «живого» тренінгу в ендокринній хірургії зі швидкою підготовкою молодих кадрів, забезпечення незалежності досліджень та створюваних практичних рекомендацій.

В останньому конгресі взяли участь рекордні 630 учасників з 50 країн (серед них 12 з України). Прийнято два десятки нових членів, зокрема одного з України. Склали екзамен з ендокринної хірургії 29 аплікантів (на жаль, жодного з України, де все ще залишається тільки один успішний Fellow of European Board of Surgery/Division of Endocrine Surgery з 227 інших сертифікованих представників Європи).

Що стосується новинок в ендокринній хірургії, вперше висвітлених на конгресі ESES, то їх було не так багато. Беззаперечно, новою темою дискусій стало використання штучного інтелекту в різних галузях освітньої та практичної діяльності. Так, з огляду на серйозні обмеження в доступі молодих хірургів до виконання операцій на ендокринних органах, запропоновано використання віртуальної реальності в освітній програмі та оволодінні певними навичками й етапами деяких операцій. Багато фахівців бачать в цьому велику перспективу в майбутніх тренінгах стажерів. Окремим аспектом є надання інформації пацієнтам щодо особливостей лікування їх захворювання через інтерактивні симулятори з демонстрацією на VR-окулярах основних етапів операції та її ризиків і переваг. Це особливо актуально в сучасну епоху максимального залучення пацієнта до прийняття рішення щодо вибору тактики лікування, адже діапазон рекомендованих опцій, наприклад для раку щитоподібної залози, перебуває в межах від спостереження до малоінвазивних пункційних процедур, від ендоскопічних втручань до агресивних хірургічних операцій у вигляді тотальної тиреоїдектомії з широкою дисекцією лімфатичних колекторів ший. І найбільш фантастичним у цій галузі сучасних комп'ютерних технологій бачиться використання штучного інтелекту (після «глибокого навчання» комп'ютерів на основі аналізу тисяч відеофрагментів із реальних операцій) під час «живої» хірургії як радника, застережника або підкажчика. Це порівнянне з використанням автопілота в сучасних автомобілях або літаках.

Інші новини ендокринної хірургії, представлені на конгресі, стосувалися результатів накопичення даних щодо відомих лікувальних та діагностичних підходів шляхом проведення вдалих за дизайном клінічних досліджень. Так, доповідь французьких дослідників за результатами багатоцентрового дослідження на 1000 пацієнтів, оперованих за 17 років з приводу феохромоцитоми, переконливо довела неефективність тривалої підготовки до операції за допомогою блокаторів альфа-адренорецепторів для запобігання катехоламіновим кризам у періопераційний період. Єдиним незалежним фактором для їх виникнення був більший розмір пухлини, а для розвитку серцево-судинних післяопераційних ускладнень — також тривалість антигіпертензивного лікування, високий анестезіологічний ризик та епізоди підйому артеріального тиску під час операції вище від 180/120 мм рт.ст.

Інший усталений міф, який було вдало розвінчано цікавим та ретельно проведеним італійським клінічним дослідженням, — це так званий позитивний антигеморагічний вплив підготовки до тиреоїдектомії з приводу хвороби Грейвса призначенням на 2–3 тижні розчину Люголя. Ані ризик кровотечі, ані ступінь крововтрати, ані кількість ексудату з операційної рани, ані кількість лігатур, витрачених під час операції, ані відсоток ускладнень або час операції не залежали від проведення такої йодної терапії хворих на тиреотоксикоз перед операцією. Крім певного ефекту прискорення зниження рівня тиреоїдних гормонів унаслідок відомого феномену Вольфа — Чайкова, така підготовка не несла іншого позитивного впливу. Тому існуючі рекомендації щодо можливого застосування препаратів йоду перед хірургічним лікуванням пацієнтів із хворобою Грейвса зараз виглядають необґрунтованими.

Взагалі незаангажованість, самокритичність та статистична вірогідність — дуже показові та незвичні для нас аспекти досліджень. Так, кропіткий аналіз скандинавських рекомендацій щодо лікування раку щитоподібної залози, проведений самими представниками цих країн (Швеції та Норвегії), засвідчив їх низький рівень доказовості та якості, а також перевагу рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА), фактично перекресливши тривалу роботу групи авторитетних скандинавських дослідників, які вирішили створити свої «незалежні» національні настанови.

Інкони, щоправда, роботи клініцистів та науковців різних університетських груп навіть з однієї країни демонструють протилежні висновки та тенденції. Так, науковці з Пізи (Італія) провели десятирічне дослідження за результатами хірургічного лікування невеликого інтратиреоїдного папілярного раку щитоподібної залози без клінічно очевидних регіонарних метастазів, яке засвідчило відсутність різниці в хірургічних та онкологічних наслідках між групою пацієнтів, яким проводили профілактичну центральну дисекцію ший, та групою, у якій такої дисекції не робили. Водночас дослідники з Римського католицького університету Святого Серця показали, що половина пацієнтів, які до операції були віднесені до групи з низьким ризиком рецидиву диференційованого тиреоїдного раку (інтратиреоїдна пухлина до 4 см, до 5 мікрометастазів) і були згідно з останніми рекомендаціями АТА прооперовані в обсязі гемітиреоїдектомії, після остаточного гістологічного дослідження уражених лімфовузлів ший потребували повторної операції — остаточної тиреоїдектомії для досягнення онкологічного радикалізму й необхідних умов для подальшого лікування та спостереження.

Продовжуючи тему тиреоїдної патології, слід розглянути ще декілька напрямків. Це очевидна тенденція до мінімізації травми у пацієнтів з хірургічною патологією щитоподібної залози, насамперед використання мініінвазивних пункційних технологій, термічної та хімічної абляції тиреоїдних вузлів. Дещо надмірно та захоплено зараз застосовується й нав'язується вираз «Less is more» — мається на увазі досягнення кращих показників якості життя при меншій хірургічній травмі. Водночас автори застерігають від використання терміч-

них методів деструкції у підозрілих на фолікулярний чи агресивний рак випадках. Кількість рецидивів протягом перших шести місяців також чимала — 25–60 %, залежно від сонографічного типу вузлів і проліферативних властивостей пухлин, за даними дослідників із Марселю (Франція). Польські автори, покладаючись переважно на думку пацієнтів (так званий процес shared decision making, ще один модний термін сьогоденної ендокринної хірургії), які оцінювали якість власного життя після лікування, порівнюючи традиційну хірургічну лобектомію, трансоральну гемітиреоїдектомію (ТОЕТВА) та лазерну термоабляцію вузлів, доходять висновку про перевагу мініінвазивної термоабляції перед іншими методами. Цікавим було застереження авторитетних ендокринних хірургів, що попри обов'язкове залучення мультидисциплінарних груп на етапі обстеження та обґрунтування терапії, думка лікаря, який займається пацієнтом більше часу, має вирішальне значення у виборі методу лікування. Жартома президент ESES Марцін Барчинський у своїй президентській лекції порівняв традиційного ендокринного хірурга з динозавром, що вимирає в змаганні з численними прихильниками мініінвазивних пункційних методів, які спекують гаслами «Врятуємо твою щитоподібну залозу».

Східноазіатські хірурги (насамперед з Південної Кореї, Китаю, Японії) при цьому продовжують дивувати застосуванням роботизованих систем для видалення щитоподібної залози через ареоли, пахвинні ділянки, ротову порожнину. Остання розробка корейських авторів з використанням удосконаленої системи DaVinci SP стосується однопортової системи (Single Port Robotic Areolar Approach — SPRA), яка стала наступним кроком після BABA-тиреоїдектомії (Bilateral Axillary Breast Approach). SPRA дозволяє вдвічі зменшити травму тканин, кількість місць доступу інструментів та на перших 100 операціях показала відмінні результати. Але сутність цих надзвичайно складних і дорогих ендоскопічних методів не в спрощенні операції, не в підвищенні її безпеки та ефективності, а в тому, щоб задовольнити бажання пацієнта не мати рубця на шії!

У зв'язку з перекладанням все більшої відповідальності у виборі методу та обсягу лікування на пацієнта все частіше застосовується термін «patients journey», що відбиває пошуки різних фахівців, збір різних думок з приводу майбутньої операції/терапії. Цей начебто демократичний процес в ендокринній хірургії, з одного боку, спрямований на уникнення непотрібних операцій, зменшення рівня можливих ускладнень та поліпшення якості життя хворих, а з іншого — ставить пацієнта на роздоріжжя, вимагає самому вирішувати свою долю, а часто затримує час прийняття вірного рішення. У цьому аспекті освіта, підвищення кваліфікації, сертифікація лікарів, які допускаються до роботи в ендокринній хірургії, їх персональна сумлінність та аудит незалежними експертами стають все далі актуальнішими.

Дві ключові лекції запрошених фахівців з тиреоїдного раку привернули до себе особливу увагу.

Професор Лаура Фугаззола з Мілану (Італія) ознайомила слухачів із сучасним станом проблеми медулярного раку щитоподібної залози. Вона наголосила на трьох

основних тезах своєї лекції — важливість скринінгу кальцитоніну, можливість виконання операції, меншої за обсягом, ніж тиреоїдектомія, при медулярному раку та поява нових ефективних таргетних препаратів для системного лікування поширеного медулярного раку. Справді, тривала виживаність/смертність пацієнтів радикально змінилися після впровадження скринінгу кальцитоніну як раннього фактора виявлення медулярної карциноми (20/80 проти 80/20 % відповідно). Водночас не всі країни широко використовують цей маркер при обстеженні вузлів у щитоподібній залозі, які у випадку медулярної карциноми можуть не мати характерних сонографічних або цитологічних ознак. Стимульований кальцитонін крові у разі помірного його підвищення надає змогу встановити маленький операбельний рак до появи метастазів. Професор Лаура Фугаззола наводить приклад Японії, де в 2020 р. сформульовано нові рекомендації щодо обсягу хірургічного лікування медулярного раку. Якщо після генетичного тестування виявляється відсутність мутації RET-протоонкогена та малоймовірні метастази пухлини, можливо виконання лобектомії як втручання, яке забезпечує однакову виживаність пацієнтів порівняно з тотальною тиреоїдектомією. Європейські колеги пропонують доповнювати критерії сприятливого прогнозу (та можливого обмеження обсягу операції до гемітиреоїдектомії) імуногістохімічним визначенням (на етапі експрес-біопсії) фактора десмоплазії. Відсутність десмоплазії високо корелює з відсутністю мультифокальності, метастазів та екстраорганної інвазії пухлини. Для прогресуючих поширених медулярних карцином з широким метастатичним ураженням і швидким зростанням рівнів кальцитоніну та PEA виникли нові можливості системної терапії: мультикіназні інгібітори вандетаніб (вже відомий в Україні) і кабозантиніб (відносно новий) та їх комбіноване застосування, а також специфічний інгібітор онкопрогресування при позитивній мутації RET (спостерігається практично у всіх пацієнтів зі спадковим характером раку та у 50–70 % спорадичних випадків медулярного раку) — селперкатиніб. Останній демонструє найвражаючі результати — більш як 80% ефективність при тривалому застосуванні з відносно низькою токсичністю.

Беззаперечною перлиною запрошених лекторів-тиреоїдологів була Джулія-Ен Соса — колишній президент АТА, головний редактор «Світового журналу хірургії» (WJS), керівник комітету з підготовки нової редакції рекомендацій АТА з лікування диференційованого тиреоїдного раку. Саме знайомство з принципами підготовки оновлених рекомендацій АТА та їх сутністю було найбільш очікуваною подією з огляду на те, що попередні рекомендації (якими керується практично весь цивілізований світ) були оприлюднені ще 10 років тому (видані в 2015 році).

Професор Джулія-Ен Соса наголосила на реальній актуальності диференційованого раку щитоподібної залози, поширеність якого зростає не тільки через кращу діагностику, але й через почастишання агресивних та занедбаних випадків. Молекулярно-генетичні розробки зробили розуміння цієї патології більш глибо-

ким та висвітлили проблему диференційованого підходу до лікування тиреоїдного раку. Свій виступ вона побудувала на рамковому підході DATA, що окреслює етапи лікувального процесу та спостереження: діагноз — оцінка (assessment) оптимального шляху (лікування або спостереження) — лікування (treatment) або активне спостереження (як принципово новий підхід до пацієнтів із маленьким неагресивним папілярним раком) — оцінка (assessment) відповіді на проведенне лікування або змін під час активного спостереження чи моніторингу.

Вводиться нова градація груп ризику рецидиву — низький (5–10 %), низький/проміжний (10–15 %), проміжний/високий (15–30 %) та високий ризик (більше ніж 30 %). Оцінка відповіді на проведенне лікування первинного чи рецидивного раку визначається через 6 місяців лікування, а персистенцією вважається відсутність зникнення ознак раку впродовж шести місяців після первинного лікування. Стан повної ремісії має структурні (візуалізаційні) та біохімічні критерії, але не означає неможливість повернення захворювання впродовж моніторингу. Основним сироватковим критерієм залишається тиреоглобулін крові (ТГ) за відсутності підвищеного титру антитіл до ТГ. У нових рекомендаціях передбачається доповнити формулювання відмінної відповіді на лікування (excellent response) прийнятним показником ТГ менше за 2,5 нг/мл у випадку, коли не проводилась абляція залишкової тканини радіоактивним йодом після тиреоїдектомії (за якої залишається ідеальним рівень менше за 0,2 нг/мл). Це робиться з урахуванням значного звуження показань до застосування радіоактивного йоду для групи низького та проміжного ризику рецидивів.

Планується регламентація обсягу операції при диференційованому раку щитоподібної залози та її технічного забезпечення (перш за все нейромоніторингом гортанних нервів), визначення критеріїв різних варіантів відповіді на лікування, залишкової хвороби, повної ремісії, рецидиву. Молекулярні дослідження мають передувати визначенню тактики лікування агресивних та занедбаних форм раку, застосуванню нових системних таргетних препаратів.

Отже, очікуємо публікації нових рекомендацій АТА щодо ведення пацієнтів із диференційованим раком щитоподібної залози у найближчі місяці.

Дуже цікавими були повідомлення з різних країн про успіхи в лікуванні первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ). Ця хвороба залишається однією з найпоширеніших у практиці ендокринного хірурга. Досвід хірурга залишається визначальним фактором успіху, попри застосування новітніх технологій інтраопераційного визначення паратгормону крові, флуоресценції прищитоподібних залоз під час операцій. Видатний британський фахівець румунського походження Раду Міхай в почесній лекції імені Шарля Пройє «Як створити центр передового досвіду з хірургії прищитоподібних залоз» неодноразово згадував про баланс залучення нових технічних засобів та досвіду хірурга-паратиреолога. Так, після захоплення візуалізацією прищитоподібних залоз за допомогою Tc-99m-Sestamibi та інтраопераційним

визначенням паратгормону протягом останніх 15–20 років зараз спостерігається певною мірою скептичне ставлення до цих методів у випадку мультигландулярних, стертих форм ПГПТ, а також нормокальціємічного ПГПТ, який стає дедалі поширенішим приводом для операції. Згадуючи слова відомого фахівця паратиреоїдної хірургії 90-х років Д. Допмана, що «найкращий тест на локалізацію прищитоподібних залоз — це визначити локалізацію хорошого хірурга», проф. Раду Міхай каже, що те саме відбувається зараз із мрією про ідеальний метод візуалізації із застосуванням новітньої методики ПЕТ з C-11 холіном, коли початкові сподівання зіштовхнулись з тими самими питаннями — непомірно висока вартість дослідження та хибні результати при мультигландулярних формах ПГПТ. У цьому разі взірцем поєднання величезного персонального досвіду та залучення нових технологій залишається Паратиреоїдний центр професора Нормана з міста Тампа, Флорида (США), де на 15 000 операцій щорічно досягається 99% ефективність первинної операції.

Хоча ПЕТ з C-11 або F-18 холіном має найкращі показники чутливості й специфічності (87 і 90 %), особливо при негативних інших візуалізаційних методах, найбільш ефективним першим методом локалізації аденом прищитоподібних залоз у хворих з ПГПТ залишається СКТ у режимі 4D (84 і 83 %) з огляду на її доступність та низьку вартість.

Продовжуються пошуки нових формул для отримання переконливого лабораторного доказу одужання — проф. Озер Макай пропонує як більш надійний порівняно з іншими (Майамі, Халле, Відень, Рим) критерій зниження рівня паратгормону після успішної операції до 50 % та більше від початкового (або до норми) через 20 хвилин з продовженням терміну спостереження за рівнем паратгормону до 1 год після операції у разі наявних факторів затримки його ниркового кліренсу. Із цим не можна погодитись, оскільки затримка в зниженні рівня сироваткового паратгормону у разі дуже високого його вихідного рівня при нирковій недостатності може становити навіть 36–48 годин.

З'явилися нові свідчення щодо позитивного впливу хірургічного лікування ПГПТ не тільки на соматичні прояви, але й на настрій, сон (доповідь з Іспанії) та інтелект (Сербія), що доповнює арсенал клініцистів і показань до операції.

Також прості клініко-лабораторні критерії вказують на більшу ймовірність паратиреоїдної карциноми (навіть порівняно з атипичною паратиреоїдною пухлиною за класифікацією ВООЗ 2022 року) при ПГПТ, як-от: рівень паратгормону більше за 700 пг/мл, кальцій крові більше за 3 ммоль/л, діаметр пухлини більше за 3 см (мультицентрове дослідження PTRANY, Італія).

Мультигландулярний варіант ПГПТ та генетичне його походження є вельми ймовірними в пацієнтів, молодших за 40 років, навіть коли генетичне тестування не знаходить відомих мутацій (група авторів з Лондону, Велика Британія).

Італійські автори поділилися своїм відкриттям нової мутації в 6-й хромосомі (GSM2), яка відповідальна за один із варіантів сімейного ізольованого ПГПТ; тобто

група FHNPT продовжує «розмиватись» і демонструвати конкретний генетичний патогенез, як у даному випадку. Частота її невелика — менше за 1 % (5 випадків на 690 прооперованих пацієнтів з ПППТ в університетській клініці Падуї (Італія) за 10 років). Мультигландулярне ураження становить 60 %, тобто націлена операція з видалення однієї аденоми в такому випадку є не найкращим варіантом, хоча середній вік пацієнтів становив понад 60 років.

Декілька цікавих доповідей надали французькі та італійські колеги, які тривалий час займаються нейроендокринними пухлинами. Так, аналіз 233 пацієнтів із синдромом Золлінгера — Еллісона (як компонента синдрому MEN1) за 30 років у Парижі (Франція) продемонстрував переваги концентрації хворих у спеціалізованих клініках, де виконання радикальних операцій (резекції підшлункової залози з висіченням слизової дванадцятипалої кишки та лімфодисекцією) дало найкращі результати виживання та одужання при гастриномах, які часто мають множинний і метастатичний характер. Насамперед це стосується пухлин, більших за 2 см, які при ретельному дослідженні можуть показати наявність дуоденального поширення та метастазів. Агресивне хірургічне лікування цієї групи (на відміну від лікування блокаторами протонної помпи) демонструє переваги при довгостроковому спостереженні.

Італійські автори (Падуа, Італія) показали реальну частоту досить рідкісної нейроендокринної пухлини, яка виробляє соматостатин (11 на 432 випадки GEP-NET). Пухлини частіше (8 : 3) локалізуються в дванадцятипалій кишці, аніж у підшлунковій залозі, мають

схильність до регіонарного метастазування, але водночас демонструють непоганий прогноз навіть після обмеженого хірургічного лікування з висіченням пухлини.

Загалом Європейське товариство ендокринних хірургів у своє 20-річчя демонструє високий і сталий рівень розвитку, перспективи поглиблення керівного впливу на весь процес хірургічного лікування ендокринних захворювань, відкритість до залучення нових членів та кооперації в напрямку навчання й наукових проєктів. Цьому сприяє і Рада національних делегатів ESES, яку зараз очолює дуже активний та авторитетний ендокринний хірург, представник Греції Яніс Котелідакіс, який з радістю відкликається на запити національних представників та окремих ендокринних хірургів, зокрема з України.

Хочеться вірити, що для українських колег ця актуальна інформація буде корисною та спонукатиме до подальшого професійного вдосконалення і міжнародної європейської інтеграції, попри всі виклики нашого сьогодення.

**Підготував С.М. Черенько,
д.м.н., професор, FEBS/DES (ендокринна хірургія),
заслужений діяч науки і техніки України;
національний делегат України в ESES;
представник Американського товариства хірургії
голови та шиї (AHNS) у Східній Європі;
член виконавчого комітету
Азійсько-Тихоокеанського товариства
тиреоїдних хірургів (APTS);
керівник центру ендокринної хірургії
міжнародної клініки «CitiDoctor» (Київ) ■**

УДК 616.441-008.61-089.81

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1438>Товкай О.А.¹, Паламарчук В.О.¹, Смоловик Н.В.¹,
Ліщинський П.О.¹, Стоцька Л.В.¹, Яців А.Р.¹, Куц В.В.^{1,2}¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ, Україна² ДУ «Національний науковий центр фізичної реабілітації, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського
НАМН України», м. Київ, Україна

Ефективність мініінвазивних методів (лазеріндукована інтерстиціальна термотерапія та черезшкірна етанолова склеротерапія) в лікуванні хвороби Пламмера

Резюме. Мета: дослідити ефективність мініінвазивних методів лазеріндукованої інтерстиціальної термотерапії (ЛІТТ) та її комбінації з черезшкірною етаноловою абляцією (ЧЕА) у лікуванні токсичних аденом щитоподібної залози. Визначити кратність процедури ЛІТТ та параметри лазерного випромінювання для досягнення стійкого позитивного терапевтичного ефекту. **Матеріали та методи.** У період з 2020 по 2024 рік проліковано 24 пацієнти із хворобою Пламмера, які не отримували попередню тиреостатичну терапію перед сеансом ЛІТТ та були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли хворі із переважно паренхіматозною структурою вузла, у яких була застосована ЛІТТ як монотерапія (16 пацієнтів); до другої групи — хворі з наявним кістозним компонентом, які отримали комбінований вплив: черезшкірна етанолова склеротерапія з подальшою ЛІТТ (8 пацієнтів). Пацієнти пройшли ультразвукове та гормональне обстеження після лазерної абляції через 2, 4 та 6 місяців. Контрольні точки дослідження: об'ємне зменшення вузла у відсотках порівняно з об'ємом до лікування (VRR), рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину, вільного трийодтироніну, антитіл до рецептора ТТГ. **Результати.** У всіх пацієнтів спостерігався позитивний результат лікування. VRR для пацієнтів першої групи становив $88,3 \pm 7,9\%$ (min — 71,5, max — 95,4), для пацієнтів другої групи — 72% (min — 59,5, max — 85,4). Частка пацієнтів, у яких зафіксовано еутиреоїдний стан після першого сеансу, перебувала в межах від 100% для вузлів меншого об'єму (до 4 см³) до 63% для вузлів максимального об'єму (до 13 см³). Після завершення лікування (максимальна кількість сеансів ЛІТТ — 4) у всіх пацієнтів відзначався стійкий еутиреоїдний стан. Ефективна питома енергія для солідних вузлів становила ≈ 900 Дж/мл, для змішаних кістозно-паренхіматозних вузлів питома енергія була меншою та становила ≈ 790 Дж/мл (для об'єму вузла після ЧЕА). Із ускладнень було зафіксовано один випадок кровотечі та помірний больовий синдром (до 6 балів за візуальною аналоговою шкалою болю). **Висновки.** Лазерна термічна абляція токсичних аденом щитоподібної залози під ультразвуковим контролем є додатковим безпечним і ефективним мініінвазивним лікувальним варіантом. Редукція солідних вузлів щитоподібної залози є ефективною з часом, якщо питома енергія перевищує 900 Дж/мл (для первинного об'єму вузла). Редукція змішаних кістозно-паренхіматозних вузлів є ефективною за умови ефективності дії етанолу, питома енергія для таких вузлів є меншою та становить ≈ 790 Дж/мл (для об'єму вузла після ЧЕА). Сумарна енергія на курс лікування не повинна бути меншою за розрахункову ($E_{\Sigma} \approx E_{\text{пит}} \times V_{\text{вузла}}$). Клінічні результати є значно сприятливішими при токсичних аденомах малого розміру, ніж при вузлах великого розміру.

Ключові слова: лазеріндукована інтерстиціальна термотерапія; хвороба Пламмера; токсичний зуб; малоінвазивне лікування; черезшкірна абляція етанолом

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Паламарчук Володимир Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: paldoc@i.ua; тел.: +380 (67) 267-74-97For correspondence: Volodymyr Palamarchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Scientific 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: paldoc@i.ua; phone: +380 (67) 267-74-97

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

Вступ

Згідно з даними досліджень, поширеність вузлових форм зоба залишається високою серед дорослого населення і сягає 63 % [1]. При цьому лише 5–8 % одиночних вузлів мають властивості автономного функціонування, лікування яких починається з призначення тіонамідів [2]. Таке лікування сприяє нормалізації концентрації вільного трийодтироніну (vT_3), вільного тироксину (vT_4) і тиреотропного гормону (ТТГ), однак остаточною терапією претоксичних і токсичних аденом (ТА) щитоподібної залози (ЩЗ) залишаються радіоїод-терапія і оперативне втручання [3].

Кожний з цих методів має свої переваги й ризики. Хірургічний підхід розглядається як найбільш радикальний метод лікування, з огляду серед іншого на ризики специфічних післяопераційних ускладнень, які погіршують якість життя [4]. Подібні обмеження змушують шукати варіанти з менш вираженими побічними ефектами [5].

З початку 2000-х років такі мініінтервенційні методи, як черезшкірна етанолова склеротерапія (черезшкірна етанолова абляція, ЧЕА) та лазеріндукована інтерстиціальна термотерапія (ЛІТТ) стали безпечною альтернативою хірургічному втручанню [6, 7].

ЛІТТ під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) вперше була представлена Н. Døssing et al. для лікування доброякісних вузлів ЩЗ [8]. Після цього опубліковано численні дослідження, які підтверджують безпеку та ефективність такої терапії [9, 10]. Деякі дослідження також були опубліковані щодо ефективності ЛІТТ при вузловому токсичному зобі [11]. Однак багато досліджень проводилися на невеликій серії пацієнтів, а іноді й на окремих випадках, з обмеженим періодом спостереження (6–12 місяців) [12]. Оскільки ТА ЩЗ — добре інкапсульоване гомогенне новоутворення, у якому через молекулярний дефект не відбувається спонтанного розділення ТА і багатовузлового токсичного зоба, показано саме мініінтервенційне термальне лікування, якщо автономія ЩЗ діагностована з субклінічним або явним гіпертиреозом [13–15].

Історія застосування ЛІТТ для лікування доброякісних вузлів ЩЗ розпочинається з 2000-х років [16, 17]. При аналізі літератури інформація про ефективність лікування ТА ЩЗ солідної будови обширна та різноманітна, тоді як проблема лікування змішаних кістозно-паренхіматозних вузлів залишається недостатньо висвітленою. Тому основними кінцевими точками нашого дослідження було оцінити здатність ЛІТТ відновлювати стан стійкого еутиреозу для вузлів як солідної, так і змішаної кістозно-паренхіматозної будови, оцінити зменшення об'ємних параметрів вузла внаслідок ЛІТТ як монотерапії, так і в комбінації із ЧЕА, визначити параметри та кратність впливу.

Мета дослідження: дослідити ефективність мініінвазивних методів лазеріндукованої термотерапії та її комбінації із черезшкірною етаноловою абляцією у лікуванні токсичних аденом щитоподібної залози. Визначити кратність процедури ЛІТТ та параметри лазерного випромінювання для досягнення стійкого позитивного терапевтичного ефекту.

Матеріали та методи

Проведене ретропроспективне моноцентрове дослідження на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Термін дослідження — 3 роки (з 2020 по 2024 р.). Досліджувана група хворих ($n = 24$) не отримувала попередню терапію тиреостатичними препаратами (у пацієнтів відзначався супресований рівень ТТГ, помірно підвищений vT_3 без значущих клінічних проявів). Співвідношення жінок та чоловіків становило 12 : 1, середній вік хворих — $40,2 \pm 2,9$, діапазон 22–77 років. Хворі були розподілені на дві підгрупи. До першої ($n = 16$) увійшли пацієнти із переважно паренхіматозною структурою вузла, яким проведено лазерну термальну монотерапію. Пацієнтам другої підгрупи ($n = 8$) з наявним кістозним компонентом більш ніж 20 % об'єму вузла проведено комбінований вплив: ЧЕА на першому етапі та ЛІТТ — на другому етапі лікування. Об'єм введеного етанолу становив ≈ 70 % від об'єму вузла. Для виконання ЛІТТ застосовувалась система Medical Diode Laser System, model Velas II-30B (China), параметри випромінювання: довжина 1064 нм, режим безперервний, потужність від 3,4 до 4,3 Вт. Пацієнти пройшли ультразвукове та гормональне дослідження після лазерної абляції через 2, 4 та 6 місяців.

Контрольні точки дослідження: об'ємне зменшення вузла у відсотках порівняно з об'ємом до лікування (VRR). Визначення ТТГ, vT_3 , vT_4 , антитіл до рецептора ТТГ проводили усім хворим через 3–4 місяці після лікування. Бажаний позитивний результат: стійкий клінічний та лабораторний стан еутиреозу, VRR > 70 %. Якщо на повторному огляді не відзначалося позитивної динаміки (бажаного зменшення об'єму рідинного або паренхіматозного компонента), виконувалась повторна ЧЕА або ЛІТТ.

Для топічної діагностики використовували ультразвуковий сканер Philips HD11XE та лінійний датчик з частотою 7–12 МГц. Розраховувався об'єм новоутворення в мілілітрах, його ехогенність.

Ефективність наведених методів лікування оцінювалась за динамікою рівня тиреоглобуліну сироватки крові, антитіл до тиреоглобуліну крові в еутиреодному стані перед маніпуляцією та через 3, 6 та 12 місяців.

Усім пацієнтам на передпроцедурному етапі було проведено тонкоголкуву аспіраційну пункційну біопсію. З метою мінімізації діагностичних помилок був проведений перегляд двома незалежними експертами. У дослідження включали пацієнтів з результатами BSRTS 2.

Інформовану згоду отримали від усіх пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, після докладного пояснення усіх можливих наслідків операції.

У дослідженні використовувались методи описової статистики.

Результати

Результати лікування 16 пацієнтів із переважно паренхіматозною структурою вузла, яким була застосована лазерна термальна монотерапія, наведені в табл. 1.

У результаті дослідження з'ясовано, що для вузлів розмірами до 3 см^3 знадобилось близько 2 сеансів ЛІТТ та найменший середній показник кількості енергії на

Таблиця 1. Результати лікування пацієнтів першої групи (застосування лазерної термальної монотерапії)

Загальний V _в , см ³	V _в , см ³	Кількість сеансів ЛІТТ	Питома енергія, Дж/мл	Середня енергія на 1 сеанс, Дж	Σ енергія на лікувальний курс, Дж	Ехогенність	Ехо-структура	V _в /V _с	VRR, %	Еутиреоз після першого сеансу, n (%)	ВАШ, бал, сер. (діапазон)	Ускладнення, кількість
2-3 (n = 4)	3,6 ± 0,6 (min 2,8, max 4,0)	2-3	611,8 ± 99,3 (min 529,2, max 756,1)	1088,0 ± 283,6 (min 746, max 1436)	1934,0 ± 496,0 (min 1910, max 2184)	Ізоехогенні	Солідна	< 0,4	84,2 ± 10,9 (min 72,6, max 98,4)	4 (100)	5,3 (2-7)	-
4-5 (n = 11)	4,7 ± 0,4 (min 4,1, max 5,0)	2-4	771,4 ± 47,7 (min 667, max 810)	154,0 ± 148,3 (min 983, max 1492)	3768,0 ± 173,6 (min 3497, max 4023)	Ізоехогенні	Солідна	≈ 0,4	88,3 ± 7,9 (min 71,5, max 95,4)	9 (81,8)	5,8 (4-7)	Кровотеча, 1
> 5 (n = 1)	6,8 см ³	4	880	922,0 ± 83,6 (min 746, max 1436)	3680	Ізоехогенні	Переважно солідна	> 0,4	66 %	1	8	-

Таблиця 2. Результати лікування пацієнтів другої групи (комбінований вплив ЧЕА на першому етапі та ЛІТТ на другому етапі лікування)

Загальний V _в , см ³	V _в , см ³	Кількість сеансів ЧЕА	Σ V спирту, мл	Кількість сеансів ЛІТТ	Питома енергія, Дж/мл	Середня енергія на 1 сеанс, Дж	Σ енергія на лікувальний курс, Дж	Ехогенність	Ехо-структура	V _в /V _с	VRR, %	Еутиреоз після першого сеансу, n (%)	ВАШ, бал, сер. (діапазон)	Ускладнення, кількість
> 5 (n = 8)	8,7 ± 2,7 (min 5,7, max 13,7)	1,8 ± 0,7 (min 1, max 3)	4,25 ± 3,28 (min 2, max 12)	2-4	792,1 ± 50,6 (min 667, max 810)	895,0 ± 117,2 (min 783, max 1142)	2788,0 ± 636,0 (min 1197, max 3027)	Гіпо- та ізоехогенні ділянки	Неоднорідна: колоїдні порожнини	> 0,4	72,0 ± 8,5 (min 59,5, max 85,4)	5 (62,5)	5,8 (3-8)	-

лікувальний курс — 1934,0 Дж. З цими показниками досягнуто зменшення об'єму вузлів у середньому на 84,2 % та перехід до еутиреїдного стану в усіх пацієнтів (табл. 1, рис. 1–3). Для вузлів розмірами від 4 до 5 см³ необхідно було застосувати від 2 до 4 сеансів, більша енергія на лікувальний курс — 3768,0 Дж. При цьому досягнуто середнє зменшення об'єму вузлів на 88,3 % і досягнуто еутиреїдного стану у 9 з 11 осіб. Зареєстровано 1 випадок кровотечі після сеансу ЛІТТ. Також проводилось лікування 1 пацієнту з об'ємом ТА 6,8 см³, якому проведено 4 сеанси ЛІТТ, кількість енергії на весь курс лікування — 3680,0 Дж. У цього пацієнта досягнуто зменшення об'єму вузла на 66 % і еутиреїдного стану через 3 місяці після останнього сеансу.

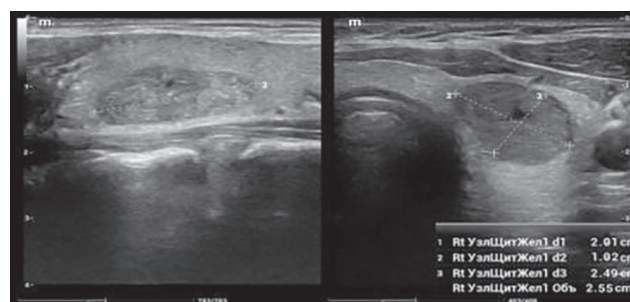


Рисунок 1. УЗД через 4 місяці після першого сеансу ЛІТТ. Об'ємна редукція недостатня. VRR ≈ 40,7 %

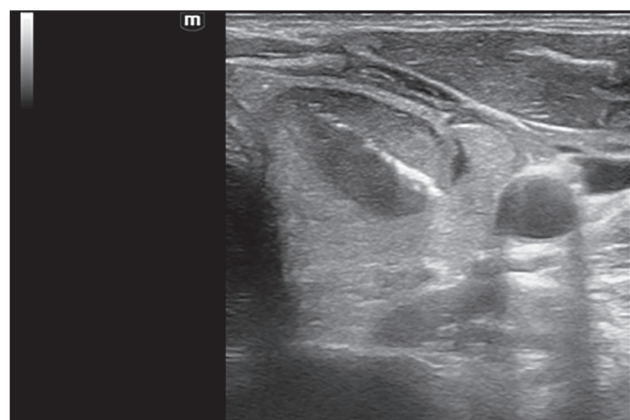


Рисунок 2. УЗД під час другого сеансу лазерної абляції показує лінійну гіперехогенну ділянку навколо лазерного волокна, що відображає ефект вапоризації

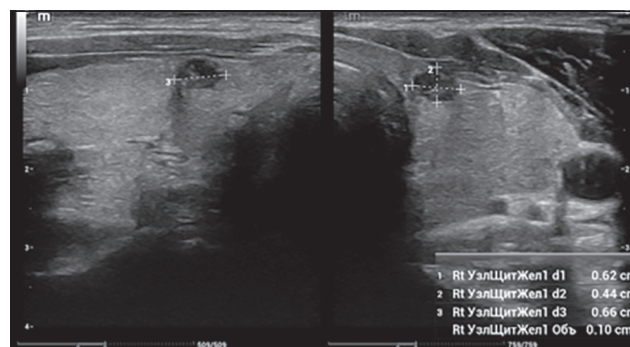


Рисунок 3. УЗД через 4 місяці після другого сеансу ЛІТТ. Об'ємна редукція відповідає бажаному позитивному результату. VRR ≈ 97,6 %

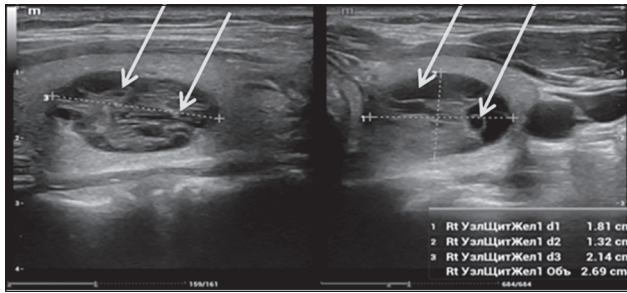


Рисунок 4. УЗД через 2 місяці після першого сеансу ЧЕА. Об'ємна редукція недостатня. $VRR \approx 42,6\%$. У кістозні порожнини повторно введено 3 мл етанолу (стрілки)

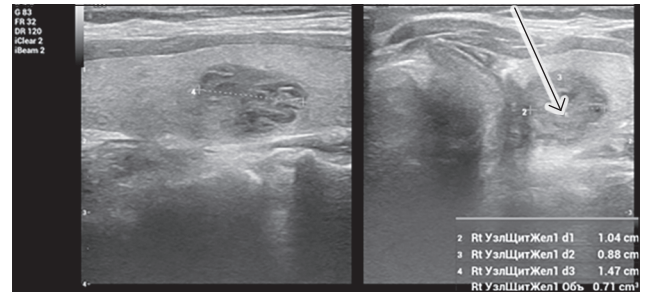


Рисунок 5. УЗД після повторного сеансу ЧЕА. Відзначається значне зменшення кістозних порожнин. $VRR \approx 85,6\%$. Додатково проведено 1 сеанс ЛІТТ (стрілка), $E = 594$ Дж

Результати лікування пацієнтів другої групи ($n = 8$) з наявним кістозним компонентом більше ніж 20 % об'єму вузла та комбінованим впливом ЧЕА на першому етапі та ЛІТТ на другому етапі лікування наведені в табл. 2.

Вузли з кістозним компонентом потребують комплексного підходу (ЧЕА і ЛІТТ) для досягнення бажаного результату, що, у свою чергу, потребує більше часу, ніж лікування паренхіматозних вузлів (табл. 2). У групі з 8 осіб із середнім розміром вузла $8,7 \text{ см}^3$ кожному пацієнту знадобилося в середньому 2 сеанси склеротерапії з евакуацією кістозного вмісту та введенням сумарно до 5 мл спирту для зменшення об'єму порожнини (рис. 4–6). Після додаткового проведення від 2 до 4 сеансів ЛІТТ кількість енергії на весь курс лікування — 2768 Дж (питома енергія ≈ 800 Дж/мл), досягнуто зменшення об'єму вузла на 72 %. У 5 з 8 пацієнтів досягнуто еутиреоїдного стану після першого сеансу ЛІТТ. Ускладнень під час лікування не спостерігалось.

Обговорення

ЛІТТ під ультразвуковим контролем для лікування доброякісних вузлів ЩЗ є реальною альтернативою традиційній хірургії. Однак опубліковані дослідження після впровадження ЛІТТ містять суперечливі дані щодо енергії, необхідної для лікування.

У нашому дослідженні найменший середній показник кількості енергії на лікувальний курс становив 1934,0 Дж для вузлів до 3 см^3 , 3768,0 Дж — для вузлів від 4 до 5 см^3 та 3680,0 Дж — для ТА розміром $6,8 \text{ см}^3$. Абляція вузлів ЩЗ є ефективною з часом, лише якщо надається достатня кількість енергії на одиницю об'єму пухлини ($> 400\text{--}500$ Дж/мл для вузла, який потребує лікування), хоча вона може викликати пропорційні побічні ефекти [6]. У нашому дослідженні ефективна питома енергія перебувала в межах від 600 до 900 Дж, яка була тим більше, чим більший був початковий об'єм пухлини.

Лазерна абляція під контролем УЗД є ефективною та безпечною для лікування як «холодних» вузлів, так і ТА [18]. Метаболізм при автономних аденомах характеризується здебільшого значним збільшенням накопичення йоду і, отже, високою швидкістю йодування. Активація мутацій рецептора ТТГ і мутації Gs-альфа з меншою частотою є основними причинами виникнення токсичних аденом або гіперфункціонуючих вузлів при багатовузловому токсичному зобі [19, 20]. Унаслідок молекулярного дефекту не відбувається спонтанного

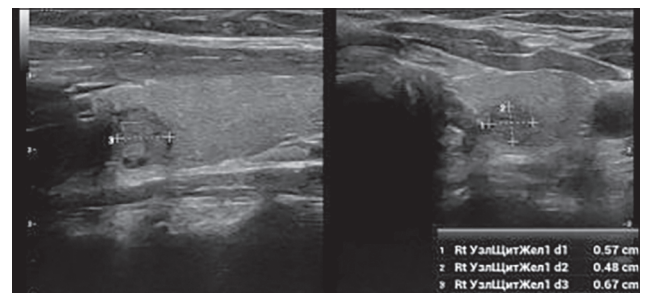


Рисунок 6. УЗД через 11 місяців після сеансу ЛІТТ. Об'ємна редукція відповідає бажаному позитивному результату. $VRR \approx 98,2\%$

розділення ТА і багатовузлового токсичного зоба. Таким чином, абляційне лікування, як правило, показане, якщо автономія вузла ЩЗ діагностована з субклінічним або явним гіпертиреозом [21].

ТА частіше трапляється у жінок, ніж у чоловіків, і може виникнути в будь-якому віці, частіше від 30 до 60 років, у нашому дослідженні це співвідношення становить 12 : 1.

Клінічні результати є значно сприятливішими при ТА малого розміру, ніж при автономно функціонуючих вузлах великого розміру [22]. Під час нашого дослідження для ТА розмірами до 3 см^3 застосовували 2 сеанси ЛІТТ, для вузлів розмірами $4\text{--}5 \text{ см}^3$ — від 2 до 4 сеансів, для ТА розміром $6,8 \text{ см}^3$ знадобилось 4 сеанси.

Для вузлів з кістозним компонентом використовувалась методика комбінованого впливу на новоутворення (етанолова склеротерапія з подальшою лазерною абляцією), що мало позитивний клінічний ефект.

Результати проведеного нами дослідження підтверджують низьку частоту серйозних ускладнень. В одного пацієнта відзначалася кровотеча після сеансу ЛІТТ, яку вдалося зупинити консервативно. Середній рівень болювого порогу — 5/10 балів.

Таким чином, згідно з результатами досліджень, ЛІТТ як монотерапія та у комплексі із ЧЕА під контролем УЗД являє собою безпечний і ефективний терапевтичний варіант для пацієнтів з ТА, особливо солітарних вузлів. Кандидатами на цей метод лікування є категорія пацієнтів, які не тільки відмовляються від хірургічного втручання або мають високі ризики хірургічного втручання, але й мають високі шанси успішного малоінвазивного лікування — пухлина розміром до 3 см^3 , паренхіматозної будови, з помірною гормональною активністю.

Висновки

Лазерна термічна абляція токсичних аденом щитоподібної залози під ультразвуковим контролем є додатковим безпечним і ефективним мініінвазивним лікувальним варіантом.

Редукція солідних вузлів щитоподібної залози є ефективною з часом, якщо питома енергія перевищує 900 Дж/мл (для первинного об'єму вузла). Редукція змішаних кістозно-паренхіматозних вузлів є ефективною за умови ефективності дії етанолу, питома енергія для таких вузлів є меншою та становить ≈ 790 Дж/мл (для об'єму вузла після ЧЕА). Сумарна енергія на курс лікування не повинна бути меншою за розрахункову ($E_{\Sigma} \approx E_{\text{пит}} \times V_{\text{вузла}}$).

Клінічні результати є значно сприятливішими при токсичних аденомах малого розміру, ніж при вузлах великого розміру.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено у рамках НДР «Застосування та вдосконалення малоінвазивних методів лікування новоутворень щитоподібної залози BSRTS 2-4» (№ ДР 0123U100394), що фінансується за рахунок держбюджету МОЗ України.

Внесок авторів. Паламарчук В.О. — концепція і дизайн дослідження, редагування; Смоліков Н.В., Куц В.В. — збір та опрацювання матеріалу; Стоцька Л.В. — ультразвукове дослідження; Ліщинський П.О., Яців А.Р. — збір та опрацювання матеріалу, написання тексту; Товкай О.А. — редагування.

Список літератури

1. Nakahata N, Asano M, Abe N, Ejiri H, Ota H, Suzuki S, et al. Prevalence of thyroid diffuse goiter and its association with body mass index and the presence of cysts and nodules in children and adolescents: the Fukushima Health Management Survey. *Endocr J*. 2024 Apr 30;71(4):383-393. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0609. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38369332.
2. AlSaedi AH, Almalki DS, ElKady RM. Approach to Thyroid Nodules: Diagnosis and Treatment. *Cureus*. 2024 Jan 13;16(1):e52232. doi: 10.7759/cureus.52232. PMID: 38352091; PMCID: PMC10861804.
3. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067. PMID: 37358008; PMCID: PMC10448590.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1462. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx. PMID: 27521067.
5. de Boer H, Bom W, Veendrick P, Bom E, van Borren M, Joosten F. Hyperactive thyroid nodules treated by radiofrequency ablation: a Dutch single-centre experience. *Neth J Med*. 2020 Mar;78(2):64-70. PMID: 32332175.

6. Gambelunghe G, Fede R, Bini V, Monacelli M, Avenia N, D'Ajello M, et al. Ultrasound-guided interstitial laser ablation for thyroid nodules is effective only at high total amounts of energy: results from a three-year pilot study. *Surg Innov*. 2013 Aug;20(4):345-50. doi: 10.1177/1553350612459276. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22991383.

7. Cervelli R, Mazzeo S, Boni G, Boccuzzi A, Bianchi F, Brozzi F, et al. Comparison between radioiodine therapy and single-session radiofrequency ablation of autonomously functioning thyroid nodules: A retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Apr;90(4):608-616. doi: 10.1111/cen.13938. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30657603.

8. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Long-term outcome following laser therapy of benign cystic-solid thyroid nodules. *Endocr Connect*. 2019 Jul;8(7):846-852. doi: 10.1530/EC-19-0236. PMID: 31163398; PMCID: PMC6599214.

9. Gambelunghe G, Stefanetti E, Avenia N, De Feo P. Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: Results of 10-Year Follow-Up in 171 Patients. *J Endocr Soc*. 2021 May 5;5(7):bvab081. doi: 10.1210/jendso/bvab081. PMID: 34159286; PMCID: PMC8212682.

10. Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, Achille G, Barbaro D, Bernardi S, et al. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):376-382. doi: 10.1080/02656736.2019.1575482. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30909759.

11. Bernardi S, Rosolen V, Barbone F, Borgato S, Deandrea M, De Feo P, et al. Clinical Outcomes of Thermal Ablation Re-Treatment of Benign Thyroid Nodules: A Multicenter Study from the Italian Minimally Invasive Treatments of the Thyroid Group. *Thyroid*. 2024 Mar;34(3):360-370. doi: 10.1089/thy.2023.0501. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38149599.

12. Gambelunghe G, Stefanetti E, Colella R, Monacelli M, Avenia N, De Feo P. A single session of laser ablation for toxic thyroid nodules: three-year follow-up results. *Int J Hyperthermia*. 2018 Aug;34(5):631-635. doi: 10.1080/02656736.2018.1437931. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29409365.

13. Tonacchera M, Führer D. Toxic Adenoma and Multinodular Toxic Goiter. In: Vitti P, Hegedüs L, (eds). *Thyroid Diseases*. *Endocrinology*. 2018; Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45013-1_18.

14. Barbaro D, Orsini P, Lapi P, Pasquini C, Tuco A, Righini A, Lemmi P. Percutaneous laser ablation in the treatment of toxic and pretoxic nodular goiter. *Endocr Pract*. 2007 Jan-Feb;13(1):30-6. doi: 10.4158/EP.13.1.30. PMID: 17360298.

15. Mauri G, Papini E, Bernardi S, Barbaro D, Cesareo R, De Feo P, et al. Image-guided thermal ablation in autonomously functioning thyroid nodules. A retrospective multicenter three-year follow-up study from the Italian Minimally Invasive Treatment of the Thyroid (MITT) Group. *Eur Radiol*. 2022 Mar;32(3):1738-1746. doi: 10.1007/s00330-021-08289-8. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34751793.

16. Døssing H, Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation — Initial experience. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):53-7. doi: 10.1148/radiol.2251011042. PMID: 12354983.

17. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):272-80. doi: 10.1148/radiol.2321021368. Epub 2004 May 20. PMID: 15155898.

18. Wang L, Wang P, Chen Z, Lin Y, Liu Y, Peng R, et al. Image-guided Thermal Ablation as a Promising Approach to Both Nontoxic and Toxic Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *Acad Radiol*.

2023 Nov;30(11):2636-2646. doi: 10.1016/j.acra.2023.02.002. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36872180.

19. Pace-Asciak P, Russell JO, Shaear M, Tufano RP. Novel Approaches for Treating Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 30;11:565371. doi: 10.3389/fendo.2020.565371. PMID: 33250857; PMCID: PMC7673400.

20. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J*. 2020 Jul;9(4):172-185. doi: 10.1159/000508484. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32903999; PMCID: PMC7445670.

21. Negro R, Salem TM, Greco G. Laser ablation is more effective for spongiform than solid thyroid nodules. A 4-year retrospective follow-up study. *Int J Hyperthermia*. 2016 Nov;32(7):822-8. doi: 10.1080/02656736.2016.1212279. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27405595.

22. Mauri G, Cova L, Monaco CG, Sconfienza LM, Corbetta S, Benedini S, et al. Benign thyroid nodules treatment using percutaneous laser ablation (PLA) and radiofrequency ablation (RFA). *Int J Hyperthermia*. 2017 May;33(3):295-299. doi: 10.1080/02656736.2016.1244707.

Отримано/Received 15.07.2024

Рецензовано/Revised 27.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.10.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Tovkai, MD, DSc, PhD, Professor, Director, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: director.tovkai@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1329-279X

Volodymyr Palamarchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: paldoc@i.ua; phone: +380 (67) 267-74-97; https://orcid.org/0000-0001-9554-4817

Nadiya Smolovyk, Surgeon, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nadiozha@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5001-6014

Pavlo Lishchynskiy, PhD in Medicine, Surgeon, Research Fellow, Department of Endocrine Surgery, Department of Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Endosurg88@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3586-0468

Liudmyla Stotska, Ultrasound Diagnostician, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: l_stotskaya@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-8506-469X

Anatolii Yatsiv, Surgeon, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: yatsiv.likar@gmail.com; https://orcid.org/0009-0000-6790-5208

Volodymyr Kuts, Senior Research Fellow, Department of Information and Computer Technologies, State Institution "National Scientific Center of Phthiatriy, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovskiy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua; Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-4434-7298

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 study was carried out within the framework of the National Development Program "Application and improvement of minimally invasive methods of treatment of thyroid neoplasms BSRTS 2-4" (No. DR 0123U100394), which is financed from the state budget of the Ministry of Health of Ukraine.

Authors' contribution. V.O. Palamarchuk — research concept and design, editing; N.V. Smolovyk, V.V. Kuts — collection and processing of material; L.V. Stotskaya — ultrasound examination; P.O. Lishchynskiy, A.R. Yatsiv — collection and processing of material, writing text; O.A. Tovkai — editing.

O.A. Tovkai¹, V.O. Palamarchuk¹, N.V. Smolovyk¹, P.O. Lishchynskiy¹, L.V. Stotska¹, A.R. Yatsiv¹, V.V. Kuts^{1,2}

¹ Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² State Institution "National Scientific Center of Phthiatriy, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovskiy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Effectiveness of minimally invasive methods (laser-induced interstitial thermotherapy and percutaneous ethanol sclerotherapy) in the treatment of Plummer's disease

Abstract. Background. The purpose of the study was to investigate the effectiveness of minimally invasive methods, such as laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) and its combination with percutaneous ethanol ablation (PEA), in treating toxic thyroid adenomas. To determine the multiplicity of the LITT procedure and parameters of laser radiation to achieve a stable positive therapeutic effect. **Materials and methods.** Between 2020 and 2024, 24 patients with Plummer's disease who did not receive previous thyrostatic therapy before the LITT session were treated and were divided into 2 groups. Patients of the first group with a predominantly parenchymal structure of the node received LITT monotherapy (16 patients), patients of the second group with an existing cystic component received percutaneous ethanol sclerotherapy followed by LITT (8 patients). Patients underwent ultrasound and hormonal follow-up after laser ablation at 2, 4, and 6 months. Study endpoints: percent nodal volume reduction compared to pretreatment volume (VRR), thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine, free triiodothyronine, TSH-receptor antibodies. **Results.** All patients had a positive result of treatment. The average nodal volume reduction ratio (VRR) for patients in the first group was $88.3 \pm 7.9\%$ (min — 71.5, max — 95.4), and for patients in the second group — 72% (min — 59.5, max — 85.4). The percentage of patients in whom the euthyroid status was recorded after the first

session ranged from 100 % for nodes of smaller volume (up to 4 cm³) to 63 % for nodes of maximum volume (up to 13 cm³). After the completed treatment (the maximum number of LITT sessions — 4), all patients had a stable euthyroid status. The effective specific energy for solid nodules is ≈ 900 J/ml, for mixed cystic-parenchymal nodules the specific energy is lower and ≈ 790 J/ml (for the volume of the nodule after PEA). Complications: one case of bleeding was recorded, and a moderate pain syndrome: 6 points on the Visual Analog scale. **Conclusions.** Laser thermal ablation of toxic thyroid adenomas under ultrasound guidance offers an additional safe and effective minimally invasive treatment option. Reduction of solid thyroid nodules is effective over time if the specific energy exceeds 900 J/ml (for the primary nodule volume). The reduction of mixed cystic-parenchymal nodules is effective under the condition of the effectiveness of ethanol, the specific energy for such nodules is less than ≈ 790 J/ml (for the volume of the nodule after PEA). The total energy for the course of treatment should not be less than the calculated ($E_{\Sigma} \approx E_{\text{spec}} \times V_{\text{node}}$). Clinical outcomes are significantly more favorable in small toxic adenomas than in large nodes.

Keywords: laser-induced interstitial thermotherapy; Plummer disease; toxic goiter; minimally invasive treatment; percutaneous ethanol ablation

UDC 616.36-003.826-06:616.61-02:616.379-008.64]-036.1-08-039.76 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1439>

Z. Ya. Kotsiubiichuk, A. A. Antoniv, O. V. Rusnak-Kaushanska, L. V. Kanovska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Correction of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. The relevance of finding optimal methods to treat patients with a comorbid non-alcoholic steatohepatitis (NASH) that developed against the background of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is due to the fact that these diseases have a number of common cause-and-effect mechanisms, and if diabetic kidney disease (DKD) develops, also mutual burden mechanisms. The purpose of the study was to find out the possible influence of a combination of metformin, rosuvastatin, essential phospholipids and quercetin on the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis, diabetic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, as well as on the state of the blood lipids, parameters of carbohydrate metabolism compensation, the degree of insulin resistance, which are factors for the progression of NASH and diabetic kidney disease. **Materials and methods.** Studies were conducted on the dynamics of treatment in 60 patients with NASH, T2DM and DKD stage I–III: 48 (80.0 %) of them had mild NASH, and 12 (20.0 %) had moderate NASH. A comorbid disease in 100 % of patients was moderate type 2 diabetes: 15 (25.0 %) people were diagnosed with diabetes in the stage of compensation, 45 (75.0 %) had subcompensated disease. **Results.** The positive effect of quercetin was noted by us in relation to the content of low-density lipoprotein cholesterol in the blood that was increased by 1.8 times ($p < 0.05$) before the treatment: a decrease after it was 1.7 times ($p < 0.05$) in group 2 and 1.3 times ($p < 0.05$) in group 1. Comprehensive therapy with the inclusion of quercetin contributed to a probable increase in anti-atherogenic high-density lipoprotein (by 1.3 times, $p < 0.05$) with the normalization of the indicator after the treatment, while traditional therapy in this contingent did not lead to any probable changes. **Conclusions.** The combination therapy for type 2 diabetes mellitus and NASH with the addition of quercetin contributed to the elimination of the main clinical and laboratory symptoms of NASH exacerbation, a probable reduction in the liver inflammation (a decrease in markers of cytotoxicity, mesenchymal inflammation), reversal of hepatic steatosis due to the optimization of cholesterol and triacylglycerols in the blood, a probable increase in high-density lipoproteins, normalization of glycemia, reduction of insulinemia, a decrease in the degree of insulin resistance. The effectiveness of treatment for DKD was also increased: the rate of proteinuria and the degree of hypercreatinemia decreased, and the glomerular filtration rate increased.

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

Introduction

The relevance of finding optimal methods to treat patients with a comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) that developed against the background of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is due to the fact that these diseases have common cause-and-effect mechanisms, and if diabetic kidney disease (DKD) develops, also mutual burden mechanisms [1, 2]. Many studies of this comorbidity testify to a significant relevance of this problem in Ukraine and in the

world, a number of unsolved issues that concern the specifics of its clinical course, still unknown mechanisms of progression and, most importantly, the urgent need for the development of treatment methods by eliminating as many links in the pathogenesis of their interdependence as possible [3, 4].

The most important factors of endothelial dysfunction (ED) are hyperglycemia, dys- and hyperlipidemia, diabetic micro- and macroangiopathy, and atherosclerotic damage to the vessels [5, 6]. In recent years, several studies have been

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, доктор філософії з медицини, асистент, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: kotsiubiichuk.zoriana@bsmu.edu.ua, antonivalona@ukr.net

For correspondence: Zoriana Kotsiubiichuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: kotsiubiichuk.zoriana@bsmu.edu.ua, antonivalona@ukr.net

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

conducted that prove the pathogenetic role of correction of ED, hyperlipidemia, and hyperglycemia in the comprehensive treatment of acute and chronic forms of coronary heart disease, heart failure, acute disorders of cerebral circulation (ischemic stroke), macroangiopathy in T2DM with the help of quercetin [7, 8].

Quercetin, a flavonoid found in fruits and vegetables, has been a part of human diets for centuries. Its numerous health benefits, including antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, antiviral, and anticancer properties, have been extensively studied. Strong antioxidant properties enable it to scavenge free radicals, reduce oxidative stress, and protect against cellular damage. Quercetin's anti-inflammatory properties involve inhibiting the production of inflammatory cytokines and enzymes, making it a potential therapeutic agent for various inflammatory conditions. It also exhibits anticancer effects by inhibiting cancer cell proliferation and inducing apoptosis. Finally, quercetin has cardiovascular benefits such as lowering blood pressure, reducing cholesterol levels, and improving endothelial function, making it a promising candidate for preventing and treating cardiovascular diseases [8].

Quercetin, a natural flavonoid compound with a widespread occurrence throughout the plant kingdom, exhibits a variety of pharmacological activities. Because of the wide spectrum of health-promoting effects, quercetin has attracted much attention of dietitians and medicinal chemists. It exerts a powerful anti-inflammatory effect by inhibiting 5-lipoxygenase, cyclooxygenase, hyaluronidase, a number of proteinases, calcium-dependent ATPase, the synthesis of leukotrienes LTC₄ and LTB₄, has immunomodulatory properties, normalizes the subpopulation composition of lymphocytes and reduces the level of their activation, inhibits the production of pro-inflammatory cytokines — interleukins 1 β , 8 [9, 10]. There are several reports on the hypocholesterolemic, choleric, anticholestatic, hepatoprotective properties of quercetin, established in an experiment in rats with obesity and NASH [11, 12].

At the same time, the probable effect of quercetin on the functional state of the liver and kidneys, markers of their damage under inflammatory, dysmetabolic processes and dyscirculatory changes in the kidneys in patients with T2DM, the effect on the links of their pathogenesis and mechanisms of progression have so far been studied on limited contingents of patients or only in the experiment.

The purpose of the study was to find out the possible effect of a combination of metformin, rosuvastatin, essential phospholipids (EPL) and quercetin on the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis, diabetic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, as well as on the state of the blood lipids, parameters of carbohydrate metabolism compensation, the degree of insulin resistance (IR), which are factors in the progression of NASH and DKD.

Materials and methods

Studies were conducted on the dynamics of treatment in 60 patients with NASH, T2DM and stage I–III DKD: 48 (80.0 %) of them had mild NASH, 12 (20.0 %) — moderate NASH. A comorbidity in 100 % of NASH patients was moderate T2DM: 15 (25.0 %) had diabetes in the stage of compensation, 45 (75.0 %) had subcompensated disease. All patients with NASH and T2DM had comorbid DKD:

21 — DKD stage I–II (35.0 %), 20 — stage III (33.3 %), 19 people — DKD stage IV (31.7 %). Fifteen (25.0 %) of the examined participants were diagnosed with secondary hypertension stage I–II of renal origin, 11 people (18.3 %) had essential hypertension stage I–II, degree I–II. Besides T2DM and DKD with hypertension, at the time of inclusion in the study, there was no other chronic general somatic pathology in the active phase or in the decompensation stage (heart, blood vessels, kidneys, digestive system, blood and hematopoietic, neurological, psychiatric, oncological, endocrine, rheumatological diseases, fatty liver disease of alcoholic origin), acute diseases, pregnancy, lactation.

Depending on the treatment regimen, the examined patients were randomly divided into 2 groups. Group 1 (controls, n = 28) received a hypocaloric diet, essential phospholipids 900 mg per day for 30 days to treat active NASH; for concomitant T2DM and hyperlipidemia, metformin hydrochloride 1000 mg per day, rosuvastatin 5 mg per day for 1 month were prescribed. Group 2 consisted of 32 patients who, in addition to similar dietary recommendations, EPL, hypoglycemic and hypolipidemic therapy for a month, received quercetin 500 mg intravenously in 100 ml isotonic sodium chloride solution for 10 days. The average age of the patients was 53.80 ± 3.52 years. The comparison group for the presentation of average reference values of homeostasis indicators was made up of 30 healthy individuals (HI) of the corresponding age.

The diagnosis of NASH was established according to the unified clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 of November 6, 2014, in the presence of criteria for the exclusion of chronic diffuse liver diseases of viral, hereditary, autoimmune or medicinal origin as causes of cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory syndromes, as well as the results of ultrasonography on an Ultima PA ultrasound scanner (Radmir, Kharkiv, Ukraine) with shear wave elastography to determine the stage of liver fibrosis, calculation of the hepatorenal index and biochemical extended steatostest (SteatoTest, ASH and NASH-Test (BioPredictive, France)) to determine the degree of liver steatosis and its nature (alcoholic or non-alcoholic).

Diagnosis of T2DM was carried out based on the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 dated December 21, 2012. Diagnosis and treatment of CKD were conducted according to the recommendations of the clinical guidelines of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (2012). Glomerular filtration rate (GFR) was calculated with the help of the GFR calculator of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine using the average value of three calculated indicators: creatinine clearance according to the Cockcroft-Gault formula, MDRD and CKD EPL.

The following were studied in the dynamics of treatment: clinical symptoms of diseases, ultrasonographic picture of the liver and kidneys, markers of damage and functional tests of the liver, blood lipids, indicators of carbohydrate metabolism compensation, degree of IR. The state of carbohydrate metabolism was determined by fasting and 2-hour postprandial glycemia using the glucose oxidase method, fasting insulin blood levels (DRG System) by enzyme-linked

immunosorbent assay, and glycated hemoglobin (HbA1c) using standard Simko Ltd reagent kits (Ukraine). The degree of IR was determined by the value of the HOMA-IR index, which was calculated using the program HOMA2 Calculator Version 2.2 (Diabetes Trials Unit, University of Oxford, UK). The blood lipids were studied by the content of total lipids, total cholesterol (TC), triacylglycerols (TG), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol using diagnostic kits from Simko Ltd (Ukraine).

The research was carried out in compliance with the main provisions of the GSR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964–2013), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009, No. 616 dated March 8, 2012.

Before testing the statistical hypotheses, an analysis of normal distribution in randomized samples was performed by determining the coefficients of asymmetry and kurtosis using the Hahn-Shapiro-Wilk test. The probability of the difference of the arithmetic mean and its error between the study groups was determined using a two-tailed unpaired Student's t-test. The difference was considered probable at a significance level of $p < 0.05$. Student's t-test was applied only in case of normal distribution under equality of general variances of the compared samples, which was tested using Fisher's F-test. In other cases, the non-parametric Mann-Whitney rank test was used to compare the results obtained. The probability of changes in the dynamics of treatment in case of normal distribution of the samples was determined by the Student's paired test, in other cases — by the non-parametric paired Wilcoxon T-test. To identify the effectiveness of treatment programs, we used the method

of calculating the odds ratio (OR) and determining its 95% confidence interval (CI) with the Past3 software. Statistical analysis of the obtained results was carried out using software packages Statistica for Windows version 8.0 (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA).

Results

The dynamics of clinical syndromes in patients with NASH, comorbid DKD and T2DM before and after treatment are shown in Table 1. Under the influence of the therapy received by group 2 of patients, improvement in well-being, reduction of symptoms of astheno-vegetative, intoxication syndrome, and dyspeptic manifestations were noted on day 6–7 from the start of treatment, while in patients of group 1, only from day 12–13.

A month after, the astheno-vegetative syndrome of a much lower intensity remained only in 1 person (3.13 %) of group 2, while in group 1, it persisted in 9 patients (32.1 %) ($p < 0.05$). In the same period, the feeling of heaviness and pain in the right subcostal area disappeared in the majority of patients of group 2 (31 (96.9 %) versus 16 (57.1 %) in group 1; $p < 0.05$), and the dyspeptic phenomena reduced: by 24 cases (75.0 %) in group 2 against 11 (39.3 %) in the first group (Table 1). A month after the start of treatment, no clinical manifestations of cholestasis syndrome were registered in 20 (62.5 %) of group 2 patients and only in 9 (32.1 %) from group 1 ($p < 0.05$) (Table 1). The positive effect of quercetin addition to the comprehensive therapy on the regression of hepatomegaly was noted, which after one month of treatment remained in only 5 people of group 2 (15.6 %), while in group 1, it was present in 19 (67.9 %) cases ($p < 0.05$). Following treatment, splenomegaly was registered only in 1 patient of group 2 (3.13 %), while in group 1 the spleen was still enlarged in 8 people (28.6 %) ($p < 0.05$).

Table 1. Dynamics of clinical and biochemical indicators of NASH and comorbid DKD in patients with type 2 diabetes before and after treatment

Syndromes	Group 1, n = 28				Group 2, n = 32				OR	95% CI
	Before treatment		After treatment		Before treatment		After treatment			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Astheno-vegetative	26	92.9	9	32.1	29	90.6	1	3.13	10.29*	1.23–86.33
Dyspeptic	23	82.1	17	60.7	26	81.3	8	25.0	2.43	0.91–6.48
Cholestasis	19	67.9	19	67.9	21	65.6	12	37.5	1.70	0.70–4.17
Abdominal pain	15	53.6	12	42.9	18	56.3	1	3.13	13.71*	1.68–112.20
Hepatomegaly	28	100	19	67.9	32	100	5	15.6	4.34*	1.43–13.15
Splenomegaly	8	28.6	8	28.6	9	28.1	1	3.13	9.14*	1.08–77.7
Cytolysis	28	100	17	60.7	32	100	6	15.6	3.24*	1.12–9.35
Mesenchymal inflammation	26	92.9	19	67.9	29	90.6	7	21.9	3.10*	1.14–8.47
Hepatocellular failure	18	64.3	17	60.7	21	65.6	5	15.6	3.89*	1.27–11.89
Steatosis	28	100	24	85.7	32	100	11	34.4	2.49*	1.04–5.99
Hyperlipidemia	28	100	23	82.1	30	93.8	10	31.3	2.63*	1.07–6.46
Proteinuria	25	89.3	19	67.9	29	90.6	7	21.9	3.10*	1.14–8.47
Hypercreatininemia	28	100	19	67.9	32	100	5	15.6	4.34*	1.43–13.15
GFR < 60 ml/kg/1.73 m ²	18	64.3	17	60.7	21	65.6	6	15.6	3.24*	1.12–9.35

Note: * — the difference between indicators in groups 1 and 2 is significant ($p < 0.05$).

We studied the probable effect of comprehensive therapy on biochemical markers of cytolysis, cholestasis, as well as manifestations of hepatocellular failure and mesenchymal inflammation. Thus, a month after the start of therapy, hepatocyte cytolysis activity of a much lower intensity remained only in 6 patients (15.6 %) of group 2 and 17 (60.7 %) of group 1, with a significant difference between groups ($p < 0.05$). A positive effect of the additional quercetin prescription on the elimination of mesenchymal-inflammatory syndrome was found, the markers of which remained active after treatment in only 7 people of group 2 (21.9 %), while in group 1, in 19 cases (67.9 %), and of hepatocellular failure (15.6 and 60.7 %, respectively), with a significant difference between groups ($p < 0.05$). The analysis of biochemical markers of cholestasis after treatment indicates its 1.6-times higher effectiveness in group 2 compared to group 1, where cholestasis markers in general tended to increase, but the analysis of the confidence interval indicates the absence of a probable difference between groups ($p > 0.05$) (Table 1).

The effectiveness of the therapy in eliminating steatosis of hepatocytes was higher in patients of group 2, because according to the results of SteatoTest, steatosis of a minimal degree remained in 11 people (34.4 %) of group 2 against 24 (85.7 %) of group 1, with the presence of a significant difference between groups ($p < 0.05$). The pathogenetic basis of the data obtained is the probable hypolipidemic effect of quercetin with potentiation of statin action: after treatment, only 10 people (31.3 %) with general hyperlipidemia due to LDL cholesterol were registered in group 2 versus 23 people

(82.1 %) in group 1, that is, the effectiveness of quercetin therapy exceeds the traditional one by 2.63 times, with the presence of a probable difference between groups ($p < 0.05$).

The analyzed results of the study of biochemical markers of DKD after treatment also indicate a higher efficiency of therapy in patients of group 2 by 3.2 times compared to group 1 in terms of increasing GFR ($p < 0.05$), by 3.1 times — reducing the frequency of detecting proteinuria ($p < 0.05$), and by 4.3 times — in terms of eliminating hypercreatininemia ($p < 0.05$), with the presence of a probable difference between groups ($p < 0.05$).

Biochemical blood analysis, indicating the dynamics of NASH syndromes, glycemia and lipidograms demonstrated a higher effectiveness of quercetin addition to the protocol therapy in patients with T2DM with DKD. Thus, the content of total bilirubin in the blood increased before treatment (by 1.8 times, $p < 0.05$) in both groups significantly decreased in group 2 by 1.4 times ($p < 0.05$) due to it as of the unconjugated fraction, which reduced by 1.4 times with the normalization of the indicator, and of the conjugated fraction — by 1.4 times ($p < 0.05$) (Table 2).

In group 1, the total bilirubin content decreased by 1.2 times ($p < 0.05$) due to a decrease of only the unconjugated fraction by 1.2 times ($p < 0.05$), direct bilirubin only tended to decrease by 10.3 % ($p > 0.05$). Despite the fact that statins and metformin can negatively affect the integrity of the hepatocyte membrane, we did not find their negative effect on enzymatic markers of cytolysis.

On the contrary, under the influence of the prescribed therapy in patients of both groups, the activity of AST in-

Table 2. Indicators of functional tests and markers of liver damage, blood lipids, compensation of carbohydrate metabolism in type 2 diabetes patients with a combined course of NASH and DKD before and after treatment

Indicators	HI, n = 30	Group 1, n = 28		Group 2, n = 32	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Total bilirubin $\mu\text{mol/l}$	19.12 \pm 1.27	34.25 \pm 1.21*	29.03 \pm 1.19***	34.30 \pm 1.27*	24.11 \pm 1.24**/#
Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	4.03 \pm 0.41	7.56 \pm 0.45*	6.78 \pm 0.37*	7.58 \pm 0.43*	5.34 \pm 0.29**/#
Indirect bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	15.09 \pm 0.88	26.69 \pm 1.13*	22.25 \pm 0.97***	26.72 \pm 1.25*	18.77 \pm 0.72***/#
AST, $\text{mmol/l}\cdot\text{h}$	0.41 \pm 0.04	1.24 \pm 0.04*	0.87 \pm 0.02***	1.23 \pm 0.06*	0.63 \pm 0.01***/#
ALT, $\text{mmol/l}\cdot\text{h}$	0.42 \pm 0.05	1.51 \pm 0.16*	1.13 \pm 0.08***	1.52 \pm 0.17*	0.89 \pm 0.06***/#
GGT, $\text{mmol/h}\cdot\text{l}$	5.06 \pm 0.17	7.22 \pm 0.14*	7.63 \pm 0.15*	7.25 \pm 0.16*	6.08 \pm 0.13***/#
AP, $\text{mmol/h}\cdot\text{l}$	1.24 \pm 0.01	2.35 \pm 0.05*	2.72 \pm 0.06*	2.33 \pm 0.04*	1.74 \pm 0.02***/#
Total lipids, mmol/l	5.87 \pm 0.11	8.85 \pm 0.43*	7.43 \pm 0.25***	8.86 \pm 0.22*	6.35 \pm 0.14***/#
TC, mmol/l	4.38 \pm 0.10	7.26 \pm 0.21*	6.50 \pm 0.10***	7.28 \pm 0.16*	5.27 \pm 0.13***/#
TG, mmol/l	1.47 \pm 0.03	2.75 \pm 0.07*	2.44 \pm 0.05***	2.73 \pm 0.06*	1.54 \pm 0.03**/#
LDL, mmol/l	1.29 \pm 0.04	0.92 \pm 0.03*	0.98 \pm 0.02*	0.92 \pm 0.02*	1.23 \pm 0.01**/#
HDL, mmol/l	2.43 \pm 0.02	4.42 \pm 0.33*	3.53 \pm 0.21***	4.41 \pm 0.34*	2.59 \pm 0.19**/#
AI	2.39 \pm 0.05	6.89 \pm 0.15*	5.63 \pm 0.13***	6.91 \pm 0.14*	3.28 \pm 0.12***/#
Fasting glucose, mmol/l	5.23 \pm 0.57	6.90 \pm 0.62*	6.24 \pm 0.25*	6.94 \pm 0.64*	5.30 \pm 0.18**/#
Glucose after 2 hours, mmol/l	7.51 \pm 0.31	12.31 \pm 0.31*	8.97 \pm 0.24***	12.28 \pm 0.28*	7.56 \pm 0.19**/#
Insulin, $\mu\text{U/ml}$	9.86 \pm 2.37	32.17 \pm 3.12*	25.73 \pm 2.35***	32.21 \pm 3.14*	13.55 \pm 1.23***/#
HbA1c, %	4.09 \pm 0.49	6.43 \pm 0.59*	6.21 \pm 0.53*	6.45 \pm 0.51*	5.25 \pm 0.52**/#
HOMA2 IR	1.29 \pm 0.26	4.31 \pm 0.12*	3.41 \pm 0.14***	4.33 \pm 0.13*	1.77 \pm 0.08**/#

Notes: the difference is significant in comparison with the indicator: * — in HI ($p < 0.05$); ** — before treatment ($p < 0.05$); # — of controls after treatment ($p < 0.05$).

creased by 3.0 times before treatment ($p < 0.05$), decreased probably by 1.4 times in group 1, and by 2.0 times in group 2 ($p < 0.05$); the activity of ALT increased before treatment by 3.6 times ($p < 0.05$), decreased by 1.3 and 1.7 times ($p < 0.05$), respectively, with the presence of a significant differences between groups ($p < 0.05$). When comparing data after treatment with indicators in HI, it should be noted that no group reach the reference values ($p < 0.05$).

Discussion

Taking into account data from the literature [13, 14], which indicate that statins and metformin can negatively affect the functional state of the liver and contribute to an increase in markers of hepatocyte damage in long-term use, we studied the effect of a combination treatment on markers of cytolysis, cholestasis, as well as manifestations of hepatocellular failure and mesenchymal inflammation.

We established a significant effect of therapy with quercetin addition on cholestasis markers: AP and GGT increased before treatment by 1.9 and 1.4 times ($p < 0.05$), respectively, decreased only in group 2 by 1.2 times ($p < 0.05$) without normalization of indicators, and in patients of group 1, they even tended to increase.

As shown by the results of the study (Table 2), total blood lipids increased by 1.5 times before treatment ($p < 0.05$), decreased by 1.4 times ($p < 0.05$) in group 2 under the influence of therapy, while in group 1, a decrease was 1.2 times ($p < 0.05$), with a significant difference between groups ($p < 0.05$). The level of total cholesterol in the blood increased by 1.7 times before treatment ($p < 0.05$), decreased by 27.6 % ($p < 0.05$) in group 2, and in group 1 by 10.5 % ($p < 0.05$) from the baseline, with the presence of a probable difference between groups ($p < 0.05$). The most significant indicator of hyperlipidemia in patients with NASH on a background of T2DM with DKD is a 1.9-fold increase in blood TG, which is the pathomorphological basis of liver steatosis. The maximum decrease in TG content after treatment was found in patients of group 2 — by 43.6 % with normalization of the indicator against a decrease of 11.3 % in patients of group 1 ($p < 0.05$).

The positive effect of quercetin was also noted by us in relation to LDL cholesterol increased by 1.8 times ($p < 0.05$) before treatment: a decrease after treatment was 1.7 times ($p < 0.05$) in group 2 and 1.3 times ($p < 0.05$) in group 1 (Table 2). Comprehensive therapy with the inclusion of quercetin contributed to a probable increase in the level of anti-atherogenic HDL in the blood (by 1.3 times, $p < 0.05$) with the normalization of the indicator after the treatment, while traditional therapy in this contingent did not lead to any probable changes (Table 2). From the point of view of achieving the target levels of HDL, quercetin therapy contributed to a significant reduction of AI: by 2.1 times in patients of group 2 ($p < 0.05$) versus 1.2 times ($p < 0.05$) in patients of group 1 (Table 2). Summarizing the above, it can be concluded that quercetin in combination with rosuvastatin, metformin and EPL, each of which is an independent hypolipidemic agent, potentiates their effect and thereby reduces serum content of LDL cholesterol, exceeding the intensity of the traditional combination of agents without quercetin.

The analysis of fasting and postprandial glycemia in the comparison groups showed a more significant reduction and optimization of the blood glucose content in group 2 patients: by 1.3 and 1.6 times, respectively ($p < 0.05$), against a likely decrease only in postprandial glucose by 1.4 times ($p < 0.05$) in group 1 (Table 2). Since the patients of both groups received metformin as a hypoglycemic agent in addition to dietary recommendations, we can attribute these effects in patients of group 2 to the influence of a combination of metformin and quercetin. This was evidenced by a significant decrease in insulinemia in both groups (by 1.3 and 2.4 times; $p < 0.05$) with the normalization of the indicator in group 2, a probable decrease with the normalization of the blood content of HbA1c as a marker of hyperglycemia duration (only in patients of group 2 by 1.2 times; $p < 0.05$), as well as a significant decrease in HOMA-IR by 1.3 and 2.4 times, respectively ($p < 0.05$), as a marker of the IR degree (Table 2). Thus, we noted the likely positive effect of statins, metformin, and EPL in combination with quercetin on indicators of the blood lipids, glycemia, and IR, which indicates quercetin's own hypolipidemic properties, the ability to optimize blood glucose and reduce the degree of IR.

Quercetin supplementation (150 mg/day) reduced systolic blood pressure and plasma oxidized LDL concentrations in overweight subjects in 5 weeks double-blind trial [15]. In another study, quercetin does not affect the fasting serum concentration of total cholesterol and reduced the levels of HDL cholesterol and apoA1 in apoE4 carrier and reduced blood pressure in obese carriers of the apoE3/E3 genotype [16].

V. Brüll et al. studied the effect of quercetin 162 mg/day on overweight-to-obese patients with prehypertension and stage I hypertension and concluded that quercetin supplementation lower ambulatory blood pressure in hypertensive patients [17]. Quercetin 500 mg/day also reduced systolic blood pressure in women with T2DM [18]. M. Cruz-Correa et al. studied a combination of quercetin (20 mg) and curcumin (480 mg) in five patients and found them to be effective in people with familial adenomatous polyposis [19]. A combination of quercetin (20 mg) and curcumin (480 mg) showed beneficial effect in dialysis-dependent cadaveric kidney recipients [20]. In another clinical trial, quercetin 250 mg (twice daily for 4 weeks orally) did not show any significant effect on oral lichen planus [14].

Conclusions

Comprehensive therapy with EPL, rosuvastatin, and metformin in combination with quercetin in people with comorbid NASH, T2DM and DKD contributes to the elimination of the main clinical and laboratory symptoms of NASH exacerbation, a probable decrease in the intensity of the inflammatory process in the liver (a decrease in markers of cytolysis, mesenchymal inflammation), reversal of steatosis phenomena of the liver (a decrease in the degree of steatosis according to SteatoTest data) due to the optimization of the blood lipids with a decrease in the content of proatherogenic low-density lipoproteins, cholesterol and triacylglycerols in the blood, a probable increase in the content of antiatherogenic high-density lipoproteins in the blood, contributes to the normalization of glycemia, a decrease in insulinemia, in the IR degree with elimination of the pathogenetic background of

NASH. Combination therapy with the addition of quercetin probably improved the effectiveness of the treatment for DKD on the background of T2DM, contributed to a decrease in the frequency of proteinuria, an increase in GFR, and a decrease in the degree of hypercreatinemia.

The prospect of our further research in this direction is to establish other pleiotropic effects of quercetin in comprehensive treatment of various comorbid pathologies.

References

1. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of NAFLD — Focus on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Apr;210:111648. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111648.
2. Koullias ES, Koskinas J. Pharmacotherapy for Non-alcoholic Fatty Liver Disease Associated with Diabetes Mellitus Type 2. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Oct 28;10(5):965-971. doi: 10.14218/JCTH.2021.00564.
3. Antoniv AA. Features of the course of non-alcoholic steatohepatitis and steatosis of the liver due to comorbidity with chronic kidney disease I–III stage. *Clinical and Experimental Pathology.* 2021;20(1). doi: 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.1.
4. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Hryniuk OY, Kovalenko SV, Drozd VY, Kotsiubiichuk ZI. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. *Wiad Lek.* 2018;71(2, pt 1):376-379.
5. Higashi Y. Endothelial Function in Dyslipidemia: Roles of LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides. *Cells.* 2023 May 1;12(9):1293. doi: 10.3390/cells12091293.
6. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology.* 2021 Aug;72(7):604-615. doi: 10.1177/0003319720987752.
7. Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Jul 18;16(7):1020. doi: 10.3390/ph16071020.
8. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules.* 2022 Apr 13;27(8):2498. doi: 10.3390/molecules27082498.
9. Wang G, Wang Y, Yao L, Gu W, Zhao S, et al. Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Dec 1;2022:3997190. doi: 10.1155/2022/3997190.
10. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather-Tait S, et al. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1647), “cardiovascular system” (ID 1844), “mental state and performance” (ID 1845), and “liver, kidneys” (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011;9(4):2067. doi: 0.2903/j.efsa.2011.2067.
11. Rauf A, Imran M, Khan IA, Ur-Rehman M, Gilani SA, Mehmood Z, Mubarak MS. Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytother Res.* 2018 Nov;32(11):2109-2130. doi: 10.1002/ptr.6155.
12. Zou H, Ye H, Kamaraj R, Zhang T, Zhang J, Pavek P. A review on pharmacological activities and synergistic effect of quercetin with small molecule agents. *Phytomedicine.* 2021 Nov;92:153736. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153736.
13. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 2016 Jul-Dec;10(20):84-89. doi: 10.4103/0973-7847.194044.
14. Amirchaghmaghi M, Delavarian Z, Iranshahi M, Shakeri MT, Mosannen Mozafari P, et al. A Randomized Placebo-controlled Double Blind Clinical Trial of Quercetin for Treatment of Oral Lichen Planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2015 Winter;9(1):23-8. doi: 10.15171/joddd.2015.005.
15. Ebert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009 Oct;102(7):1065-74. doi: 10.1017/S0007114509359127.
16. Ebert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, Rimbach G, Müller MJ. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr.* 2010 Feb;140(2):278-84. doi: 10.3945/jn.109.117655.
17. Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolfram S, Nickenig G, et al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br J Nutr.* 2015 Oct 28;114(8):1263-77. doi: 10.1017/S0007114515002950.
18. Zahedi M, Ghiasvand R, Feizi A, Asgari G, Darvish L. Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013 Jul;4(7):777-85.
19. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, Zhao R, Hyland LM, Wexner SD, Giardiello FM. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Aug;4(8):1035-8. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.020.
20. Shoskes D, Lapierre C, Cruz-Correa M, Muruve N, et al. Beneficial effects of the bioflavonoids curcumin and quercetin on early function in cadaveric renal transplantation: a randomized placebo controlled trial. *Transplantation.* 2005 Dec 15;80(11):1556-9. doi: 10.1097/01.tp.0000183290.64309.21.

Received 11.07.2024

Revised 19.09.2024

Accepted 30.09.2024 ■

Information about authors

Zoriana Kotsiubiichuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kotsiubiichuk.zoriana@bsmu.edu.ua, antonivalona@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1616-9834>

Alona Antoniv, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net, antoniv.alona@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>

Olena Rusnak-Kaushanska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kaushlen@gmail.com, kaushanska.olena@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3656-4142>

Lyudmila Kanovska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: fartushnjak.lyudmila@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5495-7997>

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. Z.Ya. Kotsiubiichuk, A.A. Antoniv — concept and design, text writing, editing; O.V. Rusnak-Kaushanska, L.V. Kanovska — text writing, literature analysis.

Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А., Руснак-Каушанська О.В., Каньовська Л.В.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Корекція клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Актуальність пошуку оптимальних методів лікування осіб із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), що розвинувся на тлі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), зумовлена тим, що ці стани мають низку причинно-наслідкових зв'язків, а за умов розвитку діабетичної хвороби нирок (ДХН) — ще й механізмів взаємного обтяження. **Мета:** з'ясувати можливий вплив комплексу метформіну, розувастатину, есенціальних фосфоліпідів і кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок, цукрового діабету 2-го типу, а також на стан ліпідного спектра крові, показники компенсації вуглеводного обміну, ступінь інсулінорезистентності, що є чинниками прогресування НАСГ і діабетичної хвороби нирок. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження в динаміці лікування 60 пацієнтів із НАСГ, ЦД2 та ДХН I–III стадії: у 48 з них (80,0 %) діагностовано НАСГ легкого ступеня, у 12 (20,0 %) — середнього. Супутньою патологією в 100 % хворих на НАСГ був цукровий діабет 2-го типу середнього ступеня тяжкості: у 15 (25,0 %) випадках — у стані компенсації, у 45 (75,0 %) — субкомпенсований. **Результати.** Відзначено позитивну дію кверцетину щодо вмісту в крові холестерину ліпопротеїнів низької щіль-

ності, який до лікування був підвищений в 1,8 раза ($p < 0,05$): він знизився в 1,7 раза ($p < 0,05$) в другій групі, а в першій — в 1,3 раза ($p < 0,05$). Комплексна терапія з включенням кверцетину сприяла вірогідному збільшенню рівня антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (в 1,3 раза, $p < 0,05$) з нормалізацією показників після неї, тоді як традиційне лікування в цього контингенту не привело до суттєвих змін. **Висновки.** Комбінована терапія цукрового діабету 2-го типу та НАСГ із додаванням кверцетину сприяла усуненню основних клініко-лабораторних симптомів загострення НАСГ, вірогідному зменшенню інтенсивності запального процесу в печінці (зниження маркерів цитолізу, мезенхімального запалення), контролю стеатозу печінки за рахунок оптимізації рівня холестерину й тригліцеридів у крові, вірогідному підвищенню вмісту ліпопротеїнів високої щільності, нормалізації глікемії, зниженню інсулінемії, ступеня інсулінорезистентності. Також зросла ефективність лікування ДХН: зменшилися протеїнурія та ступінь гіперкреатинемії, підвищилася швидкість клубочкової фільтрації.

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

Waseem Ahmed Alkatib¹, Saad Ab-razaq Mijbas¹, Nasser Madhlom Meazher¹,
 Ahmed Jasim Muhsin Alghazaly², Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹ Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq

² Al-Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor 1

Abstract. Background. It is unclear exactly how bariatric surgery affects the body's metabolic and physiological functions. The purpose of the study was to assess the activity of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels in obese individuals before and six months after laparoscopic sleeve gastrectomy. **Materials and methods.** This study included 52 patients with a body mass index (BMI) ranging from 35 to 56 kg/m² who qualified for laparoscopic sleeve gastrectomy and had completed data at the 6-month postoperative follow-up. All patients were clinically examined by a team of surgeons and a physician before operation. The serum levels of GH and IGF-1 were assessed pre- and post-operatively. **Results.** The study included 52 patients with obesity who were undergoing laparoscopic gastric sleeve surgery. Their mean age was 32.04 ± 6.90 years. More than half of the patients, 27 (51.9 %), were aged 19 to 32 years, 32 (61.5 %) patients were females, and 38 (73.1 %) had a BMI of 35–49.9 kg/m². There was a significant increase in the serum GH after the sleeve gastrectomy compared to the pre-operative level (0.95 ± 0.30 vs 0.62 ± 0.40 ng/ml, p = 0.0001). IGF-1 also significantly increased after the surgery: 117.13 ± 32.40 vs 102.63 ± 33.90 ng/ml (p = 0.0001). Concerning BMI, there was no significant difference in the GH mean for patients with a BMI of 35–49.9 and 50–56 kg/m² pre- and post-operatively: 0.6 vs 0.8 (p = 0.07) and 0.9 vs 1 (p = 0.5), respectively. On the other hand, IGF-1 exhibited a significant difference before and after surgery: 107.7 vs 88.9 ng/ml (p = 0.02) and 123.2 vs 100.7 (p = 0.03). **Conclusions.** This study concludes that sleeve gastrectomy significantly increases the serum level of both GH and IGF-1 and, consequently, their effects on disturbed lipid and protein metabolism in morbidly obese patients.

Keywords: growth hormone; insulin-like growth factor 1; sleeve gastrectomy; obesity

Introduction

Obesity is a chronic, progressive, complex condition influenced by aspects linked to endocrinology, metabolism, genetics, and psychology. Currently, obesity is thought to be a condition with persistent low-grade inflammation. As a result, it causes modifications of several neuroendocrine circuits [1].

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and growth hormone (GH) have major roles in aging, reproduction, and metabolic control [2]. Increased body mass index (BMI) is accompanied by a decreased growth hormone production and disorders of lipid metabolism. As is common in most diabetic patients, the blunted reaction and cortisol will increase the amount of fat deposited around the waist [3]. In males with abdominal obesity, GH treatment reduces the size of subcutaneous abdominal adipocytes [4]. Many people with extreme obesity have been observed to have low levels of IGF-1 [5, 6].

Ghrelin is another hormone that affects GH. The main site of ghrelin synthesis is the fundus of the stomach. Ghrelin displays strong GH releasing action. Circulating ghrelin levels are lower in obese adults than in lean ones [7, 8].

According to B. Edén Engström et al., after bariatric surgery, GH and IGF-1 levels, which had previously been reduced in very obese participants, increased at six months in women, and at twelve months — in both genders [9].

However, normal and high levels of IGF-1 with low GH have been reported in obese populations to a lesser extent [10]. GH administration to patients who underwent bariatric surgery prevents muscle bulk loss [11, 12].

It is still unclear how bariatric surgery affects the physiological and metabolic processes.

Thus, **the purpose** of this research was to assess the GH/IGF-1 axis activity in obese individuals both before and six months after laparoscopic sleeve gastrectomy.

Table 1. Patients' distribution depending on age, gender, and BMI

Parameters	Subgroups	n	%
Age group, years	19–32	27	51.9
	33–43	25	48.1
Gender	Male	20	38.5
	Female	32	61.5
BMI, kg/m ²	35–49.9	38	73.1
	50–56	14	26.9

Materials and methods

Study design. This prospective study was conducted in Al-Hayat Private Hospital. It included 52 patients aged 19 to 43 with BMI ranging from 35 to 56 kg/m² who qualified for laparoscopic sleeve gastrectomy (either a BMI of ≥ 40 kg/m² or those with a BMI ≥ 35 kg/m² and one obesity-related comorbidity).

Exclusion criteria: age < 14 and > 60 years; BMI above 60 kg/m² in those who are advised for preoperative intragastric balloon; unfit for surgery; revision surgery; GH-related diseases such as gigantism or acromegaly; abnormal liver function tests and abnormal coagulation profile from fatty liver disease.

Clinical examination and laboratory workup. Before surgery, a team of surgeons and a physician assessed all patients for fitness for general surgery through clinical and laboratory investigations.

Patients were fasting the day before surgery and six months later when their blood was drawn to evaluate IGF-1 and GH levels and compare those results with the BMI noted at each visit. After centrifugation at 3000 g for 10 min, the serum was separated and kept in aliquots at -20 °C for 30 min after collection.

GH and IGF-1 levels were analyzed using indirect Simple-Step Human ELISA kits following the manufacturer's instructions. GH (adult male < 5 ng/ml, adult female < 10 ng/ml) and IGF-1 (adult > 80 ng/ml) levels are considered normal.

Statistical analysis. With SPSS version 26, statistical analysis was carried out. The categorical data were shown as percentage and frequency, and the continuous variables as mean and standard deviation (SD). A paired t-test was used to compare mean GH and IGF-1 pre- and six months postoperatively, and an independent t-test was used to compare mean GH and IGF-1 depending on age, gender, and BMI. Error bars with mean and standard deviation were used to compare GH and IGF-1 pre- and six months postoperatively. A p-value equal to or less than 0.05 was considered significant.

Ethical approval. All the participants signed informed written consent forms. The ethical committee in the University of Kufa, Faculty of Medicine, ID 243, authorized the study.

Results

The study included 52 obese patients undergoing laparoscopic gastric sleeve surgery. Their mean age was 32.04 ± 6.90 years, range from 19 to 43 years. Thirty-two patients (61.5 %) were females, and the mean BMI was 46.900 ± 4.238 kg/m². More details are demonstrated in Table 1.

As shown in Fig. 1, the serum GH level increased significantly after the sleeve surgery compared to the pre-operative level (0.95 ± 0.30 ng/ml vs 0.62 ± 0.40 ng/ml, $p = 0.0001$).

Fig. 2 showed that IGF-1 significantly increased after surgery compared to the pre-operative level (117.13 ± 32.40 ng/ml vs 102.63 ± 33.90 ng/ml, $p = 0.0001$).

When comparing mean GH among males, it rose significantly from 0.5 to 0.9 ng/ml postoperatively, with a p-value of 0.0001. The same results were found among female patients: GH rose from 0.7 to 1.0 ng/ml, with a p-value of 0.0001, as shown in Fig. 3.

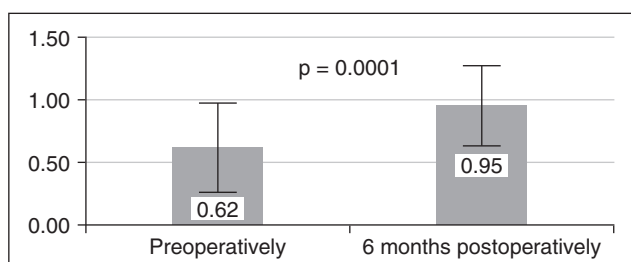


Figure 1. Comparison of the mean GH (ng/ml) before surgery and 6 months after

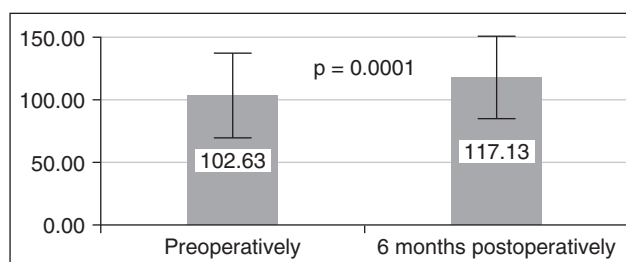


Figure 2. Comparison of the mean IGF-1 (ng/ml) before surgery and 6 months after

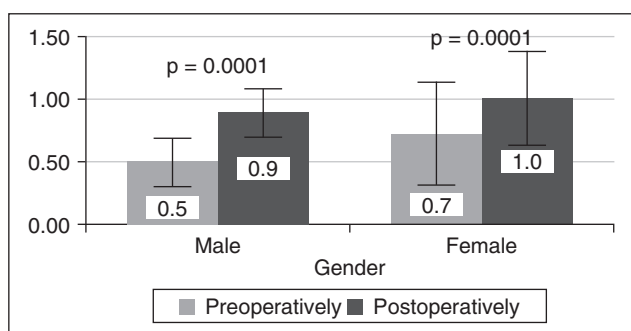


Figure 3. Comparison of mean GH (ng/ml) depending on gender and time of measurement

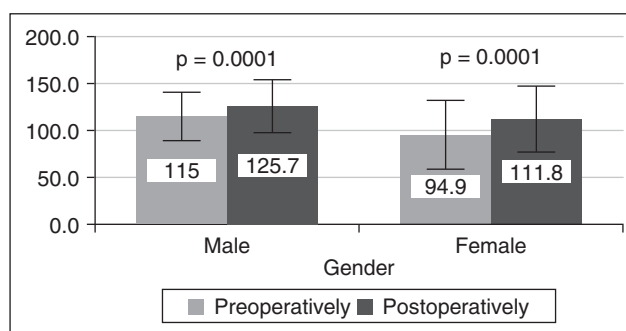


Figure 4. Comparison of mean IGF-1 (ng/ml) depending on gender and time of measurement

Table 2. Comparison of GH and IGF-1 (ng/ml) before and after surgery depending on age, mean \pm SD

Age group	GH		p-value	IGF-1		p-value
	Before surgery	After surgery		Before surgery	After surgery	
19–32 years (n = 27)	0.6 \pm 0.3	1.1 \pm 0.3	0.0001	114.9 \pm 37.4	132.1 \pm 35.6	0.0001
33–43 years (n = 25)	0.6 \pm 0.4	0.9 \pm 0.4	0.0001	89.2 \pm 24.1	101.1 \pm 18.4	0.0001

Table 3. Comparison of GH and IGF-1 (ng/ml) before and after surgery depending on BMI, mean \pm SD

BMI	GH		p-value	IGF-1		p-value
	Before surgery	After surgery		Before surgery	After surgery	
35–49.9 kg/m ² (n = 38)	0.6 \pm 0.3	0.9 \pm 0.3	0.0001	107.7 \pm 36.8	123.2 \pm 34.8	0.0001
50–56 kg/m ² (n = 14)	0.8 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3	0.0001	88.9 \pm 20.1	100.7 \pm 16.4	0.0001

There was a significant increase in IGF-1 after surgery among males and females (115 vs 125.7 and 94.9 vs 111.8 ng/ml, respectively, with a p-value of 0.0001) (Fig. 4).

Table 2 compares GH and IGF-1 according to the age group of the patients. There was no significant difference in the mean GH between younger and oldest patients preoperatively and postoperatively: 0.6 vs 0.6 ng/ml and 1.1 vs 0.9 ng/ml, respectively. There was a significant difference in the mean IGF-1; the youngest patients had higher levels before and after the surgery: 114.9 vs 89.2 ng/ml (p = 0.005), and 132.1 vs 101.1 ng/ml (p = 0.0001), respectively.

Regarding BMI, there was a significant difference between GH and IGF-1 within the same BMI groups and post-operatively, with a p-value of 0.0001. Table 3 demonstrates more details.

Discussion

This study demonstrates that GH and IGF-1 values are suppressed in morbidly obese patients when other endocrine aberrations are controlled, like uncontrolled diabetes mellitus or hypothyroidism. This is similar to the results of M.L. Hoglid et al., who found that IGF-1 and GH are low in obese patients [13].

Based on the current data, it seems that the decreased growth hormone levels in obese individuals are not caused by increased IGF-1 feedback inhibition since severe obesity is linked to a decrease in IGF-1 levels. In addition to lowering GH production, obesity causes GH resistance in the liver by reducing the number of GH receptors and changing downstream signaling, which lowers the amount of IGF-1 in the blood [14]. However, some obese patients may have normal or elevated IGF-1 [15].

These changes are reversed when patients lose weight, as this study ratifies morbidly obese patients to restore their normal GH/IGF-1 axis six months after sleeve gastrectomy. This is similar to the findings by X. Wang et al., who showed early elevations of GH and IGF-1 after sleeve gastrectomy [16].

Although the results of K. Al-Regaiey et al. demonstrated elevated GH after bariatric surgery, they reported that the levels of IGF-1 did not change [17]. This may be attributed partially to normal and high levels of IGF-1 that have been reported in obese populations, especially those with diabetes mellitus. Moreover, insulin can bind to the IGF-1 receptor, and IGF-1 can bind to the insulin receptor, stimulating growth and hypoglycemic effects. Hyperinsulinemia and insulin resistance usually improve as weight reduces.

This study demonstrates that female obese patients have overall lower GH and IGF-1 levels, but compared to males, they have higher GH and lower IGF-1 preoperatively with no difference after sleeve gastrectomy. This is equivalent to L.E. Dichtel et al., who addressed 50 patients [18].

Regarding age and BMI, this study shows no statistically significant differences among the age and BMI subgroups, with all assumed restored GH/IGF-1 axis to normal six months after surgery. This is comparable to the results of M.H. Sohoul et al. who found a statistically significant rise in IGF-1 in all BMI groups and those aged < 40 years, but not in patients aged > 40 years (IGF-1 increased, but not significantly) [19].

Conclusions

This study concludes that sleeve gastrectomy significantly increases the serum level of both GH and IGF-1 and, consequently, its effects on disturbed lipid and protein metabolism in morbidly obese patients.

References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024 Mar 16;403(10431):1027-1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
2. Cirillo F, Lazzeroni P, Sartori C, Street ME. Inflammatory Diseases and Growth: Effects on the GH-IGF Axis and on Growth Plate. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1878. doi: 10.3390/ijms18091878.
3. Kopchick JJ, Berryman DE, Puri V, Lee KY, Jorgensen JOL. The effects of growth hormone on fatty tissue: Old observations, new mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;16:135-146. doi: 10.1038/s41574-019-0280-9.
4. Bredella MA, Karastergiou K, Bos SA, Gerweck AV, Torriani M, Fried SK, Miller KK. GH administration decreases subcutaneous abdominal adipocyte size in men with abdominal obesity. *Growth Horm IGF Res*. 2017;35:17-20. doi: 10.1016/j.ghir.2017.06.001.
5. Huang Z, Huang L, Waters MJ, Chen C. Insulin and Growth Hormone Balance: Implications for Obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Sep;31(9):642-654. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.005.
6. Hjelholt A, Högild M, Bak AM, Arlien-Søborg MC, Bæk A, et al. Growth Hormone and Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):239-250. doi: 10.1016/j.ecl.2020.02.009.
7. Vijayashankar U, Ramashetty R, Rajeshkara M, Vishwanath N, Yadav AK, Prashant A, Lokeshwaraiha R. Leptin and ghrelin dynamics: unraveling their influence on food intake, energy balance, and the patho-

physiology of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2024 Apr 18;23(1):427-440. doi: 10.1007/s40200-024-01418-2.

8. Gross JD, Zhou Y, Barak LS, Caron MG. Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view. *Trends Endocrinol Metab.* 2023 Feb;34(2):106-118. doi: 10.1016/j.tem.2022.12.001.

9. Edén Engström B, Burman P, Holdstock C, Ohrvall M, Sundbom M, Karlsson FA. Effects of gastric bypass on the GH/IGF-I axis in severe obesity and a comparison with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jan;154(1):53-9. doi: 10.1530/eje.1.02069.

10. Al-Samerria S, Radovick S. Exploring the Therapeutic Potential of Targeting GH and IGF-1 in the Management of Obesity: Insights from the Interplay between These Hormones and Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023 May 31;24(11):9556. doi: 10.3390/ijms24119556.

11. Li X, Zhou B, Wu Z, Li Y, Meng H. Role of Growth Hormone in Adipose Tissue Insulin Resistance Amelioration After Bariatric Surgery in Adults with Obesity. *Metab Syndr Relat Disord.* 2023 Aug;21(6):345-352. doi: 10.1089/met.2023.0034.

12. Savastano S, Di Somma C, Angrisani L, Orio F, Longobardi S, Lombardi G, Colao A. Growth hormone treatment prevents loss of lean mass after bariatric surgery in morbidly obese patients: results of a pilot, open, prospective, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):817-26. doi: 10.1210/jc.2008-1476.

13. Hogild ML, Bak AM, Pedersen SB, Rungby J, Frystyk J, et al. Growth hormone signaling and action in obese versus lean human subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316:E333-E344. doi: 10.1152/ajpendo.00431.2018.

14. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska AU. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020;12:1305. doi: 10.3390/nu12051305.

15. Kubo H, Sawada S, Satoh M, Asai Y, Kodama S, et al. Insulin-like growth factor-1 levels are associated with high comorbidity of metabolic disorders in obese subjects: a Japanese single-center, retrospective-study. *Sci Rep.* 2022 Nov 22;12(1):20130. doi: 10.1038/s41598-022-23521-1.

16. Wang X, Sun H, Ma B, Gao J, Yin J, Qu S. Insulin-Like Growth Factor 1 Related to Chronic Low-Grade Inflammation in Patients with Obesity and Early Change of its Levels After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2020;30:3326-3332. doi: 10.1007/s11695-020-04473-9.

17. Al-Regaiey K, Alshubrami S, Al-Beeshi I, Alnasser T, Alwabel A, et al. Effects of gastric sleeve surgery on the serum levels of GH, IGF-1 and IGF-binding protein 2 in healthy obese patients. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jun 25;20(1):199. doi: 10.1186/s12876-020-01309-9.

18. Dichtel LE, Bjerre M, Schorr M, Bredella MA, Gerweck AV, et al. The effect of growth hormone on bioactive IGF in overweight/obese women. *Growth Horm IGF Res.* 2018 Jun;40:20-27. doi: 10.1016/j.ghir.2018.03.003.

19. Sohoul MH, Baniyadi M, Nabavizadeh R, Magalhães EIDS, Santos HO, Fatahi S, Lotfi M. Trends in insulin-like growth factor-1 levels after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (London).* 2022 May;46(5):891-900. doi: 10.1038/s41366-021-01051-6.

Received 15.08.2024

Revised 01.10.2024

Accepted 04.10.2024 ■

Information about authors

Waseem Ahmed Alkatib, Assistant Professor, Department of Surgery, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq; <https://orcid.org/0009-0003-6376-6281>

Saad Ab-razaq Mijbas, Assistant Professor, Department of Surgery, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-8176-5838>

Nasser Madhlom Meazher, Assistant Professor, Department of Surgery, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-5040-8977>

Ahmed Jasim Muhsin Alghazaly, Senior General Surgery, Al-Najaf Health Directorate, Iraq

Alaa Jumaah Nasrawi, Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-7638-2055>

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. Waseem Ahmed Alkatib, Saad Ab-razaq Mijbas — study design; Afrah Nasser Madhlom Meazher — data collection; Ahmed Jasim Muhsin Alghazaly — paper review, final editing; Alaa Jumaah Manji Nasrawi — data analysis and paper writing.

Waseem Ahmed Alkatib¹, Saad Ab-razaq Mijbas¹, Nasser Madhlom Meazher¹,

Ahmed Jasim Muhsin Alghazaly², Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹ Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq

² Al-Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Вплив лапароскопічної рукавної гастректомії на сироваткові показники гормону росту та інсуліноподібного фактора росту 1

Резюме. Актуальність. Вплив бариатричної хірургії на метаболічні й фізіологічні функції організму остаточно не з'ясований. **Мета дослідження:** оцінити показники гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у людей із ожирінням до і через шість місяців після лапароскопічної рукавної гастректомії. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 52 пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) від 35 до 56 кг/м², у яких були показання для проведення лапароскопічної рукавної гастректомії та які мали повні дані за результатами 6-місячного післяопераційного спостереження. Перед втручанням усі пацієнти також пройшли повне загальноклінічне обстеження. Сироваткові рівні ГР та ІФР-1 оцінювали до та після операції. **Результати.** Під спостереженням перебувало 52 пацієнти з ожирінням, які перенесли лапароскопічну рукавну гастректомію. Їхній середній вік становив 32,04 ± 6,90 року. Більше половини хворих, а саме 27 (51,9 %), були віком від 19 до 32 років, 32 (61,5 %) пацієнти були жінками, а 38 (73,1 %) мали ІМТ 35–

49,9 кг/м². Відзначалося вірогідне збільшення сироваткового рівня ГР після втручання порівняно з передопераційним рівнем (0,95 ± 0,30 нг/мл проти 0,62 ± 0,40 нг/мл, p = 0,0001). Уміст ІФР-1 також вірогідно підвищився після гастректомії: 117,13 ± 32,40 нг/мл проти 102,63 ± 33,90 нг/мл (p = 0,0001). Щодо ІМТ, то не спостерігалось суттєвої різниці в середньому рівні ГР у пацієнтів з ІМТ 35–49,9 і 50–56 кг/м² до та після втручання: 0,6 проти 0,8 нг/мл (p = 0,07) і 0,9 проти 1,0 нг/мл (p = 0,5) відповідно. З іншого боку, продемонстрована вірогідна різниця в рівні ІФР-1 до та після операції: 107,7 проти 88,9 нг/мл (p = 0,02) та 123,2 проти 100,7 нг/мл (p = 0,03). **Висновки.** У цьому дослідженні зроблено висновок, що рукавна гастректомія значно підвищує сироватковий рівень ГР та ІФР-1 і, отже, посилює їхній вплив на порушений ліпідний та білковий метаболізм у пацієнтів із патологічним ожирінням.

Ключові слова: гормон росту; інсуліноподібний фактор росту 1; рукавна гастректомія; ожиріння

УДК 616.441-006.6+616.428-006-033.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1441>

Нечай О.П., Белемець Н.І., Гузь О.О., Квітка Д.М., Товкай О.А., Глоба Є.В.

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

Використання імуногістохімічного маркера НВМЕ-1 для оптимізації діагностики фолікулярних карцином

Резюме. Актуальність. У клінічній практиці нерідко трапляються пацієнти з діагнозами доброякісної фолікулярної аденоми (ФА) і фолікулярної пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності, що повинні бути змінені на діагнози злоякісних процесів через рецидив чи метастазування, які спостерігаються із часом. **Мета:** оптимізувати диференціальну діагностику між ФА і фолікулярною карциномою щитоподібної залози (ЩЗ) шляхом використання імуногістохімічного (ІГХ) маркера НВМЕ-1 на гістологічному матеріалі хворих, які були прооперовані з приводу вузлового зоба з цитологічним висновком за класифікацією Bethesda III, IV, V. **Матеріали та методи.** Досліджено 124 хворі, які були прооперовані з приводу фолікулярних вузлових новоутворень з цитологічним висновком за Bethesda Gray zone і мали гістологічний висновок: фолікулярна карцинома щитоподібної залози — 23 (18,55 %); ФА — 101 (81,45 %). Проведений ІГХ аналіз з використанням мишачих моноклональних антитіл проти людського НВМЕ-1 (Bio SB, США). Критерії оцінки відповідали силі забарвлення (від 0 до 3). **Результати.** За силою інтенсивності ІГХ забарвлення простежується збільшення відсотка діагнозу фолікулярної карциноми ЩЗ ($p < 0,05$): 0 — 0 %, 1 — 12,7 %, 2 — 25 %, 3 — 36,4 %. Повторно переглянуті патогістологічні висновки щодо ФА, які мали найсильнішу реакцію забарвлення. При цьому в трьох (2,97 %) випадках діагноз був змінений на фолікулярну карциному ЩЗ. Відповідно загальна кількість встановлених випадків фолікулярної карциноми ЩЗ збільшилася до 26 (20,96 %). Ці випадки показали добрий позитивний результат застосування ІГХ дослідження з НВМЕ-1 на препаратах ФА з метою діагностичного пошуку фолікулярної карциноми ЩЗ. **Висновки.** НВМЕ-1 може слугувати ІГХ маркером для диференціальної діагностики між ФА і фолікулярною карциномою ЩЗ щодо випадків, які діагностувались як ФА, оскільки після проведеного дослідження у 2,97 % хворих діагноз був змінений на фолікулярну карциному ЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза; фолікулярна карцинома; фолікулярна пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності; НВМЕ-1

Вступ

У клінічній практиці нерідко трапляються пацієнти з діагнозами доброякісної фолікулярної аденоми (ФА) та фолікулярної пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності, що повинні бути змінені на діагноз злоякісних пухлин через рецидив чи метастазування, які спостерігаються із часом і можуть стати причиною смерті [1]. На остаточному морфологічному дослідженні існує діагностична дилема у верифікації фолікулярних

карцином щитоподібної залози (ФКЩЗ) серед хворих, які були прооперовані з приводу вузлового зоба з цитологічним висновком відповідно до класифікації Bethesda III, IV, V [2].

Морфологічні збіги між ФА і ФКЩЗ, які мають схожі мікрофолікули, спричиняють діагностичні труднощі [3, 4]. У таких випадках основним способом гістологічної діагностики стає розгляд серійних зрізів капсули вузла для визначення інвазії в капсулу вузла і за її межі.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Нечай Олександр Павлович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу патології, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: Allanechay@ukr.net; тел.: +380 (50) 386-65-85

For correspondence: Oleksandr Nechay, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pathology, Ukrainian Scientific 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: Allanechay@ukr.net; phone: +380 (50) 386-65-85

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

Таблиця 1. Висновки ПГД відповідно до цитологічного висновку за категорією Bethesda III, IV, V

Категорія Bethesda	Результат ПГД		ФКЩЗ (n = 23)		ФА (n = 101)	
	N	%	N	%	N	%
III	0	0,0	14	13,9*	14	13,9*
IV	10	43,5	65	64,3	65	64,3
V	13	56,5*	22	21,8	22	21,8

Примітка: * — різниця між групами значуща ($p < 0,01$).

Застосування імуногістохімічного (ІГХ) дослідження підвищує виявлення тиреоїдного раку в сумнівних морфологічних випадках [5]. Одним з таких діагностичних маркерів є маркер ендотелію кісткового мозку людини 1 (Nector Battifora mesothelial-1, НВМЕ-1) [6, 7]. Тому правильна діагностика з подальшим відповідним лікуванням сприяє позитивному прогнозу [8, 9].

Мета дослідження: оптимізувати диференціальну діагностику між ФА і ФКЩЗ шляхом використання імуногістохімічного маркера НВМЕ-1 на гістологічному матеріалі зворих, які були прооперовані з приводу вузлового зоба, із цитологічним висновком за класифікацією Bethesda III, IV, V.

Матеріали та методи

У дослідження увійшли 124 хворі віком від 15 до 80 років (середній вік $47,5 \pm 1,3$ року), яким були виконані операції в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з 2017 по 2021 рік з приводу фолікулярних вузлових новоутворень із цитологічним висновком, класифікованим за системою Bethesda (2017 рік) як категорії III, IV і V (Gray zone).

Були отримані висновки патогістологічних досліджень (ПГД): ФКЩЗ — 23 (18,5 %), ФА — 101 (81,5 %). У всіх випадках ПГД було доповнено ІГХ дослідженням з використанням мишачих моноклональних антитіл проти людського НВМЕ-1 (1 : 500; кат. № BSB 3459; Bio SB, Bioscience for the World, Santa Barbara,

США) і системи візуалізації фірми DАСО. Процедуру дослідження проводили в суворій відповідності до інструкцій.

Оцінка результатів ІГХ досліджень була проведена відповідно до інтенсивності сили забарвлення та площі цитоплазматично-позитивних клітин, а саме: 0 балів — відсутність кольору, 1 бал — слабкий, неглибокий жовтий колір, 2 бали — помірно виражений жовтий і 3 бали — яскраво виражений коричневий. У кожній секції під мікроскопом ($\times 400$) випадково обирали 5 типових ділянок і в полі зору проводили підрахунок клітин, результати були усереднені. Частку позитивних клітин використовували для оцінки за такими критеріями: 0 балів — 0 %; 1 бал — 1–25 %; 2 бали — 26–50 %; 3 бали — 51–75 %; 4 бали — 76–100 %. Оцінка ІГХ дослідження: зразок вважався позитивним, якщо добуток цих двох балів був > 6 балів.

Результати

Серед 124 хворих, яким були виконані операції на ЩЗ з приводу фолікулярних вузлових новоутворень з цитологічним висновком, класифікованим за системою Bethesda як категорії III, IV і V (Gray zone), були отримані такі висновки ПГД: ФКЩЗ — 23 (18,5 %), ФА — 101 (81,5 %) (табл. 1).

Як видно з наведених даних, при збільшенні категорії Bethesda за цитологічним висновком спостерігається зростання виявлення ФКЩЗ при гістологічному дослідженні ($p < 0,01$). Так, при категорії III (14 випадків) в жодного хворого не було встановлено діагнозу ФКЩЗ, при IV категорії таких діагнозів було 10, а при V — 13 випадків ФКЩЗ.

У роботі досліджена зміна інтенсивності забарвлення ІГХ реакції з НВМЕ-1 при виявленні ФКЩЗ у досліджуваних хворих (рис. 1).

За інтенсивністю ІГХ забарвлення простежується збільшення відсотка діагнозу ФКЩЗ ($p < 0,05$): 0 — 11,1 %; 1 — 12,7 %; 2 — 25,0 %; 3 — 36,4 %. Діаграма демонструє збільшення відсотка виявлення раку або вірогідності його виявлення при збільшенні інтенсивності ІГХ реакції НВМЕ-1.

Серед випадків, які діагностувались як ФА і мали позитивну реакцію забарвлення, після проведеного повторного ПГД у трьох (2,97 % від всіх ФА) випадках цей діагноз був змінений на ФКЩЗ (табл. 2).

Отже, загальна кількість встановлених ФКЩЗ на гістологічному матеріалі хворих, які були прооперовані з приводу вузлового зоба з цитологією, яка відповідала класифікації Bethesda III, IV, V, збільшилась до 26 (20,96 %). Ці випадки показали позитив-

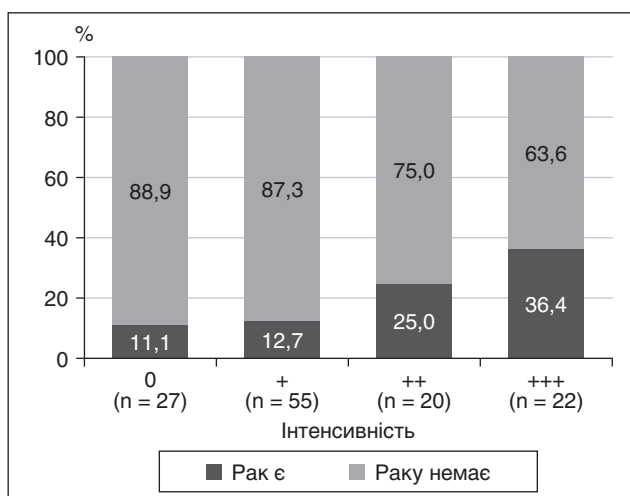


Рисунок 1. Інтенсивність забарвлення ІГХ реакції НВМЕ-1 і встановлення діагнозу ФКЩЗ

Примітка: * — різниця за інтенсивністю забарвлення значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Інтенсивність забарвлення ІГХ реакції НВМЕ-1 і зміни в групах ФКЦЗ і ФА після проведеного повторного ПГД

Інтенсивність забарвлення (у балах)	Результат ПГД	ФКЦЗ (n = 26)		ФА (n = 98)	
		n	%	N	%
0 (n = 27)		3	11,5	24	24,5
+ (n = 55)		8	30,8	47	47,9
++ (n = 20)		7	26,9	13	13,3
+++ (n = 22)		8	30,8*	14	14,3

Примітка: * — різниця з підгрупою за інтенсивністю забарвлення значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Показники ефективності застосування ІГХ реакції НВМЕ-1 у діагностичному пошуку ФКЦЗ, %

Показник	Результати тесту					
	+, ++ або +++		++ або +++		+++	
	Значення	95% ДІ	Значення	95% ДІ	Значення	95% ДІ
Чутливість (Se)	88,5	69,9–97,6	57,7	36,9–76,7	30,8	14,3–51,8
Специфічність (Sp)	24,5	16,4–34,2	72,5	62,5–81,0	85,7	77,2–92,0
Прогностична значущість позитивного результату (PPV)	23,7	20,6–27,1	35,7	26,0–46,8	36,4	21,2–54,8
Прогностична значущість негативного результату (NPV)	88,9	72,3–96,1	86,6	80,2–91,1	82,4	78,1–85,9
Діагностична ефективність (Accurasy)	37,9	29,4–47,1	69,4	60,4–77,3	74,2	65,6–81,6

ний результат щодо застосування ІГХ дослідження з НВМЕ-1 на препаратах ФА з метою діагностичного пошуку ФКЦЗ.

Для оцінки значущості отриманих результатів і їх статистичної вірогідності нами було застосовано статистичне програмне забезпечення для біомедичних досліджень MedCalc. Результати наведені в табл. 3.

Так, діагностична ефективність маркера НВМЕ-1 збільшується з підвищенням інтенсивності ІГХ реакції і досягає 74,2 % при максимально можливій інтенсивності. При цьому специфічність тесту є високою і становить 85,7 %, натомість чутливість є низькою — 30,8 %.

Обговорення

Пункційна біопсія у хворих з вузловою патологією ЩЗ з подальшим цитологічним дослідженням не є абсолютно надійним дослідженням для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин [10]. Особливо це стосується пухлин, які мають фолікулярний характер росту, що відповідає класифікації Bethesda III, IV, V і пов'язано з труднощами оцінки капсулярної інвазії [11].

Проблеми, що виникають під час ПГД при встановленні діагнозу ФКЦЗ серед фолікулярних пухлин ЩЗ, пов'язані з їх певними схожими ознаками, а саме наявністю мікрофолікулів, мікроядер. Визначення на серійних гістологічних зрізах інвазії в капсулу вузла та за її межі залишається основним критерієм діагностики ФКЦЗ [12]. При цьому завжди залишається ймовірність того, що гістолог пропустить дану ознаку й не буде встановлено діагноз тиреоїдного раку, що призводить до невідповідного ведення пацієнта, а в майбутньому може призвести до рецидиву (продлонгації) захворювання [13].

Застосування певних маркерів на ІГХ дослідженні сприяє поліпшенню діагностики тиреоїдного раку при сумнівних гістологічних випадках. НВМЕ-1 є одним з таких маркерів, що демонструє високу специфічність (63–94 %) [14]. Відомо, що НВМЕ-1 міститься в мікрворсинках мезотеліальних клітин (мембранний антиген), його функція чітко не визначена. Популярність застосування НВМЕ-1 спостерігається протягом останньої декади після досліджень його проявів при доброякісних і злоякісних ураженнях ЩЗ. Так, експресія НВМЕ-1 відсутня у нормальній тканині ЩЗ на відміну від злоякісних пухлин.

На сьогодні існує низка досліджень, які повідомляють про різні прояви експресії білка НВМЕ-1 у різних типах тканин диференційованої карциноми ЩЗ. С. Vella зі співавт. виявили, що НВМЕ-1 здебільшого присутній у злоякісних тканинах і відсутній або погано забарвлений при доброякісних ураженнях [16]. Існують дослідження, які повідомляють про наявність і відповідну кореляцію експресії білка НВМЕ-1 на ІГХ та імуноцитохімічних зразках [17]. Е.Д. Rossi зі співавт. показали, що в злоякісних пухлинах ЩЗ надмірна експресія НВМЕ-1 трапляється у 78,8 %, при папілярній карциномі ЩЗ — у 87,3 %, при ФКЦЗ — у 65,2 %. Авторами доведено, що НВМЕ-1 має 82,1 % специфічності у виявленні злоякісних пухлин ЩЗ [18].

А.Р. Murtezaoglu і співавт. довели, що середня специфічність і чутливість НВМЕ-1 становить 85,4 і 78,3 % відповідно [19]. Наведені літературні дані щодо результатів досліджень специфічності й чутливості використання маркера НВМЕ-1 цілком збігаються з даними нашого дослідження, у якому діагностична ефективність маркера НВМЕ-1 при мак-

симальній інтенсивності ІГХ реакції становила 74,2 % при специфічності 85,7 %. У літературі доповідається про можливість хибних діагнозів, що в подальшому призводить до невідповідного ведення пацієнта і виникнення рецидиву захворювання. У нашому дослідженні після проведеного повторного ПГД у випадках ФА, які мали позитивну реакцію забарвлення НВМЕ-1, у трьох (2,97 %) хворих діагноз був змінений на ФКЩЗ.

Попередні власні результати також продемонстрували збільшення частоти виявлення раку з підвищенням категорії Bethesda. Застосування статистичного програмного забезпечення для біомедичних досліджень MedCalc виявило, що позитивна прогностична цінність тесту експресії НВМЕ-1 становила 80 % (95% довірчий інтервал 38,4–96,3 %), діагностична ефективність — 92,9 % (95% довірчий інтервал 66,1–99,8 %). Ці дані свідчать про великий потенціал тесту, однак через невелику кількість спостережень довірчі інтервали дуже широкі [20].

Висновки

НВМЕ-1 може слугувати ІГХ маркером для диференціальної діагностики між ФА і ФКЩЗ. На гістологічному матеріалі ФА у хворих, які були прооперовані з приводу вузлового зоба з цитологічним висновком Bethesda III, IV і V, після проведеного дослідження у 2,97 % хворих діагноз був змінений на ФКЩЗ. Необхідне продовження дослідження для отримання більш вірогідних статистичних даних про використання НВМЕ-1 щодо різних уражень ЩЗ. Застосування НВМЕ-1 як ІГХ маркера для ФА допоможе своєчасно виявити ФКЩЗ і дасть можливість подальшого ведення пацієнта відповідно до діагнозу.

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

Список літератури

- Rong Y, Torres-Luna C, Tuszyński G, Siderits R, Chang FN. Differentiating Thyroid Follicular Adenoma from Follicular Carcinoma via G-Protein Coupled Receptor-Associated Sorting Protein 1 (GASP-1). *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 29;15(13):3404. doi: 10.3390/cancers15133404. PMID: 37444514; PMCID: PMC10340713.
- Ito Y, Hirokawa M, Hayashi T, Kihara M, Onoda N, Miya A, Miyauchi A. Clinical outcomes of follicular tumor of uncertain malignant potential of the thyroid: real-world data. *Endocr J*. 2022 Jul 28;69(7):757-761. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0723. Epub 2022 Jun 26. PMID: 35082189.
- Yassin Fel-Z. Diagnostic criteria of well differentiated thyroid tumor of uncertain malignant potential; a histomorphological and immunohistochemical appraisal. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2015 Jun;27(2):59-67. doi: 10.1016/j.jnci.2015.02.003. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25800580.
- Patel N, Bavikar R, Lad YP, Singh M, Dharwadkar A, Viswanathan V. A comparison of the WHO 2004 and WHO 2017 thyroid tumor classifications. *J Cancer Res Ther*. 2024 Jan 1;20(1):311-314. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1797_22. Epub 2023 Apr 6. PMID: 38554339.

- Juhlin CC, Bränström R, Shabo I, Höög A. Clear Cell Variant of a Follicular Thyroid Tumor With Uncertain Malignant Potential: A Case Report. *Int J Surg Pathol*. 2019 May;27(3):290-293. doi: 10.1177/1066896918809490. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30370813.
- de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpção LV, Metzke K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology*. 2005 Oct;47(4):391-401. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02221.x. PMID: 16178894.
- Abd-El Raouf SM, Ibrahim TR. Immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 in the differential diagnosis of follicular-derived thyroid nodules. *Pathol Res Pract*. 2014 Dec;210(12):971-8. doi: 10.1016/j.prp.2014.06.010. Epub 2014 Jun 27. PMID: 25041837.
- Han RL, Wang J, Zhang FJ, Zhao N, Gao BL. Ultrasound Risk Assessment Combined with Molecular Markers of Galectin-3, c-MET, HBME-1 and CK19 for Diagnosis of Malignant and Benign Thyroid Nodules. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jul;25(3):1075-1081. doi: 10.1007/s12253-018-0485-6. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30361909.
- Zhu X, Sun T, Lu H, Zhou X, Lu Y, Cai X, Zhu X. Diagnostic significance of CK19, RET, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma. *J Clin Pathol*. 2010 Sep;63(9):786-9. doi: 10.1136/jcp.2010.076901. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20644217.
- Yuan Y, Sun C, Yin T, Shao C, Pan B, Lu D, Hou S, et al. Comparison of endoscopic thyroidectomy by complete areola approach and conventional open surgery in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: A retrospective study and meta-analysis. *Front Surg*. 2022 Dec 20;9:1000011. doi: 10.3389/fsurg.2022.1000011. PMID: 36605164; PMCID: PMC9807756.
- Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 May 20;113(20):353-9. doi: 10.3238/arztebl.2016.0353. PMID: 27294815; PMCID: PMC4906830.
- Aysan E, Guler B, Kiran T, Idiz UO. Core Needle Biopsy in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *Am Surg*. 2023 Dec;89(12):5170-5174. doi: 10.1177/00031348221142570. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36416390.
- Giuliano S, Mirabelli M, Chiefari E, Vergine M, Gervasi R, Brunetti F, Innaro N, et al. Malignancy analysis of thyroid nodules in patients subjected to surgery with cytological and ultrasound based risk stratification. *Endocrines*. 2020;1(2):102-118; https://doi.org/10.3390/endocrines1020010.
- Baloch ZW, Harrell RM, Brett EM, Randolph G, Garber JR; AACE Endocrine Surgery Scientific Committee and Thyroid Scientific Committee. Managing thyroid tumors diagnosed as non-invasive follicular tumor with papillary like nuclear features (NIFTP). *Endocr Pract*. 2017. doi: 10.4158/EP171940.DSC. Epub ahead of print. PMID: 28704097.
- Trimboli P, Ferrarazzo G, Piccardo A, Lucchini B, Durante C. Operation rate and cancer prevalence among thyroid nodules with FNAC report of suspicious for malignancy (TIR4) or malignant (TIR5) according to Italian classification system: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2022 Oct;78(1):24-31. doi: 10.1007/s12020-022-03165-x. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35986840; PMCID: PMC9474526.
- Vella C, Baldacchino S, Formosa R, Vassallo J. The Utility of Galectin-3 and HBME-1 Immunohistochemical Expression in Thyroid Cancer in the Maltese Population. *Endocrines*. 2022;3(2):225-239; https://doi.org/10.3390/endocrines3020021.

17. Abu-Seadah SS, Attiah SM, Ali MY, Shams El-Din M, El-Kholy MA. Immunohistochemical Expression of HBME-1 and TROP-2 in Some Follicular-Derived Thyroid Lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Jul 1;24(7):2305-2311. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.7.2305. PMID: 37505760; PMCID: PMC10676500.

18. Rossi ED, Straccia P, Palumbo M, Stigliano E, Revelli L, Lombardi CP, Santeusano G. et al. Diagnostic and prognostic role of HBME-1, galectin-3, and β -catenin in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013 May;21(3):237-41. doi: 10.1097/PAI.0b013e3182688d0f. PMID: 23235344.

19. Murtezaoglu AR, Gucer H. Diagnostic value of TROP-2 expression in papillary thyroid carcinoma and comparison with HBME-1, galectin-3 and cytokeratin 19. *Pol J Pathol*. 2017;68(1):1-10. doi: 10.5114/pjp.2017.67610. PMID: 28547974.

20. Nechay OP, Belemets NI, Palamarchuk VO, Kvitka DM, Kozachuk ES, Tovkai OA. Possibilities of immunocytochemical determination of HBME-1 expression in the diagnostic search for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2023;3(83):5-11. <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-3-5>.

Отримано/Received 19.07.2024

Рецензовано/Revised 24.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Nechay, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pathology, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Allanechay@ukr.net; phone: +380 (50) 386-65-85; <https://orcid.org/0000-0002-5978-4458>

Natali Belemets, PhD in Biological Sciences, Research Fellow at the Department of Pathology, Head of the Department of Cytology, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: center@endocenter.com.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8036-2500>

O.O. Huz, doctor, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: center@endocenter.com.ua

Dmytro Kvitka, Surgeon, Research Fellow at the Department of Pathology, Research Fellow at the Department of Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: center@endocenter.com.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7606-8365>

Oleksandr Tovkai, MD, DSc, PhD, Professor, Director, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: director.tovkai@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1329-279X>

Eugenia Globa, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Pediatric Endocrinology, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7885-8195>

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.P. Nechay, N.M. Belemets, O.O. Huz, D.M. Kvitka, O.A. Tovkai, E.V. Globa
Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Use of the immunohistochemical marker HBME-1 to optimize the diagnosis of follicular carcinomas

Abstract. Background. In clinical practice, there are often patients with a diagnosis of benign follicular adenoma (FA) and follicular tumor with an uncertain malignant potential, whose diagnoses must be changed to malignant processes due to relapse or metastasis observed over time. The purpose of the study was to optimize the differential diagnosis of FA and follicular thyroid carcinoma (FTC) using the immunohistochemical (IHC) marker HBME-1 on the histological material of patients who were operated for nodular goiter with a cytological conclusion corresponding to the Bethesda categories III–V. **Materials and methods.** One hundred and twenty-four patients underwent surgery for follicular nodular neoplasms with a cytological conclusion according to Bethesda Gray zone and had a histological diagnosis of FTC in 23 cases (18.55 %) and FA in 101 cases (81.45 %). IHC analysis was performed using mouse monoclonal antibodies against human HBME-1 (Bio SB,

USA). Evaluation criteria corresponded to the strength of staining (from 0 to 3). **Results.** According to the intensity of IHC staining, there was an increase in the diagnosis of FTC ($p < 0.05$): 0 — 0 %, 1 — 12.7 %, 2 — 25 %, 3 — 36.4 %. Histopathological findings were reexamined for FA that had the strongest staining reaction: in 3 (2.97 %) cases, the diagnosis was changed to FTC. Accordingly, the total number of detected FTC increased to 26 (20.96 %). These cases showed a good positive result regarding IHC study with HBME-1 on FA preparations for a differential diagnosis between FA and FTC. **Conclusions.** HBME-1 can serve as an IHC marker for the differential diagnosis of FA and FTC in cases considered as FA, as after the study, the diagnosis was changed to FTC in 2.97 % of patients.

Keywords: thyroid gland; follicular carcinoma; follicular tumor with an uncertain malignant potential; HBME-1

УДК 616.441-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1442>Роговий Ю.Є.¹, Білоокий О.В.¹, Ушенко О.Г.², Білоокий В.В.¹, Семененко С.Б.¹¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

Роль гістогематичних бар'єрів та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту

Резюме. Актуальність. Порушення цілісності гістогематичних бар'єрів (гематоенцефалічного, гематотестикулярного, гематоофтальмічного, гематолабіринтного, гематотиреоїдного) призводить до аутоімунного ураження органів. Одним із проявів такого ушкодження щитоподібної залози є аутоімунний тиреоїдит (АІТ), структурні та кількісні зміни якого можна інформативно точніше оцінити методами поляризаційної біомедичної оптики. **Мета:** обґрунтувати можливості застосування методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту на основі застосування патофізіологічного аналізу порушень цілісності гематотиреоїдного бар'єра. **Матеріали та методи.** Досліджувалися дві групи: контрольна група 1 — здорові донори (51 пацієнт), дослідна група 2 — хворі з АІТ (51 пацієнт). Використані інструментальні лазерні методи: поляризаційний, інтерференційний, мультифрактальний. Кількісно визначали статистичні параметри мап еліптичності поляризації, еліптичності поляризації фазових та мультифрактальних спектрів цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії щитоподібної залози хворих на АІТ: середню, дисперсію, асиметрію, ексцес. Вірогідність відмінностей порівняно з контролем, прийнятим за 100 %, оцінювали за допомогою параметричного критерію Стьюдента ($p < 0,05$). **Результати.** Виявлено вірогідне зростання середньої та дисперсії за гальмування асиметрії та ексцесу еліптичності поляризації, вірогідне збільшення середньої та дисперсії за зниження асиметрії та ексцесу еліптичності поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів. Показано вірогідне зростання дисперсії та зниження асиметрії й ексцесу мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів. **Висновки.** Виявлені вірогідні зростання біофізичних оптичних показників цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів щитоподібної залози хворих на аутоімунний тиреоїдит, зумовлені розростанням сполучної тканини в інтерстицій внаслідок аутоімунного запалення. Встановлені вірогідні гальмування асиметрії та ексцесу еліптичності поляризації фазових цифрових та мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів пояснюються зменшенням кількості колоїдів як кристалічного компонента у хворих на аутоімунний тиреоїдит у результаті ушкодження гематотиреоїдного бар'єра щитоподібної залози.

Ключові слова: гістогематичні бар'єри; аутоімунний тиреоїдит; щитоподібна залоза; поляризаційна оптика; патофізіологічний аналіз

Вступ

Відомо, що гістогематичний бар'єр — це спеціалізована структура між кров'ю і тканинною рідиною, яка регулює обмінні процеси між ними, забезпечуючи збереження постійних фізико-хімічних властивостей і складу тканинної рідини, а також затримує проникнення у неї чужорідних шкідливих речовин із крові та запобігає імунній відповіді [1, 2].

До спеціалізованих внутрішніх бар'єрів, які мають особливе значення для життєдіяльності організму, відносять гематоенцефалічний бар'єр (між кров'ю та центральною нервовою системою), гематоофтальмічний бар'єр (між кров'ю та водянистою вологою ока), гематотестикулярний і гематооваріальний бар'єр (між кров'ю та тканинами статевих залоз), гематотиреоїдний бар'єр (між кров'ю та колоїдом щитоподібної залози (ЩЗ)),

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Роговий Юрій Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: rohovyi.yurii@bsmu.edu.ua, pathophysiology@bsmu.edu.ua

For correspondence: Yuriy Rohovyi, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: rohovyi.yurii@bsmu.edu.ua, pathophysiology@bsmu.edu.ua

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

гематолабірентний бар'єр (між кров'ю та вушною ендолімфою). До гістогематичних бар'єрів належать також бар'єри між кров'ю та рідким середовищем організму (лімфою, цереброспінальною рідиною, плевральною або синовіальною рідиною), які йменуються відповідно: гематолімфатичний, гематолікворний, гематоплевральний, гематосиновіальний бар'єри. Плацентарний бар'єр не має безпосереднього стосунку до гістогематичних бар'єрів, але здійснює надзвичайно важливу функцію захисту плода. Гістогематичні бар'єри поділяються на три основні групи: ізолюючі (гематоенцефалічний, гематотестикулярний), частково ізолюючі (гематоофтальмічний, гематотиреоїдний) і неізолюючі (гематооваріальний).

До основних функцій бар'єрів належать: регуляторна (забезпечує живлення органів і тканин), захисна (запобігання потраплянню в організм шкідливих чинників) і очищення (виведення продуктів розпаду та метаболізму) [3].

За аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) у результаті впливу генетичних чинників, стресу та порушення гематотиреоїдного бар'єра розвивається аутоімунне запалення ЩЗ [4, 5] зі зменшенням кількості колоїдів, плоскоклітинною метоплазією фолікулярних клітин — тиреоцитів, розростанням сполучної тканини в інтерстиції, інфільтрацією стромы лімфоцитами й утворенням клітин Гюртле [6].

В основу біофізичного модельного аналізу оптичних властивостей нативних гістологічних зрізів ЩЗ покладено результати лазерних поляриметричних досліджень біологічних тканин [7, 8]. Морфологічна структура тканини ЩЗ являє собою двокомпонентну аморфно-анізотропну матрицю [9]. Аморфний компонент (паренхіма, що сформована епітеліальною тканиною — тиреоцитами) є поляризаційно неактивним та не змінює стану поляризації лазерного опромінюючого пучка. Анізотропний компонент (оптично активні глобулінові білкові комплекси — фолікули, що заповнені колоїдом із тироглобулінових білків) формує координатно розподілені зміни еліптичності або мапи еліптичності поляризації [9]. Полікристалічний компонент сполучної тканини у паренхімі (фібрилярні протеїнові мережі сполучної тканини) має структурну оптичну анізотропію або двоприменезаломлення, що визначається концентрацією та просторово-кутовою організацією надмолекулярних білкових фібрилярних мереж і залежить від їх координатного розподілу в об'ємі зразка тканини ЩЗ [10, 11].

Мета дослідження: обґрунтувати можливості застосування методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту на основі застосування патофізіологічного аналізу щодо порушення цілісності гематотиреоїдного бар'єра.

Матеріали та методи

Досліджувалися дві групи: контрольна група 1 — здорові донори (51 пацієнт), дослідна група 2 — хворі на АІТ (51 пацієнт), яким була проведена тонкоіголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ). В основу реалізації фундаментальної ідеї поляризаційної біомедичної оптики покладено два аналітичні підходи — статистичний і топографічний (фрактальний).

Статистичний підхід забезпечує можливість об'єктивного оцінювання розподілів випадкових значень величини еліптичності поляризації цифрових мікроскопічних зображень препаратів тканин ЩЗ без урахування їх координатної (топографічної) структурності [12, 13]. Порівняно зі статистичною структурою мап еліптичності поляризації мікроскопічних зображень зразків тканин здорових донорів слід очікувати для аутоімунного тиреоїдиту зростання середнього та діапазону розкиду випадкових значень величини еліптичності поляризації [14, 15].

Мультифрактальний підхід забезпечує можливість об'єктивного оцінювання координатної (топографічної) структурності, розподілів випадкових значень величини еліптичності поляризації цифрових мікроскопічних зображень препаратів тканин ЩЗ. Порівняно з топографічною масштабна-самоподібною (фрактальною) структурою мап еліптичності поляризації мікроскопічних зображень зразків тканин здорових донорів слід очікувати для АІТ на незначне зростання кількості фрактальних розмірностей — діапазону значень фрактальних розмірностей відповідного мультифрактального спектра мап еліптичності поляризації.

Використані інструментальні лазерні методи: поляризаційний, інтерференційний, цифровий голографічний; комп'ютерні й аналітичні методи: статистичний і мультифрактальний [12].

Узагальненням схеми поляризаційної інтерферометрії є схема стокс-поляриметричного картографування на основі інтерферометра Маха — Цендера, яку наведено на рис. 1 [11].

Поляризаційний метод полягає в експериментальному виявленні з класичного світлового цифрового мікроскопічного зображення $I(m, n)$ нативного гістологічного зрізу тканини ЩЗ координатних (m, n) розподілів (мап) еліптичності $\beta(m, n)$ поляризації. Еліптична поляризація характеризується як азимут α , так і значенням еліптичності β або співвідношенням величин малої та великої півосей еліпса поляризації лазерної хвилі.

Методологія поляризаційного методу полягає в опромінюванні зразків біологічних препаратів (нативні гістологічні зрізи ЩЗ) лазерним випромінюванням. За рахунок різного поглинання у площині препаратів ЩЗ формується координатний (m, n) розподіл величини інтенсивності $I(m, n)$ пропущеного випромінювання або класичне світлове зображення. Таке зображення за допомогою мікроскопічного об'єктива збільшується та проектується у площину світлочутливих пікселів цифрової камери CCD, яка його реєструє у вигляді сукупності координатного цифрового розподілу значень інтенсивності. З метою вилучення з одержаного цифрового мікроскопічного зображення поляризаційних мап еліптичності поляризації перед CCD-камерою розміщують чвертьхвильові пластинки та поляризатори. Обертають вісь пропускання поляризатора-аналізатора на кут θ у межах від 0 до π . Комп'ютерно реєструють у межах кожного окремого пікселя CCD-камери нульові значення інтенсивності й відповідні їм кути повороту осі пропускання поляризатора-аналізатора. Одержаний координатний розподіл $I(\theta, m, n) = 0$ надходить

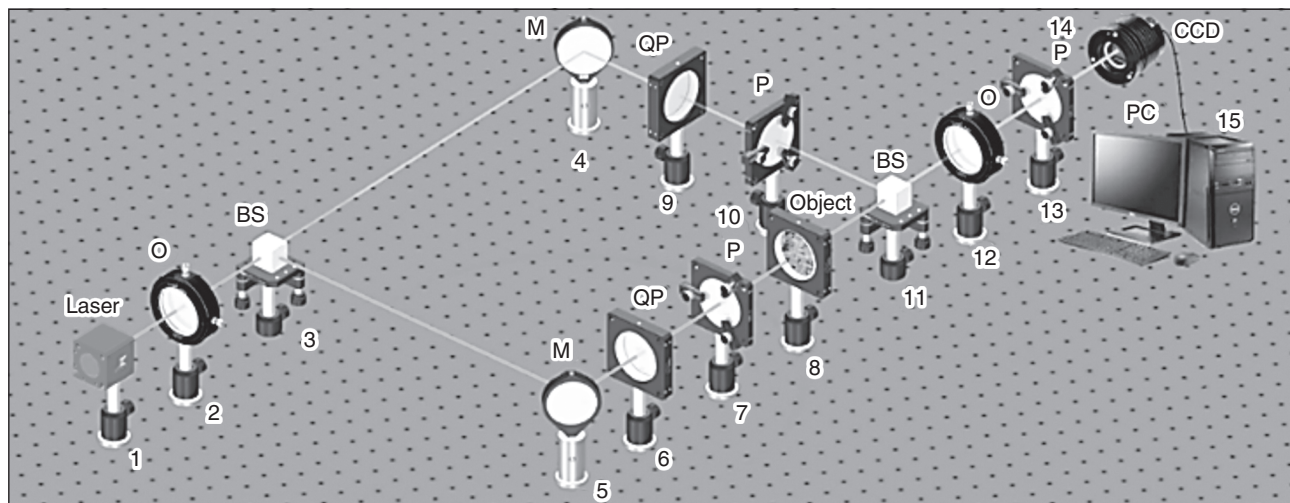


Рисунок 1. Оптична схема для поляризаційно-інтерференційного картографування параметрів вектора Стокса: 1 — He-Ne лазер; 2 — коліматор O; 3, 11 — розгалужувачі променів BS; 4, 5 — дзеркала M; 6, 9 — чвертьхвильові пластини QP; 7, 10, 13 — поляризатори P; 8 — об'єкт дослідження; 12 — поляризаційний об'єктив O; 14 — цифрова камера CCD; 15 — персональний комп'ютер PC [11].

в інтерфейс комп'ютера й алгоритмічно обробляється та визначається мапа еліптичності поляризації $\beta(m, n)$.

Інтерференційний метод полягає в експериментальному одержанні координатного фазового розподілу $\delta(m, n)$ із класичного світлового цифрового мікроскопічного зображення $I(m, n)$ нативного гістологічного зрізу тканини ЩЗ. Методологія інтерференційного методу полягає у використанні платформи оптичного лазерного інтерферометра. Тут за допомогою 50% світлоподільника розділяють лазерний промінь на два пучки — опромінюючий і опорний. Обертальним дзеркалом спрямовують опромінюючий пучок на досліджуваний препарат ЩЗ. Зображення препарату мікрооб'єктивом проєктується у площину світлочутливих пікселів цифрової камери. Другим обертаючим дзеркалом спрямовують опорну когерентну хвилю у площину мікроскопічного зображення досліджуваного препарату. У результаті формується інтерференційна картина мікроскопічного зображення, яка реєструється сукупністю пікселів цифрової камери CCD. Одержаний цифровий інтерференційний розподіл алгоритмічно обробляється, і на цьому ґрунті відтворюється координатний розподіл фазових зсувів $\delta(m, n)$ лазерних коливань у точках мікроскопічного зображення препарату ЩЗ [10, 11].

Для об'єктивного оцінювання координатних розподілів випадкових значень величини еліптичності поляризації є синтез масштабно-селективного вейвлет-аналізу та масштабно-самоподібного фрактального аналізу. Вейвлет-аналіз являє собою аналог математичного мікроскопа й дозволяє оцінювати координатні розподіли різномасштабних доменів поляризаційних мап. Ця мета досягається шляхом комп'ютерного сканування певною спеціалізованою вейвлет-функцією зі змінним масштабом за рядками координатних розподілів еліптичності поляризації цифрового мікроскопічного зображення. У результаті визначаються розподіли вейвлет-коефіцієнтів, амплітуда яких характеризує ступінь кореляції півширини вейвлет-функції та розмірів поляризаційного домена [16].

Кількісно визначали статистичні параметри мап еліптичності поляризації, еліптичності поляризації фазових та мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів ЩЗ хворих на АІТ із визначенням: середньої, дисперсії, асиметрії й ексцесу. Вірогідність відмінностей порівняно з контролем, прийнятим за 100 %, оцінювали за допомогою параметричного критерію Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати

Гематотиреоїдний бар'єр є спеціалізованою структурою, що захищає ЩЗ від впливу циркулюючих речовин у крові, зокрема токсинів та імунних клітин. Цей бар'єр складається з кількох компонентів: капілярний ендотелій (ендотеліальні клітини капілярів ЩЗ щільно з'єднані, утворюють бар'єр, який обмежує проникність для великих молекул і клітин крові); базальна мембрана (товста базальна мембрана, яка підтримує ендотеліальні клітини та додатково зменшує проникність капілярів, вона діє як додатковий фільтр для великих молекул і клітин); фолікулярні клітини — тиреоцити (оточують тиреоїдні фолікули і також беруть участь у бар'єрній функції, вибірково транспортують йод та інші необхідні речовини для синтезу гормонів, одночасно обмежуючи доступ небажаних речовин); тісні контакти між тиреоцитами — tight junctions (між клітинами утворюють додатковий фізичний бар'єр, запобігаючи неконтрольованому проходженню речовин між клітинами). Таким чином, гематотиреоїдний бар'єр забезпечує захист і регуляцію внутрішнього середовища ЩЗ, зберігаючи її функціональну цілісність і запобігаючи шкідливим впливам зовнішніх факторів. За АІТ імунна система, у результаті ушкодження гематотиреоїдного бар'єра, починає атакувати тканину щитоподібної залози [17]. Збільшується кількість антитіл проти тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, розвивається аутоімунне запалення [18]. Це призводить до зменшення колоїду у фолікулах, тиреоцити набувають плоскої метаплазії, в інтерстиції розростається сполучна

тканина з інфільтрацією останньої клітинними елементами, зі зростанням об'єму анізотропного компонента — полікристалічного компонента сполучної тканини у паренхімі — фібрилярні протеїнові тяжі сполучної тканини навколо атрофованих колоїдних фолікулів, що буде зумовлювати зниження інтенсивності кристалічної речовини за зростання аморфної.

На рис. 2а наведена поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини еліптичності поляризації β (співвідношення величин малої та великої півосей еліпсу поляризації лазерної хвилі) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з контрольної групи 1 (здорові донори). На рис. 2б наведена поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини еліптичності поляризації β (співвідношення величин малої та великої півосей еліпсу поляризації лазерної хвилі) цифрового мікроскопічного зображення нативного біоптата пацієнта з АІТ. На рис. 3а продемонстрована фазова поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини еліптичності поляризації β (співвідношення величин малої та великої півосей еліпсу поляризації лазерної хвилі) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з контрольної групи 1 (здорові донори). На рис. 3б показана фазова поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу еліптичності β (співвідношення величин малої та великої півосей еліпсу поляризації

лазерної хвилі) зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з АІТ. На рис. 4а наведено скелетон амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (фрагмент 1) і мультифрактальний спектр розподілу величини еліптичності поляризації (фрагмент 2) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з контрольної групи 1 (здорові донори). На рис. 4б наведено скелетон амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (фрагмент 1) і мультифрактальний спектр розподілу величини еліптичності поляризації (фрагмент 2) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з дослідної групи (з АІТ).

На рис. 5 наведені статистичні параметри мап еліптичності поляризації (2–5), еліптичності поляризації фазових (6–9) та мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації (10–13) цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів ЩЗ хворих на АІТ порівняно з контрольною групою 1. Виявлено вірогідне зростання середньої та дисперсії за гальмування асиметрії й ексцесу еліптичності поляризації, вірогідне збільшення середньої та дисперсії за зниження асиметрії та ексцесу еліптичності поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів ЩЗ хворих на АІТ.

Показано вірогідне зростання дисперсії та вірогідне зниження асиметрії й ексцесу мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів ЩЗ хворих на АІТ.

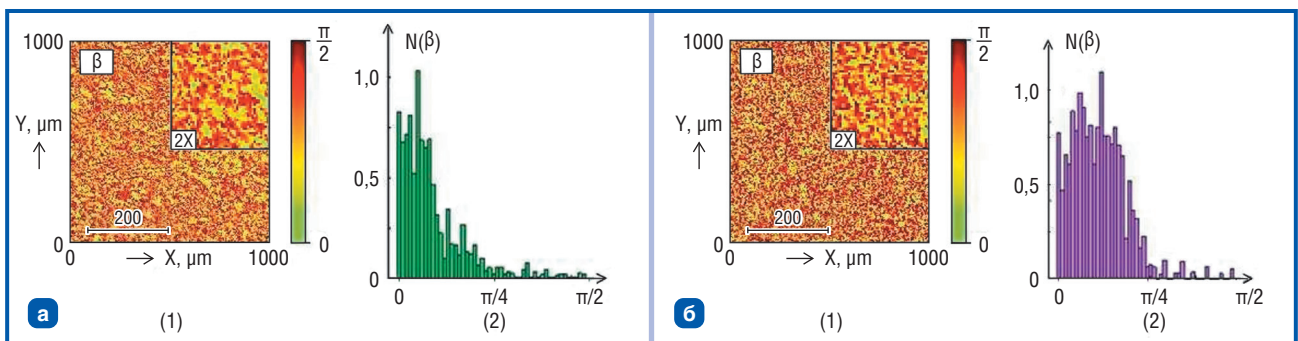


Рисунок 2. Поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини еліптичності поляризації β (співвідношення величин малої та великої півосей еліпсу поляризації лазерної хвилі) цифрового мікроскопічного зображення: а) нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з контрольної групи; б) нативного біоптата пацієнта з АІТ

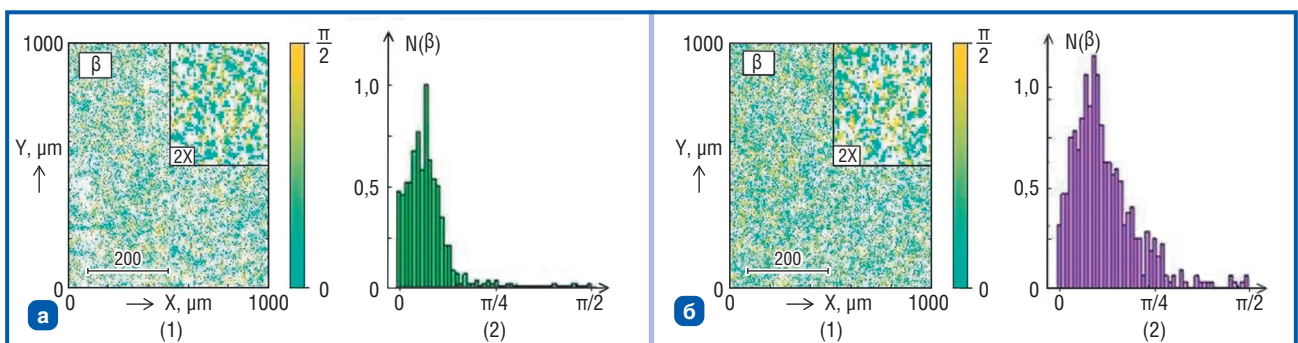


Рисунок 3. Фазова поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини еліптичності поляризації β (співвідношення величин малої та великої півосей еліпсу поляризації лазерної хвилі): а) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з контрольної групи 1 (здорові донори); б) зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ пацієнта з АІТ

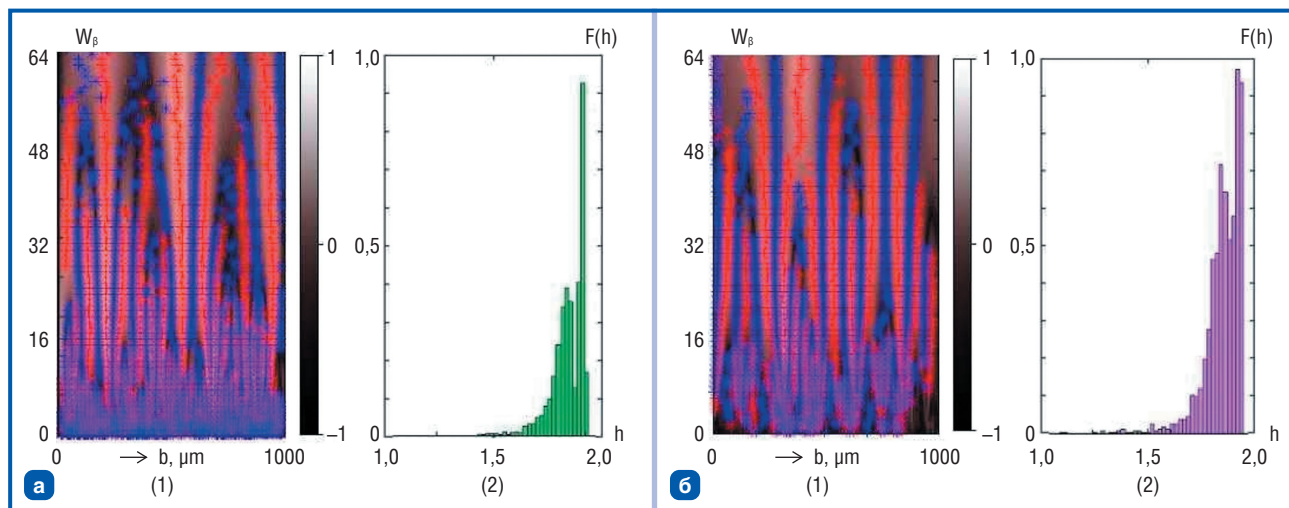


Рисунок 4. Скелетон амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (W_b — фрагмент 1) і мультифрактальний спектр розподілу величини еліптичності поляризації ($F(h)$ — фрагмент 2) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу ЩЗ: а) пацієнта з контрольної групи (здорові донори); б) пацієнта з дослідної групи (з АІТ)

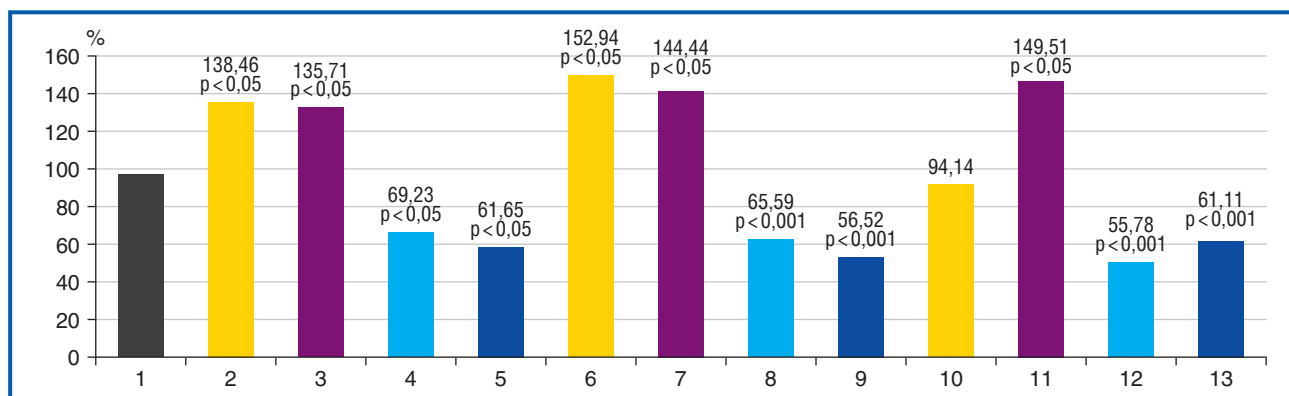


Рисунок 5. Статистичні параметри мап еліптичності поляризації (2–5), еліптичності поляризації фазових (6–9) та мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації (10–13) цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів ЩЗ хворих на АІТ. 1 — контроль, здорові донори (100 %); 2, 6, 10 — середні; 3, 7, 11 — дисперсія; 4, 8, 12 — асиметрія; 5, 9, 13 — ексцес; p — вірогідність відмінностей порівняно з контролем (параметричний критерій Стьюдента)

Обговорення

Оптична модель морфологічної структури тканини ЩЗ являє собою двокомпонентну аморфно-анізотропну матрицю. Аморфний компонент є поляризаційно неактивним і не змінює стану поляризації лазерного опромінюючого пучка. Анізотропний компонент формує координатно розподілену сукупність пікселів цифрової камери. Статистична структура мап еліптичності поляризації визначається концентрацією оптично активних тиреоглобулінових білкових хіральних молекул колоїду фолікулів і не залежить від їх координатного розподілу в об'ємі паренхіми зразка тканини ЩЗ. Полікристалічний компонент (прошарки мережі сполучної тканини у паренхімі — надмолекулярні фібрилярні протеїнові мережі сполучної тканини) має структурну оптичну анізотропію або двоприменезаломлення. Топографічна структура полікристалічної мережі прошарків тканини здорової ЩЗ як об'єкта необмеженого росту [16, 17] є масштабно-самоподібною і близькою до фрактальної. Координатні розподіли випадкових значень величини еліптичності поляризації є фрактальними.

Патологічні зміни ЩЗ призводять до трансформації фрактальної структури паренхіми за рахунок зменшення фолікулів і зниження полікристалічного структурного двоприменезаломлення й одночасного його зростання внаслідок розростання сполучної тканини як результат автоімунного запалення [18]. Для об'єктивного оцінювання складної топографічної, координатно-неоднорідної структури поляризаційних мап цифрових мікроскопічних зображень біологічних препаратів ЩЗ методології статистичного аналізу недостатньо внаслідок його координатної «нечутливості». Доповненням статистичного аналізу в сенсі оцінювання координатних розподілів випадкових значень величини еліптичності поляризації є синтез масштабно-селективного вейвлет-аналізу та масштабно-самоподібного фрактального аналізу. Вейвлет-аналіз дозволяє оцінювати координатні розподіли різномасштабних доменів поляризаційних мап.

Ця мета досягається шляхом комп'ютерного сканування певною спеціалізованою вейвлет-функцією зі змінним масштабом за рядками координатних розподілів еліптичності поляризації цифрового мікроскопічного

ного зображення. У результаті визначаються розподіли вейвлет-коефіцієнтів, амплітуда яких характеризує ступінь кореляції півширини вейвлет-функції та розмірів поляризаційного домена.

Виявлені вірогідне зростання середньої та дисперсії еліптичності поляризації, вірогідне збільшення середньої та дисперсії еліптичності поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів ЩЗ хворих на АІТ та вірогідне зростання дисперсії мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації цифрових мікроскопічних зображень зумовлені розростанням сполучної тканини внаслідок автоімунного запалення.

Виявлені вірогідне гальмування асиметрії й ексцесу еліптичності поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів ЩЗ хворих на АІТ та вірогідне зниження асиметрії й ексцесу мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації цифрових мікроскопічних зображень зумовлені зниженням кількості колоїдів у фолікулах як кристалічного компонента, як результат активації імунного запалення зі збільшенням кількості антитіл проти тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази [19, 20]. Відкритим залишається питання щодо ролі клітин Гюртле, які виникають з фолікулярного епітелію, мають еозинофільну зернисту цитоплазму, можуть містити до 5000 мітохондрій і беруть участь у патогенезі АІТ. Не можна виключити, що встановлені зміни еліптичності поляризації також пов'язані з клітинами Гюртле.

Висновки

Виявлені вірогідні зростання біофізичних оптичних показників цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів щитоподібної залози хворих на автоімунний тиреоїдит зумовлені розростанням сполучної тканини в інтерстиції внаслідок автоімунного запалення.

Встановлені вірогідні гальмування асиметрії й ексцесу еліптичності поляризації фазових цифрових і мультифрактальних спектрів мап еліптичності поляризації мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів пояснюються зменшенням кількості колоїдів як кристалічного компонента у хворих на автоімунний тиреоїдит у результаті ушкодження гематотиреоїдного бар'єра щитоподібної залози.

Встановлена можливість використання методів поляризаційної біомедичної оптики у діагностиці автоімунного тиреоїдиту.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано за підтримки грантів Національного фонду досліджень України 2022.01/0034 і № 2023.03/0174.

Внесок авторів. Роговий Ю., Ушенко О. — концептуалізація, дизайн дослідження, аналіз інформації, підготовка рукопису до публікації; Білоокий О. — збір і аналіз інформації, обстеження хворих, пошук і обробка спеціальної літератури за темою, написання статті; Білоокий В. — збір і аналіз інформації, обстеження пацієнтів, написання статті; Семененко С. — збір і аналіз інформації.

Список літератури

1. Khlamanova LI, Tkachenko YuV, Severylova MD. Structural and functional characteristics of various histohematic barriers of the body in normal and pathological changes, their medical significance and role in the formation of clinical thinking of junior year students. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2018;3(10):245-252. doi: 10.26693/jmbs03.01.245 (in Ukrainian).
2. Ottenbacher N, Alkildani S, Korzjinskas T, Pissarek J, Ulm C, Jung O, Sundag B, et al. Novel Histomorphometrical Approach to Evaluate the Integration Pattern and Functionality of Barrier Membranes. *Dent J (Basel)*. 2021 Oct 25;9(11):127. doi: 10.3390/dj9110127. PMID: 34821591; PMCID: PMC8618445.
3. Landers K, Richard K. Traversing barriers — How thyroid hormones pass placental, blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 15;458:22-28. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.041. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28153799.
4. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805423.
5. Kenarlı K, Bahçecioglu AB, Aksu ÖB, Güllü S. Are sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis related with immunologic parameters? A cross-sectional study. *J Endocrinol Invest*. 2024 Jul;47(7):1701-1709. doi: 10.1007/s40618-023-02286-y. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38245884.
6. Brix K, Szumska J, Weber J, Qatato M, Venugopalan V, Al-Hashimi A, et al. Auto-Regulation of the Thyroid Gland Beyond Classical Pathways. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(6-07):437-45. doi: 10.1055/a-1080-2969.
7. Grieco G, Wang T, Delcorte O, Spourquet C, Janssens V, Strickaert A, Gaide Chevronnay HP, et al. Class III PI3K Vps34 Controls Thyroid Hormone Production by Regulating Thyroglobulin Iodination, Lysosomal Proteolysis, and Tissue Homeostasis. *Thyroid*. 2020 Jan;30(1):133-146. doi: 10.1089/thy.2019.0182. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31650902; PMCID: PMC6983755.
8. Rohovyi Y, Bilookyi O, Ushenko O, Bilookyi V. The principle of direct and negative feedback regulation of endocrine functions and the possibility of using polarization biomedical optic methods in the diagnosis of nodular goiter. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(4):316-322. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1411>.
9. Guimarães CF, Ahmed R, Marques AP, Reis RL, Demirci U. Engineering Hydrogel-Based Biomedical Photonics: Design, Fabrication, and Applications. *Adv Mater*. 2021 Jun;33(23):e2006582. doi: 10.1002/adma.202006582. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33929771; PMCID: PMC8647870.
10. Tian L, Hunt B, Bell MAL, Yi J, Smith JT, Ochoa M, Intes X, Durr NJ. Deep Learning in Biomedical Optics. *Lasers Surg Med*. 2021 Aug;53(6):748-775. doi: 10.1002/lsm.23414. Epub 2021 May 20. PMID: 34015146; PMCID: PMC8273152.
11. Ushenko A, Dubolazov A, Zheng J, Liivinenko A, Gorsky M, Ushenko Y, Soltys I, et al. 3D polarization-interference holographic histology for wavelet-based differentiation of the polycrystalline component of biological tissues with different necrotic states. Forensic applications. *J Biomed Opt*. 2024 May;29(5):052920. doi: 10.1117/1.JBO.29.5.052920. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38495527; PMCID: PMC10943250.
12. Ushenko AG, Sdobnov A, Soltys IV, Ushenko YA, Dubolazov AV, Sklyarchuk VM, Olar AV, et al. Insights into polycrystalline microstructure of blood films with 3D Mueller matrix imaging approach. *Sci Rep*. 2024 Jun 13;14(1):13679. doi: 10.1038/s41598-024-63816-z.

Erratum in: *Sci Rep.* 2024 Aug 13;14(1):18775. doi: 10.1038/s41598-024-69469-2. PMID: 38871757; PMCID: PMC11176350.

13. Peyvaste M, Dubolazov A, Popov A, Ushenko A, Ushenko Yu, Meglinski I. Two-point Stokes vector diagnostic approach for characterization of optically anisotropic biological tissues. *Journal of Physics D: Applied Physics.* 2020;53(39):395401. doi: 10.1088/1361-6463/ab9571.

14. Hu Z, Tereikovskiy I, Chernyshev D, Tereikovska L, Tereikovskiy O, Wang D. Procedure for Processing Biometric Parameters Based on Wavelet Transformations. *International Journal of Modern Education and Computer Science (IJMECS).* 2021;13(2):11-22, 2021. doi: 10.5815/ijmeecs.2021.02.02.

15. Rogovyi YE, Arkhipova LG, Dikal MV, Filipova LO, Mil' EN. Role of CD64, P53 and P21 proteins in the pathogenesis of the tubulo-interstitial syndrome in Masugi chronic nephritis. *Bull Exp Biol Med.* 2007 Oct;144(4):511-4. doi: 10.1007/s10517-007-0364-8. PMID: 18642700.

16. Ushenko Y. Wavelet analysis of polarization maps of polycrystalline biological fluids networks. *Opto-Electron. Rev* 2011;19(4):425-434. <https://doi.org/10.2478/s11772-011-0041-3>.

17. Kravchenko V, Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases.

Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 30;14:1225494. doi: 10.3389/fendo.2023.1225494. PMID: 37711890; PMCID: PMC10499380.

18. Pankiv V, Yuzvenko T, Pankiv I. Thyroid volume and nodules in patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. *Miznarodnij Endokrinologichnij Zurnal.* 2022;18(5):273-277. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1185

19. Martinez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* 2021 Dec 1;104(6):609-617. PMID: 34913664.

20. Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Fiore E, Falcetta P, Montanelli L, Bagattini B, et al. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 2: Nodular Goiter, Hypothyroidism, and Subacute Thyroiditis. *J Nucl Med.* 2021 Jul 1;62(7):886-895. doi: 10.2967/jnumed.120.251504. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33579801. 39549103456&doi=10.1007%2fs10517-007-0364-8&partnerID=40&md5=89aa8f3d1cc526ad6a785f8ab-42fb301.

Отримано/Received 26.07.2024

Рецензовано/Revised 27.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 08.10.2024 ■

Information about authors

Yurii Rohovyi, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rohovyi.yurii@bsmu.edu.ua, pathophysiology@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7119-9190>

Olexander Bilookyi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilookyis@gmail.com, bilookyi.olexandr@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

Olexander Ushenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Optics, Publishing and Printing, Institute of Physical, Technical and Computer Sciences, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: office@chnu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0002-5088-592X>

Vyacheslav Bilookyi, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: slava.bilookyi@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9921-7178>

Svitlana Semenenko, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: semenenko.svitlana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6124-1938>

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

Information about funding. The research was carried out with the support of grants of the National Research Fund of Ukraine 2022.01/0034 and No. 2023.03/0174.

Authors' contribution. Yu. Rohovyi, O. Ushenko — conceptualization, research design, information analysis, manuscript preparation for publication; O. Bilookyi — collection and analysis of information, examination of patients, search, and processing of specialized literature on the topic, writing the text of the article; V. Bilookyi — collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article; S. Semenenko — collection and analysis of information.

Yu. Ye. Rohovyi¹, O. V. Bilookyi¹, O. H. Ushenko², V. V. Bilookyi¹, S. B. Semenenko¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

The role of histohematologic barriers and the possibility of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. Violation of the integrity of the histohematologic barriers (blood-brain, blood-testis, blood-ocular, blood-labyrinth, blood-thyroid) leads to autoimmune damage to these organs. One of the manifestations of the latter is autoimmune thyroiditis, the structural and quantitative changes of which can be more informatively accurately assessed by polarization biomedical optics. The purpose of the study was to substantiate the possibility of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of autoimmune thyroiditis based on the use of pathophysiological analysis of blood-brain barrier integrity disorders. **Materials and methods.** Two groups of patients were studied: control group 1 — healthy donors (n = 51), study group 2 — people with autoimmune thyroiditis (n = 51) who underwent a puncture biopsy of the thyroid gland for diagnostic purposes. Instrumental laser methods were used: polarization, interference, multifractal. The statistical parameters of polarization ellipticity maps, polarization ellipticity of phase and multifractal spectra of digital microscopic images of native thyroid histological sections in patients with autoimmune thyroiditis were quantified: mean, dispersion, asymmetry, and kurtosis. The probability of differences compared to the controls, taken as 100 %, was evaluated using the Student's parametric test (p < 0.05).

Results. A significant increase in the mean and variance at inhibition of the asymmetry and kurtosis of polarization ellipticity, as well as in the mean and variance at reduction of the asymmetry and kurtosis of polarization ellipticity of phase digital microscopic images of thyroid native histological sections was revealed. There were a significant increase in dispersion and a decrease in the asymmetry and kurtosis of multifractal spectra of polarization ellipticity maps of digital microscopic images of native histological sections. **Conclusions.** A significant increase in the biophysical optical parameters of digital microscopic images of thyroid native histological sections from patients with autoimmune thyroiditis was found due to the growth of connective tissue in the interstitium as a result of an autoimmune inflammation. There was a significant inhibition of the asymmetry and kurtosis of the ellipticity of polarization of phase digital and multifractal spectra of polarization ellipticity maps of microscopic images of native histological sections in patients with autoimmune thyroiditis due to a decrease in the amount of colloids as a crystalline component caused by damage to the blood-thyroid barrier.

Keywords: histohematologic barriers; autoimmune thyroiditis; thyroid gland; polarization optics; pathophysiological analysis

UDC 616.12-008.331.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1443>N.M. Gromnatska¹, Yu.V. Marushko², T.V. Hyshchak², V.M. Belusova³¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine³ Saint Panteleimon Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine

The method of determining abdominal obesity by waist circumference in Ukrainian children

Abstract. Background. The prevalence of obesity in children has a trend of constant growth. A third of the pediatric population suffers from excess body weight and obesity, which are associated with such pathological conditions as hypertension, insulin resistance, hyperglycemia, type 2 diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome (MS) and early cardiovascular dysfunction. Waist circumference (WC) measurement is a simple noninvasive screening tool to identify children with abdominal obesity, MS, and increased cardiovascular risk. The purpose of the study was to develop age- and gender-specific WC percentiles for Ukrainian children aged 10–17 years and to determine possible WC cut-offs for detecting abdominal obesity. **Materials and methods.** 1566 children aged 10–17 were examined, 759 boys and 807 girls. According to the WHO protocol, WC was measured using a flexible centimeter tape in a standing position midway between the lower rib and the upper front edge of the ilium. The threshold point for detecting abdominal obesity was WC \geq 90th percentile of the distribution according to age and sex (IDF Consensus, 2007). **Results.** Age and gender percentiles of WC and cut-off at the level of the 90th percentile in Ukrainian children and adolescents are presented. The importance of gender assessment of WC lies in the reliable difference of indicators in children aged 10–12 and 15–17 years and growth of parameters with age in both boys and girls. The need for age assessment of WC is due to increasing the 90th percentile indicators in girls aged 10–17 from 76 to 90.5 cm and in boys from 75.9 to 94 cm. The data obtained can serve as a source for screening and identifying children with abdominal obesity, increased metabolic risk and a better understanding of current trends in childhood obesity. It has been suggested that new WC reference values should be added to clinical examinations to help pediatricians and family physicians reduce cardiovascular risk in children. **Conclusions.** In the diagnosis of MS in children, it is recommended to use the proposed specific percentiles of WC for sex and age, the values of which \geq 90th percentile of the distribution should be utilized for detection of abdominal obesity and further diagnosis of MS. Measuring and evaluating WC in routine pediatric examinations is important.

Keywords: abdominal obesity; metabolic syndrome; waist circumference; children; 90th percentile

Introduction

The prevalence of obesity in children tends to constant growth [1]. It has been established that a third of the child population suffers from excess body weight and obesity [2], which are associated with pathological conditions such as hypertension, insulin resistance (IR), hyperglycemia, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, and early cardiovascular dysfunction [3] with a transformation into adulthood with cardiovascular morbidity and early mortality [4]. According to the recent World Health Organization (WHO) and the World Obesity Federation reports, obese children have lower self-esteem and school achievements

and, as a result, fewer opportunities for self-realization in the future [5].

Studies have proven that the abdominal distribution of adipose tissue is a powerful indicator of susceptibility to metabolic syndrome (MS), which is accompanied by endocrine, metabolic, and hemodynamic changes [6]. Establishing the basis of obesity in the development of MS is practically important, as it provides grounds for early and simplified diagnosis. In the latest international recommendations for the verification of MS by the International Diabetes Federation (IDF) [7], abdominal obesity is presented as a basic criterion with a special emphasis on measuring waist circumference (WC).

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Громнацька Наталія Миколаївна, доктор медичних наук, професор, кафедра сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: gromnatska@gmail.com; тел.: +380 (67) 713-92-32

For correspondence: Natalia Gromnatska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: gromnatska@gmail.com; phone: +380 (67) 713-92-32

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

WC \geq 90th percentile is a prognostic factor for changes in lipid profile (high-density cholesterol lipoproteins, triglycerides), systolic blood pressure, fasting insulin, insulin resistance development (HOMA-IR) [8], and left ventricular hypertrophy formation in children and adolescents [9].

Diagnosis of abdominal obesity is complicated. Visceral obesity measured by computed tomography is the gold standard of diagnosis [10], but it has technical and cost difficulties. To detect abdominal obesity in children, anthropometric indicators are suggested to be used as epidemiological screening tools, as they are non-invasive, inexpensive, and easy to use [11, 12]. The Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity [13] reports that WC measuring provides physicians with an important opportunity to improve patient diagnosis. It is postulated that the body mass index (BMI) alone is insufficient to assess and manage cardiometabolic risk associated with obesity and requires routine use of WC in the assessment and treatment of overweight and obese patients. It is recommended to include WC in routine pediatric examinations [14].

Although the measurement of WC in clinical settings is recommended by leading health authorities such as the WHO [15] and the National Institutes of Health (NIH) [16], there is no consensus or single optimal protocol. While the NIH recommends measuring at the upper edge of the iliac bone, the WHO — at the midpoint between the lower margin of the last palpable rib and the upper edge of the iliac bone.

All WC measurement techniques showed adequate correlation with the risk of cardiovascular diseases, with some small individual differences. WC at the narrowest point and WC at the level of the umbilicus have sufficient consistency and can be excellent alternatives in daily clinical practice due to the ease of measurement [17]. Despite the indisputable evidence that WC provides both independent and additional information to BMI for predicting endocrine and cardiovascular morbidity, this indicator remains optional in the practical work of a physician. Elsewhere, there are no standardized WC cut-off points for determining abdominal obesity in children, which makes its use limited [18]. National population-specific WC percentiles are critical for screening children at increased metabolic risk associated with obesity.

There is a need for studies in different ethnic groups and different periods of childhood to diagnose abdominal obesity by WC. It is necessary to further develop the standards of na-

tional ethnic age and gender tables of percentile distribution for WC in children, according to which it is recommended to diagnose abdominal obesity and MS in Ukraine.

The purpose of the study was to develop age- and gender-specific WC percentiles in Ukrainian children aged 10–17 years and to determine possible WC cut-offs for detecting abdominal obesity.

Materials and methods

This is a cross-sectional study that was conducted in Ukraine. 1566 children aged 10–17 were examined, 759 were boys and 807 were girls. The male-to-female ratio was 0.94 with 48.4 % boys and 51.6 % girls. WC was measured to the nearest 0.1 cm by generally recognized methods using a flexible centimeter tape in a standing position midway between the lower rib and the upper front edge of the ilium according to the WHO protocol [16]. For each participant, measurements were registered in the software database. WC mean values were calculated. Age- and gender-specific percentile tables for WC were estimated by the Python method. The 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th and 95th percentiles were calculated. The threshold point for the diagnosis of abdominal obesity was WC \geq 90th percentile of the distribution according to age and gender (IDF Consensus, 2007) [7].

Parents, guardians, and children were informed about the purpose of the study, consent forms were signed before measurements. Research was conducted in agreement with the terms of the Declaration of Helsinki (WMA, 1964).

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institutions.

Results

Descriptive statistics for WC in the age group of 10–17 years for boys and girls are presented (Table 1). The average values of WC in girls increased from 62.5 \pm 8.2 cm at the age of 10 years to 74.0 \pm 11.3 cm at the age of 17. In boys, these values were 65.1 \pm 9.5 cm and 77.8 \pm 10.5 cm, respectively.

A significant difference in WC in boys and girls was observed at the age of 10–12 and 15–17 years. The gender- and age-specific values at the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles were calculated for girls (Table 2) and boys (Table 3). The 90th percentile distribution of WC in girls shows a progressive increase in indicators from 76 cm at 10 years to 90.5 cm at the age of 17 years.

Table 1. Descriptive statistics for waist circumference in Ukrainian children aged 10–17 years

Girls								
Age, years	10	11	12	13	14	15	16	17
Number of measurements	102	103	98	103	97	98	102	104
Mean	62.5*	65.6	66.6*	69.8	71.6	72.3*	72.5*	74.0*
SD	8.2	10.4	8.3	7.4	9.6	10.0	12.3	11.3
Boys								
Age, years	10	11	12	13	14	15	16	17
Number of measurements	103	106	83	88	87	102	103	87
Mean	65.1*	68.2	70.4*	71.3	74.9	74.9*	76.7*	77.8*
SD	9.5	10.4	8.9	9.1	10.5	10.8	10.2	10.5
p	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.001	< 0.05

Notes: * — the difference between mean values of WC is significant; SD — standard deviation.

Table 2. Age- and gender-specific waist circumference percentiles for Ukrainian girls aged 10–17 years

Age, years	Girls, n	Waist circumference percentiles, cm						
		5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
10	102	53.0	54.6	58.7	65.0	68.6	76.0	78.6
11	103	52.2	54.0	57.0	64.0	70.5	83.0	85.5
12	98	54.5	57.6	61.0	66.0	71.0	75.8	82.4
13	103	59.9	61.0	65.0	69.0	74.0	79.0	81.4
14	97	60.0	61.0	65.0	70.0	75.5	84.0	90.9
15	98	59.0	60.8	65.0	70.0	78.5	84.2	89.4
16	102	61.0	62.7	64.0	69.0	77.0	89.3	93.0
17	104	59.0	60.5	66.0	72.0	79.5	90.5	96.8

Table 3. Age- and gender-specific waist circumference percentiles for Ukrainian boys aged 10–17 years

Age, years	Boys, n	Waist circumference percentiles, cm						
		5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
10	103	53.0	54.6	58.7	65.0	71.0	75.9	81.5
11	106	54.1	58.3	60.5	66.5	74.0	79.5	83.7
12	83	60.0	60.2	63.5	69.0	75.0	81.0	86.0
13	88	58.0	62.7	64.8	70.0	75.2	83.9	89.0
14	87	61.3	63.0	67.0	74.0	83.5	89.0	91.7
15	102	63.0	64.0	67.4	73.0	79.2	90.0	96.0
16	103	63.8	65.0	70.0	74.0	79.0	93.0	95.0
17	87	67.8	66.5	70.0	76.0	84.0	94.0	96.0

In boys, the indicators of the 90th WC percentile also increased from 75.9 cm at the age of 10 years to 94 cm at the age of 17 years.

Discussion

Nowadays, abdominal obesity is the main feature that allows the diagnosis of MS in a child and WC is a greater predictor of MS than BMI. The need to measure WC for assessing visceral obesity and diagnosing MS has been proven [13]. WC \geq 90th percentile correlates with other components of MS such as hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia, IR, high blood pressure [17] and is an independent predictor of low high-density lipoprotein cholesterol and high levels of triglycerides, glucose and insulin in children [18].

The indicators of WC proposed by NHANES ATP III are based on epidemiological surveys conducted in the USA, which are focused on Americans of European descent with WC values of 104.4 cm for 18-year-old boys and 88.4 cm for girls. It was found that the specified WC data significantly exceeded the data of adult Europeans [19]. According to the IDF Consensus (2007), the recommended WC data for 18-year-old boys is 94 cm and for girls is 80 cm [20].

Significant differences exist in the WC indicators found in various studies for different ethnicities. Separate age and sex reference values of WC were developed for Polish [21], Norwegian [22] and Brazilian children [23], as well as for children from the USA [24], Canada [25], Great Britain [26], Australia [27], China [28], India [29], Greece [30], Kuwait [31] and Japan [32], which differed significantly.

The major differences in the percentiles among various countries confirm evidence of ethnic discrepancies in ab-

dominal obesity and the ongoing need for providing population-specific WC reference curves for children.

Two possible approaches to measuring WC are proposed: according to the WHO protocol and the NIH [16]. A group of experts [12] suggested that the NIH protocol may be more acceptable for the adult population, while in children it is more appropriate to determine WC according to the WHO recommendations, that is according to the indicator in the middle between the lower rib and the upper front edge of the iliac bone.

The study presents the age- and gender-specific percentiles for WC in Ukrainian children developed from a sample of 1566 children aged 10–17 years. It was the first attempt to assess and suggest cut-offs for defining abdominal obesity in Ukrainian children. The study confirmed that with age, WC in both genders increases [33, 34]. This is an expected finding during puberty representing a critical period for body fat distribution [30].

Boys have been shown to have a higher WC 90th percentile than girls at ages of 10–12 and 15–17 years, which contradicts the literature on the benefits of WC for boys in all age groups [30, 35]. This reflects gender-specific influences on WC and can be explained by the fact that in boys, central fat distribution is more predominant than in girls [30, 36].

It is recommended to consider the reduction of WC as a critically necessary treatment to decrease health risks. Importantly, clinically meaningful reductions in WC can be achieved with regular exercises and dietary interventions. It is important for medical professionals to correctly assess determined WC indicators and use them in clinical practice [11]. The proposed 90th percentile of WC can be recommended as a marker for diagnosing abdominal obesity and MS in children.

Conclusions

This is the first study that determines age- and sex-specific WC percentiles in the Ukrainian population of children aged 10 to 17 years.

90th percentile and higher may be used provisionally in clinical practice for early detection of abdominal obesity and MS in Ukrainian children. This indicator can serve as a source for screening and identifying children with increased metabolic and cardiovascular risk.

Acknowledgements. All authors have made substantial contributions to the development of the idea, receiving and interpreting data. They have participated in writing the article and approved the final submitted version.

References

- Zhang X, Liu J, Ni Y, Yi C, Fang Y, Ning Q, et al. Global Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr.* 2024 Aug 1;178(8):800-813. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.1576.
- Canuto MDDP, Silva AVL, Martins JV, Fonseca MM, Guimarães NS, Soares ADN, Gomes JMG. Abdominal obesity-related risk factors in children from public schools of Barbacena, Minas Gerais, Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2021 Oct 4;40:e2020354. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020354.
- Lindberg L, Danielsson P, Persson M, Marcus C, Hagman E. Association of childhood obesity with risk of early all-cause and cause-specific mortality: A Swedish prospective cohort study. *PLoS Med.* 2020 Mar 18;17(3):e1003078. doi: 10.1371/journal.pmed.1003078.
- Trandafir LM, Russu G, Moscalu M, Miron I, Lupu VV, et al. Waist circumference a clinical criterion for prediction of cardio-vascular complications in children and adolescences with overweight and obesity. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 24;99(30):e20923. doi: 10.1097/MD.00000000000020923.
- Cunningham SA, Hardy ST, Jones R, Ng C, Kramer MR, Narayan KMV. Changes in the Incidence of Childhood Obesity. *Pediatrics.* 2022 Aug 1;150(2):e2021053708. doi: 10.1542/peds.2021-053708.
- Gromnatska N, Cherkas A, Lemishko B, Kulya O. The pattern of metabolic syndrome in children with abdominal obesity. *Georgian Med News.* 2019 Apr;289:68-72.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007 Oct;8(5):299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
- Campana EMG, Brandão AA. Waist Circumference: a parameter of vascular health. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Aug;119(2):265-266 (in English, Portuguese). doi: 10.36660/abc.20220508.
- Watts K, Bell LM, Byrne SM, Jones TW, Davis EA. Waist circumference predicts cardiovascular risk in young Australian children. *J Paediatr Child Health.* 2008 Dec;44(12):709-15. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01411.x.
- Grawe VH, Mastroeni SSBS, Corrêa ZGD, Mastroeni MF. Waist circumference and blood pressure in Brazilian children. *Blood Press Monit.* 2023 Oct 1;28(5):244-252. doi: 10.1097/MBP.0000000000000657.
- Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grøntved A, Andersen LB, Ekelund U. A comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149351.
- Marushko YuV, Hyshchak TV, Kostynska NG. Research of body weight, height, and waist circumference in children of Kyiv at the present stage. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;5(125):60-68. doi: 10.15574/SP.2022.125.60.
- Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
- Lee S, Kim Y, Han M. Influence of Waist Circumference Measurement Site on Visceral Fat and Metabolic Risk in Youth. *J Obes Metab Syndr.* 2022 Dec 30;31(4):296-302. doi: 10.7570/jomes22046.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases: childhood overweight and obesity [Internet]. World Health Organization; Geneva: 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity>.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998 Oct;68(4):899-917. doi: 10.1093/ajcn/68.4.899.
- Ballén Torres AM, Evia Viscarra ML, Guardado Mendoza R, Muñoz López DB, Lozada Hernández EE, Meneses Rojas LF. Correlation and comparison between different measurement sites of waist circumference and cardiovascular risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2024 May 28. doi: 10.20960/nh.05144.
- Aranha LN, Oliveira GMM. Waist Circumference: A Simple Measure for Childhood Obesity? *Arq Bras Cardiol.* 2020 May-Jun;114(3):538-539 (in English, Portuguese). doi: 10.36660/abc.20200031.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497.
- Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al. The IDF Consensus worldwide definition of metabolic syndrome. 2006. 24 p.
- Kryśt Ł, Żegleń M, Badzińska J, Woronkiewicz A, Kowal M. Intergenerational Changes in the Waist Circumference and Selected Associated Indicators among Children and Adolescents from Kraków (Poland), between 1983 and 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 31;20(7):5344. doi: 10.3390/ijerph20075344.
- Brannsether B, Roelants M, Bjerkes R, Júlíusson PB. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4–18 years of age: Reference values and cut-off levels. *Acta Paediatrica.* 2011;100(12):1517-1623.
- Masquio DC, Ganen Ade P, Campos RM, Sanches Pde L, Corgosinho FC, et al. Cut-off values of waist circumference to predict metabolic syndrome in obese adolescents. *Nutr Hosp.* 2015 Apr 1;31(4):1540-50. doi: 10.3305/nh.2015.31.4.8442. 25795939.
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobello A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145:439-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044.
- Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18 y of age. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1011-5. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601924.
- McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:902-7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601240.

27. Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. The prevalence of increased central adiposity in Australian school children from 1985 to 2007. *Obes Rev.* 2011;12:887-96. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00899.x.
28. Xiong F, Garnett SP, Cowell CT, Biesheuvel C, Zeng Y, Long CL, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio in Han Chinese children living in Chongqing, south-west China. *Public Health Nutr.* 2011;14:20-6. doi: 10.1017/S136898001000042X.
29. Khadiilkar A, Ekbote V, Chiplonkar S, Khadiilkar V, Kajale N, Kulkarni S, et al. Waist circumference percentiles in 2–18-year-old Indian children. *J Pediatr.* 2014;164:1358-62.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.018.
30. Bacopoulou F, Efthymiou V, Landis G, Rentoumis A, Chrousos GP. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatr.* 2015 May 4;15:50. doi: 10.1186/s12887-015-0366-z.
31. Jackson RT, Al Hamad N, Prakash P, Al Somaie M. Waist circumference percentiles for Kuwaiti children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2011 Jan;14(1):70-6. doi: 10.1017/S1368980010002600.
32. Oda E. Cut points of waist circumference for Japanese people. *Diabet Med.* 2006 Dec;23(12):1385. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01994_1.x.
33. Marrodán Serrano MD, Román E, Carmenate M, González-Montero de Espinosa M, Herráez A, et al. Waist circumference percentiles for Hispanic-American children and comparison with other international references. *Am J Hum Biol.* 2021 May;33(3):e23496. doi: 10.1002/ajhb.23496.
34. Fredriksen PM, Skår A, Mamen A. Waist circumference in 6–12-year-old children: The Health-Oriented Pedagogical Project (HOPP). *Scand J Public Health.* 2018 May;46(21 suppl):12-20. doi: 10.1177/1403494818767790.
35. Yamanaka AB, Davis JD, Wilkens LR, Hurwitz EL, Fialkowski MK, et al. Determination of Child Waist Circumference Cut Points for Metabolic Risk Based on Acanathosis Nigricans, the Children's Healthy Living Program. *Prev Chronic Dis.* 2021 Jun 24;18:E64. doi: 10.5888/pcd18.210021.
36. Mukherjee S, Leong HF, Wong XX. Waist circumference percentiles for Singaporean children and adolescents aged 6–17 years. *Obes Res Clin Pract.* 2016 Sep;10 Suppl 1:S17-S25. doi: 10.1016/j.orcp.2016.04.004.

Received 25.07.2024

Revised 27.09.2024

Accepted 03.10.2024 ■

Information about authors

Natalia Gromnatska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: gromnatska@gmail.com; phone: +380 (67) 713-92-32; <https://orcid.org/0000-0002-9872-9451>

Yuriy Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Tetiana Hyshchak, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tgischak@i.ua; phone: +380 (67) 501-67-48; <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

Viktoria Belusova, Cardiologist, Department of Cardiology and Reperfusion Therapy, Center of the Heart and Vessels, Saint Panteleimon Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; e-mail: info@1tmolviv.com; <https://orcid.org/0009-0008-7617-4177>

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. N. Gromnatska, Yu. Marushko, T. Hyshchak — research idea, study design and hypothesis, collecting, assembling and organizing data for the research, statistical and computational analysis of the data, direct involvement in the research process, carrying out observations and data collection, reviewing, editing, and providing a critical feedback on the manuscript; V. Belusova — provision of necessary materials for the research study, creating visual representations of the data such as charts, verifying the accuracy, integrity, and validity of the research findings, initial writing of the manuscript.

Громнацька Н.М.¹, Марушко Ю.В.², Гишчак Т.В.², Белусова В.М.³

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ ВП «Лікарня Святого Пантелеймона», Перше територіальне медичне об'єднання Львова, м. Львів, Україна

Спосіб визначення абдомінального ожиріння за окружністю талії в українських дітей

Резюме. Актуальність. Поширеність ожиріння в дітей має тенденцію до постійного зростання. Третина дитячого населення має надлишкову масу тіла й ожиріння, що пов'язано з такими патологічними станами, як артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, гіперглікемія, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, метаболічний синдром (МС), та ранньою серцево-судинною дисфункцією. Вимірювання окружності талії (ОТ) є простим неінвазивним інструментом для виявлення дітей з абдомінальним ожирінням, МС і підвищеним серцево-судинним ризиком. **Метою** дослідження було розробити вікові й гендерні перцентилі ОТ у 10–17-річних українських дітей та встановити можливі порогові значення ОТ для виявлення абдомінального ожиріння. **Матеріали та методи.** Обстежено 1566 дітей віком 10–17 років: 759 хлопців і 807 дівчаток. Проведено вимірювання ОТ за допомогою гнучкої сантиметрової стрічки в положенні стоячи, посередині між нижнім ребром і верхнім переднім краєм клубової кістки згідно з протоколом ВООЗ. Пороговою у виявленні абдомінального ожиріння була ОТ ≥ 90 -го перцентилі розподілу відповідно до віку і статі (консенсус IDF, 2007). **Результати.** Представлені робочі вікові й гендерні пер-

центилі ОТ та порогові значення на рівні 90-го перцентилі в українських дітей і підлітків. Важливість гендерної оцінки ОТ полягає у вірогідній різниці параметрів у дітей 10–12 і 15–17 років та рості показників із віком як у хлопчиків, так і в дівчаток. Необхідність вікової оцінки ОТ обумовлена збільшенням показників 90-го перцентилі в дівчаток 10–17 років від 76 до 90,5 см, у хлопчиків — від 75,9 до 94 см. Отримані дані можуть слугувати джерелом для скринінгу й виявлення дітей з абдомінальним ожирінням, підвищеним метаболічним ризиком та кращого розуміння сучасних тенденцій дитячого ожиріння. Запропоновано додати нові референтні показники ОТ до клінічних обстежень, щоб допомогти педіатрам і сімейним лікарям знизити серцево-судинний ризик у дітей. **Висновки.** При діагностиці МС у дітей рекомендовано використовувати запропоновані перцентилі ОТ для статі і віку. Значеннями ≥ 90 -го перцентилі розподілу слід керуватися у встановленні абдомінального ожиріння та подальшій діагностиці МС. Важливим є проведення виміру та оцінка ОТ у рутинних педіатричних обстеженнях.

Ключові слова: абдомінальне ожиріння; метаболічний синдром; діти; окружність талії; 90-й перцентиль

UDC 618.03-06:616.441-002-073.7:612.882.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1444>O.S. Paienok¹, A.V. Paienok¹, B.R. Hrytshyn², S.V. Ihnatovych², V.I. Soloshchenko²¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

Neurological and psycho-emotional manifestations of hyperthyroidism during pregnancy

Abstract. Background. Hyperthyroidism is a state of thyroid hormone excess, which increases the metabolic rate and causes symptoms including anxiety and tremor. Graves' disease is the most common etiology in developed countries. Excessive levels of thyroid hormones can impact mood, energy levels, and overall well-being. It is crucial to differentiate between symptoms related to thyroid function and clinical depression. The purpose of the study was to investigate the neurological and psycho-emotional manifestations of hyperthyroidism during pregnancy. **Materials and methods.** An examination of 50 pregnant women with subclinical and overt hyperthyroidism and 20 healthy women (control group) in the second trimester of pregnancy using the method of standardized multivariate personality study was carried out. **Results.** Based on the results of the study, it can be argued that pregnant women with thyrotoxicosis have changes in the psycho-emotional sphere: psychological maladaptation to the disease, an increase in the level of anxiety with hypochondriac tendencies, neuroticism, a decrease in intellectual performance and activity, a pronounced feeling of depression, anxiety, low mood. The identified criteria allow us to attribute these changes to the personality pattern or to the manifestations of a pathological neurotic state in conditions of maladaptation. The specific condition and behavior of pregnant women with thyrotoxicosis requires timely diagnosis and appropriate correction, which will contribute to the normalization and improvement of the psychological state, prevent the development of chronic stress and the occurrence of perinatal complications. **Conclusions.** Pregnant women with thyrotoxicosis have changes in the psycho-emotional sphere: psychological maladaptation to the disease, an increase in the level of anxiety with hypochondriac tendencies, neuroticism, a decrease in intellectual performance and activity, a pronounced feeling of depression and anxiety.

Keywords: pregnancy; subclinical hyperthyroidism; overt hyperthyroidism; neurological and psycho-emotional pattern

Introduction

Thyroid disease affects nearly every organ system in the body. Hypothyroidism is a state of thyroid hormone insufficiency that results in decreased metabolism and secondary effects including fatigue and weight gain [1]. Primary hypothyroidism typically is a result of autoimmune thyroiditis or iodine deficiency and is assessed by measurement of the thyroid-stimulating hormone (TSH) level. Hyperthyroidism is a state of thyroid hormone excess, which increases the metabolic rate and causes symptoms including anxiety and tremor. Graves' disease is the most

common etiology in developed countries [2, 3]. Patients with hyperthyroidism are examined with measurement of TSH and free thyroxine levels.

Subclinical thyrotoxicosis is a condition affecting up to 10 % of the population in some studies [4]. Treatment should be considered in all subjects if this biochemical abnormality is persistent, especially in case of symptoms of thyrotoxicosis or in the presence of any complication [5]. In particular, treatment should be offered in those subclinically thyrotoxic patients with a sustained serum TSH below 0.1 U/L. Hyperthyroidism is a condition where the thyroid

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Пасенок Олександр Станіславович, доктор медичних наук, професор, доцент кафедри акушерства і гінекології, медичний факультет № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alex.paienok@gmail.com; phone: +380 (67) 744-92-92

For correspondence: Oleksandr Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alex.paienok@gmail.com; phone: +380 (67) 744-92-92

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

gland produces and secretes inappropriately high amounts of thyroid hormone which can lead to thyrotoxicosis [6]. The prevalence of hyperthyroidism in the United States is approximately 1.2 %. There are many different causes of hyperthyroidism, and the most common of them include Graves' disease, toxic multinodular goiter and toxic adenoma [7].

Thyroid is critical organ due to the role of its hormones. Both hypo- and hyperthyroidism induce serious neurological and psychological disorders, some of which are genetic. Hypothyroidism can impact the development of a child; thus, regular thyroid hormones testing is recommended in children who demonstrate any signs of neurological, psychiatric or cognitive disease [8].

Thyroid disease may present first with neurological complications or else may occur concurrently in patients suffering other neurological disorders, particularly those with an autoimmune etiology [9].

Thyrotoxicosis in youth is typically associated with clinical manifestations such as tremor, often seen in the hands, face, and legs. This finding can be seen in most patients with thyrotoxicosis at any age. Tremor is thought to be secondary to stimulation of the beta adrenergic system because beta blockers often provide significant relief. It is seen both at rest and with intention [10]. Characteristic involuntary but seemingly well-coordinated, rapid, complex, spastic movements such as flexing and extending of the fingers, raising and lowering of the shoulders, or grimacing may improve with beta blockade, and completely resolve in children once thyroid function is normalized with appropriate antithyroid medication or definitive treatment like radioiodine ablation or surgical thyroidectomy [11].

Several cases of encephalopathy with seizure activity have been reported in conjunction with thyrotoxicosis, and more specifically, thyroid storm. These occur without any prior history of an epileptic disorder. Seizures can vary from generalized tonic-clonic to complex partial, or more focal findings. Seizures associated with thyroid dysfunction are rare and can lead to delay in diagnosis. Reported cases, for the most part, showed resolution of encephalopathy and remained seizure-free once euthyroidism was achieved. Individuals with thyrotoxicosis may also present with mental status changes including emotional lability, anxiety, agitation, and confusion [12].

Thyrotoxicosis during pregnancy should be adequately managed and controlled to prevent maternal and fetal complications. The evaluation of thyroid function in pregnant women is challenged by the physiological adaptations associated with pregnancy, and the treatment with antithyroid drugs raises concerns for the mother and the fetus. Thyrotoxicosis in pregnant women is mainly of autoimmune origin, and the measurement of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TRAb) plays a key role.

TRAb help to distinguish the hyperthyroidism in Graves' disease from gestational one in early pregnancy, and to evaluate the risk of fetal and neonatal hyperthyroidism in late pregnancy [13].

Depression occurring during pregnancy, often known as antenatal depression, is a significant mental illness with negative impacts on the mother's health, the health of the unborn baby, and the general welfare of the family. The condition is linked to various negative pregnancy outcomes such as preterm birth, low birth weight, elevated risks of gestational diabetes, and preeclampsia. The signs and symptoms of depression in pregnancy do not differ from depression at any time. Another condition that may resemble symptoms of antenatal depression is hyperthyroidism, which is characterized by increased levels of thyroid hormones. The latter can impact mood, energy levels, and overall well-being. It is crucial to differentiate between symptoms related to thyroid function and clinical depression [14].

The aim of the study was to investigate the neurological and psycho-emotional manifestations of hyperthyroidism during pregnancy.

Materials and methods

The examination included the study of the psycho-emotional pattern in 50 pregnant women with subclinical ($n = 26$) and overt ($n = 24$) hyperthyroidism in the second trimester of pregnancy before and after treatment. The control group consisted of 20 healthy women of the corresponding age (27.11 ± 1.56 years). The distribution of the examined pregnant women depending on the stage of hyperthyroidism, age and weeks of pregnancy is given in Table 1. The age criterion and gestational period in the subjects were homogeneous, with no significant differences ($p > 0.05$). For quantitative and qualitative assessment of changes in the psycho-emotional sphere of pregnant women, a standardized multifactorial method of personality examination was used, which is a modified and adapted version of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) [15].

The names, indices and numbers of the scales used to interpret the results of the survey of the examined pregnant women and the control group are presented in Table 2.

This method allows us to assess the truthfulness and diligence of the examinee's answers and attitude to the test itself using the scales of "falsehood" (L), "probability" (F) and "mitigation or concealment of symptoms" (K), since there were no significant changes ($p < 0.05$) in our surveyed weights on the specified scales. In the results of the study, we considered it appropriate to present only the scales of depression, hypochondria, paranoia and psychopathy (as nosological clinical units) in order to demonstrate the absence of these changes in the examinees.

Table 1. Age and gestational age of pregnant women with thyrotoxicosis

Groups	Age	p	Weeks of pregnancy	p
Subclinical hyperthyroidism ($n = 26$)	25.19 ± 1.17	> 0.05	20.23 ± 0.24	> 0.05
Overt hyperthyroidism ($n = 24$)	26.50 ± 1.11		20.46 ± 0.22	

Table 2. Names, indices and numbers of MMPI scales

Scale	No.	Interpretation
L	–	Tendency to present oneself in a favorable light (“untruth”)
F	–	Accidental or intentional distortion of answers (“probability”)
K	–	Alleviating or concealing symptoms (“correction”)
Hs	1	Increased health anxiety (“overcontrol”)
D	2	Anxiety with depressive tendencies (“pessimism”)
Hy	3	Tendency to hysteria, demonstrativeness (“emotional lability”)
Pd	4	Tendency to antisocial actions (“impulsivity”)
Pa	6	Affective rigidity, suspiciousness (“rigidity”)
Pt	7	Self-vulnerability, internal tension (“anxiety”)
Sc	8	Withdrawal from reality, autism (“individualism”)
Ma	9	Hypomanic tendencies (“optimism”)
Si	0	Sociability, social contacts (“introversion”)
At	16	Anxiety
D'	41	Pure depression
D1	42	Subjective depression
D2	43	Psychomotor retardation
D4	45	Mental retardation
D0	51	Overt depression
D-S	56	Mild depression
Em	59	Emotional immaturity
Gm	70	Overall poor fitness
H	72	Prehypochondriac condition
HS'	80	Pure hypochondria
Hy'	83	Pure hysteria
Hy4	87	Somatic complaints
HyS	90	Hidden hysteria
In	94	Intrinsic poor fitness
Iq	95	Intelligence quotient
Ja	97	Conscious anxiety
Ne	129	Neuroticism
Pa'	138	Pure paranoia
Pd'	146	Pure psychopathy
Pn	158	Psychoneurosis
Sc'	181	Pure schizophrenia
SclA	182	Social exclusion
SclB	183	Emotional alienation
ScB	187	Whimsicality of sensory perception
Sf	189	Self-satisfaction
Sp	196	Social participation

Results

The average scores obtained by the subjects on the main and additional scales are presented in Tables 3 and 4, respectively.

We did not find any significant differences in the number of points scored depending on the stage of hyperthyroidism ($p > 0.05$), which may indicate the universality of the response of the central nervous system to the effects of hyperthyroidism.

The examination did not reveal a significant increase in the number of points on the L, F and K scales in the groups of pregnant women ($p > 0.05$), and therefore the test results are true (Table 3).

High scores on the Hs and D scales ($p < 0.05$) in the examined pregnant women with hyperthyroidism compared to the control group confirmed the presence of emotional lability, anxiety and increased concern about their health (Table 3).

The awareness of responsibility not only for one's own life, but also for the life of an unborn child led to a significant increase in the number of points ($p < 0.05$) on the scales of suspicion (Pa), autism (Sc) and optimism (Ma) in relation to control indicators (Table 3).

Analyzing the results of testing pregnant women on additional scales, we did not find significant changes ($p > 0.05$) on the scales D', D1, D0, D-S, HS, Hy', HyS, Pa', Pd', Sc' compared to the control group, and therefore, it can be argued that psychiatric diseases such as depression, hysteria, paranoia, psychopathy and schizophrenia, and even tendencies to the above-mentioned mental changes were absent (Table 4).

Signs of psychomotor retardation (D2 scale) and emotional immaturity (Em scale) were also not detected ($p > 0.05$ relative to the control group) (Table 4).

Pronounced anxiety (At scale) was present in all pregnant women compared to the control group ($p < 0.05$). This anxiety about own health and health of an unborn child was clearly understood by the examined pregnant women with hyperthyroidism (significant increase ($p < 0.05$) in points on the Ja scale vs controls). The adverse toxic effect of hyperthyroidism on higher integrative and cognitive functions in pregnant women was manifested by signs of mental retardation and a reduced intellectual quotient (scales D4 and Iq, $p < 0.05$ compared to controls) (Table 4).

The level of social participation and the need for communication (Sp scale) in expectant mothers was within the normal range ($p > 0.05$ compared to the control group), but we found a decrease in the level of self-satisfaction (Sf scale, $p < 0.05$ vs controls). All pregnant women have an anxiety component in the psycho-emotional sphere with a decrease in stress tolerance (To scale) ($p < 0.05$ compared to controls).

Also, no signs of psychoneurosis (Pn scale) ($p > 0.05$ compared to the control group) were found, although neuroticization of the personality during pregnancy occurs (scale Ne, $p < 0.05$ vs controls). All women had a general poor adaptation to life realities in the conditions of physiological changes in the body that occur during pregnancy (Gm scale, $p < 0.05$ compared to the control group), which was translated into the development of a hypochondriac state (scale H, $p < 0.05$ compared to controls) (Table 4).

Table 3. Results of MMPI on the main scales in the control group and pregnant women with subclinical and overt hyperthyroidism

Scale	Groups					
	Control	Subclinical hyperthyroidism	p_0	Overt hyperthyroidism	p_0	p_1
L	3.90 ± 0.19	3.70 ± 0.23	> 0.05	3.50 ± 0.38	< 0.05	> 0.05
F	6.10 ± 0.59	7.40 ± 0.64	> 0.05	8.00 ± 0.81	< 0.05	> 0.05
K	15.90 ± 0.60	14.40 ± 0.48	> 0.05	14.50 ± 0.72	< 0.05	> 0.05
Hs	3.70 ± 0.63	9.40 ± 0.50	< 0.05	9.20 ± 1.72	< 0.05	> 0.05
D	21.30 ± 0.74	24.90 ± 0.56	< 0.05	25.50 ± 1.06	< 0.05	> 0.05
Hy	16.40 ± 0.56	19.40 ± 0.66	< 0.05	19.80 ± 0.62	< 0.05	> 0.05
Pd	16.40 ± 0.66	18.20 ± 0.53	< 0.05	18.80 ± 0.83	< 0.05	> 0.05
Pa	6.50 ± 0.26	11.30 ± 0.42	< 0.05	11.10 ± 0.62	< 0.05	> 0.05
Pt	5.50 ± 0.50	20.90 ± 0.75	< 0.05	21.80 ± 0.93	< 0.05	> 0.05
Sc	9.30 ± 0.55	19.40 ± 0.60	< 0.05	20.70 ± 0.76	< 0.05	> 0.05
Ma	11.30 ± 0.50	18.00 ± 0.58	< 0.05	18.40 ± 0.40	< 0.05	> 0.05
Si	19.70 ± 1.09	36.20 ± 0.72	< 0.05	37.50 ± 0.89	< 0.05	> 0.05

Notes: here and in Table 4: p_0 is the significant difference between the corresponding parameters and the control group; p_1 is the significant difference between the corresponding indicators of pregnant women with subclinical and overt hyperthyroidism.

Table 4. Results of MMPI on the additional scales in the control group and pregnant women with subclinical and overt hyperthyroidism

Scale	Groups					
	Control	Subclinical hyperthyroidism	p_0	Overt hyperthyroidism	p_0	p_1
At	9.70 ± 0.69	26.40 ± 0.71	< 0.05	28.50 ± 0.85	< 0.05	< 0.05
D'	12.00 ± 0.80	11.80 ± 0.46	> 0.05	11.90 ± 0.58	> 0.05	> 0.05
D1	11.20 ± 0.92	11.80 ± 0.46	> 0.05	11.90 ± 0.58	> 0.05	> 0.05
D2	6.90 ± 0.53	7.20 ± 0.29	> 0.05	7.40 ± 0.03	> 0.05	> 0.05
D4	3.10 ± 0.26	8.50 ± 0.38	< 0.05	9.10 ± 0.48	< 0.05	< 0.05
D0	12.30 ± 1.51	15.20 ± 0.55	> 0.05	15.20 ± 0.87	> 0.05	< 0.05
D-S	11.80 ± 0.86	10.50 ± 0.37	> 0.05	10.70 ± 0.49	> 0.05	> 0.05
Em	10.90 ± 0.93	11.20 ± 0.54	> 0.05	11.60 ± 0.49	> 0.05	> 0.05
Gm	5.10 ± 0.44	11.20 ± 0.35	< 0.05	11.30 ± 0.69	< 0.05	< 0.05
H	12.40 ± 1.26	18.90 ± 0.46	< 0.05	18.50 ± 0.91	< 0.05	> 0.05
HS'	1.70 ± 0.23	2.20 ± 0.23	> 0.05	2.80 ± 0.25	> 0.05	< 0.05
Hy'	8.00 ± 0.40	7.50 ± 0.36	> 0.05	8.20 ± 0.69	> 0.05	< 0.05
Hy4	4.10 ± 0.57	5.80 ± 0.26	< 0.05	5.80 ± 0.32	< 0.05	< 0.05
HyS	12.90 ± 0.41	12.10 ± 0.62	> 0.05	11.60 ± 0.83	> 0.05	< 0.05
In	24.30 ± 1.76	60.00 ± 1.61	< 0.05	63.70 ± 2.13	< 0.05	> 0.05
lq	36.10 ± 1.66	25.40 ± 1.21	< 0.05	27.60 ± 1.48	< 0.05	> 0.05
Ja	6.10 ± 1.02	15.80 ± 0.55	< 0.05	16.60 ± 0.63	< 0.05	< 0.05
Ne	6.20 ± 0.62	11.40 ± 0.41	< 0.05	13.20 ± 0.81	< 0.05	> 0.05
Pa'	3.10 ± 0.48	3.50 ± 0.24	> 0.05	3.30 ± 0.24	> 0.05	< 0.05
Pd'	6.40 ± 0.23	6.70 ± 0.38	> 0.05	6.90 ± 0.33	> 0.05	< 0.05
Pn	11.60 ± 0.68	12.60 ± 0.59	> 0.05	12.20 ± 0.58	< 0.05	> 0.05
Sc'	5.10 ± 0.30	5.70 ± 0.43	> 0.05	5.90 ± 0.45	> 0.05	< 0.05
SclA	4.70 ± 0.24	6.40 ± 0.32	< 0.05	6.40 ± 0.69	< 0.05	> 0.05
SclB	2.40 ± 0.21	3.40 ± 0.22	< 0.05	3.50 ± 0.32	< 0.05	< 0.05
ScB	3.40 ± 0.43	3.50 ± 0.34	> 0.05	3.80 ± 0.66	> 0.05	< 0.05
Sf	22.40 ± 1.37	11.20 ± 0.34	< 0.05	11.20 ± 0.79	< 0.05	> 0.05
Sp	15.50 ± 1.12	14.20 ± 0.40	> 0.05	14.30 ± 0.91	> 0.05	> 0.05
To	18.40 ± 0.23	10.90 ± 0.44	< 0.05	11.00 ± 0.77	< 0.05	> 0.05

Somatic complaints (Hy4 scale) of pregnant women with thyrotoxicosis were significantly more frequent than in non-pregnant women ($p > 0.05$). Also, we did not find sensory disturbances (ScB scale) in pregnant women of all groups ($p > 0.05$ compared to the control group).

However, in all the examined pregnant women, we found intrinsic poor fitness (In) ($p < 0.05$ compared to controls) against the background of social (ScIA scale) and emotional (ScIB scale) alienation due to a change in social status.

Discussion

After the analysis of the points scored by pregnant women on the main and additional MMPI scales, it can be argued that those with hyperthyroidism had signs of anxiety-hypochondriac manifestations with an element of mental retardation and neuroticism of the personality.

Lack of iodine supply also has a negative impact on the intelligence of expectant mothers, and therefore their newborns [16, 17].

Graves' disease is the second most frequent cause of hyperthyroidism in pregnancy, with a prevalence of approximately 0.5 % [18, 19]. Hyperthyroidism usually exacerbates during the first trimester due to the additive effects of human chorionic gonadotropin stimulation of the TSH receptor. The disease ameliorates in the second half of pregnancy as a result of the immunologic remission associated with pregnancy. Untreated or undertreated hyperthyroidism is associated with an increased rate of maternal complications (e.g., thyroid storm, gestational hypertension, preeclampsia, miscarriage and stillbirth, abruptio placentae, preterm delivery) [20, 21]. The developing fetus may be affected due to both maternal thyrotoxicosis and the passage of TRAb from the mother to the fetus, so that it may be useful to check the TRAb titer at approximately 22 to 26 weeks of gestation [22, 23].

Various cut-off points were used to diagnose subclinical hyperthyroidism in different studies, which may affect the observed outcomes. A limited number of publications evaluated the impact of subclinical hyperthyroidism on pregnancy outcomes compared to euthyroid pregnant women. Most studies have not adequate statistical power due to the small number of included pregnant women with subclinical hyperthyroidism as well as the small number of adverse pregnancy outcomes. A lack of adequate statistical power for some pregnancy outcomes limited us from running analysis for these outcomes. TRAb status was not determined in most studies, and in studies where thyroid antibodies were measured, results were not compared to the pregnancy outcomes in subgroups with subclinical hyperthyroidism based on the TRAb status (positive and negative) and their results were not adjusted for TRAb status. The iodine status and iodine supplementation have not been reported and the results were not adjusted for these variables [24]. There is a lack of adequate well-designed studies and adequate power for subgroup analysis according to the type of study or gestational age. Further studies with a large sample size among euthyroid pregnant women are necessary.

Conclusions

Pregnant women with thyrotoxicosis have changes in the psycho-emotional sphere: psychological maladaptation to the disease, an increase in the level of anxiety with hypochondriac tendencies, neuroticism, a decrease in intellectual performance and activity, a pronounced feeling of depression, anxiety, low mood.

The identified criteria allow us to attribute these changes to the personality pattern or to the manifestations of a pathological neurotic state in conditions of maladaptation. The specific condition and behavior of pregnant women with thyrotoxicosis require timely diagnosis and appropriate correction, which will contribute to the normalization and improvement of the psychological state, prevent the development of chronic stress and the occurrence of perinatal complications.

References

1. Kelley S. *Endocrinology Update: Thyroid Disorders. FP Essent.* 2016 Dec;451:11-16.
2. Lee SY, Pearce EN. *Hyperthyroidism: A Review. JAMA.* 2023 Oct 17;330(15):1472-1483. doi: 10.1001/jama.2023.19052.
3. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. *Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Apr;11(4):282-298. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00005-0.
4. Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. *Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. Eur J Endocrinol.* 2017 Jun;176(6):R325-R337. doi: 10.1530/EJE-16-0276.
5. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, et al. *Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
6. Pankiv V. *Thyrotoxicosis syndrome: new clinical opportunities for the correction of thyroid dysfunction. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020;16(1):58-62. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129.
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, et al. *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
8. Hussein MS, Alyahya FM, Barradah HFK, Almuhanaa AA, Mohammed BAO, et al. *Overview on Neurological Manifestations of Thyroid Disease. Journal of Pharmaceutical Research International.* 2021;33(56B):171-178. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i56B33942.
9. Wood-Allum CA, Shaw PJ. *Thyroid disease and the nervous system. Handb Clin Neurol.* 2014;120:703-35. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00048-6.
10. Mangaraj S, Choudhury AK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. *Neurological manifestations of Graves' disease: A case report and review of the literature. J Neurosci Rural Pract.* 2016 Jan-Mar;7(1):153-6. doi: 10.4103/0976-3147.165393.
11. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. *Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. J Endocr Soc.* 2022 Jan 6;6(2):bvab194. doi: 10.1210/jendso/bvab194.
12. Pashkovska N, Olenovych O, Pashkovskiy V. *Neurological manifestations of thyrotoxicosis. International Journal of En-*

ocrinology (Ukraine). 2018;14(4):402-407. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140197.

13. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101414. doi: 10.1016/j.beem.2020.101414.

14. Alsaeed JK, Zayed AM, Buhassan ZH, Alhadrami SH, Nageib Y, Husni M. Hyperthyroidism Masking Depression and Panic Disorder Symptoms During Pregnancy: A Case Report. *Cureus*. 2023 Dec 15;15(12):e50582. doi: 10.7759/cureus.50582.

15. Simms LJ, Goldberg LR, Roberts JE, Watson D, Welte J, Rotterman JH. Computerized adaptive assessment of personality disorder: introducing the CAT-PD project. *J Pers Assess*. 2011 Jul;93(4):380-9. doi: 10.1080/00223891.2011.577475.

16. Chittimoju SB, Pearce EN. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Jun;62(2):330-338. doi: 10.1097/GRF.0000000000000428.

17. Shenhav S, Benbassat C, Gefel D, Zangen S, Rosen SR, et al. Can Mild-to-Moderate Iodine Deficiency during Pregnancy Alter Thyroid Function? Lessons from a Mother-Newborn Cohort. *Nutrients*. 2022 Dec 15;14(24):5336. doi: 10.3390/nu14245336.

18. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):533-545. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.002.

19. Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology in pregnancy: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease.

Eur J Endocrinol. 2016 Nov;175(5):R219-30. doi: 10.1530/EJE-16-0410.

20. Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Mar 30;131(3):266-275. doi: 10.20452/pamw.15626.

21. Petca A, Dimcea DA, Dumitrașcu MC, Șandru F, Mehedintu C, Petca RC. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 2023 Feb 24;12(5):1811. doi: 10.3390/jcm12051811.

22. Zhang Y, Li Y, Shan Z, Xu Y, Li C, et al. Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism During Weeks 4–8 with Adverse Pregnancy Outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jun;28(6):842-848. doi: 10.1089/jwh.2018.7180.

23. Locantore P, Corsello A, Policola C, Pontecorvi A. Subclinical thyroid diseases and isolated hypothyroxinemia during pregnancy. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021 Sep;46(3):243-251. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03391-5.

24. Nazarpour S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Maternal Subclinical Hyperthyroidism and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Int J Endocrinol Metab*. 2022 Jul 19;20(3):e120949. doi: 10.5812/ijem-120949.

Received 05.06.2024

Revised 08.10.2024

Accepted 14.10.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com; phone: +380 (67) 744-92-92; <https://orcid.org/0000-0002-8517-7424>

Anzhelika Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neuropathology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: a.payenok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0531-751X>

Bohdan Hrytshyn, PhD, Obstetrician and Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: bohdanhrytshyn@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-9819-7866>

Serhii Ihnatovych, Obstetrician and Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: sergiyignatovich@gmail.com

Volodymyr Soloshchenko, MD, PhD, Head of the Maternity Department of the Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-8363-1490>

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.

Паєнок О.С.¹, Паєнок А.В.¹, Грицишин Б.Р.², Ігнатович С.В.², Солощенко В.І.²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна

Неврологічні та психоемоційні прояви гіпертиреозу під час вагітності

Резюме. Актуальність. Гіпертиреоз виникає внаслідок надмірної продукції гормонів щитоподібної залози, що пришвидшує метаболізм і викликає такі симптоми, як тривога й тремор. Хвороба Грейвса є найбільш поширеною причиною гіпертиреозу в розвинених країнах. Надмірний рівень тиреоїдних гормонів може вплинути на настрій, рівень енергії та загальне самопочуття. Тому дуже важливо розрізнити симптоми, пов'язані з функцією щитоподібної залози, й ознаки клінічної депресії. **Мета** дослідження: вивчити неврологічні та психоемоційні прояви гіпертиреозу під час вагітності. **Матеріали та методи.** Проведено обстеження 50 вагітних із субклінічним та явним гіпертиреозом і 20 здорових жінок (група контролю) у другому триместрі вагітності за допомогою методу стандартизованого багатофакторного дослідження особистості. **Результати.** За результатами дослідження можна стверджувати, що у вагітних із тиреотоксикозом спостерігаються зміни в психоемоційній сфері: психологічна дезадаптація через хворобу, підвищення

рівня тривожності з іпохондричними тенденціями, невротичні реакції, знижені інтелектуальна працездатність та активність, виражене відчуття пригніченості, тривожності, зниження настрою. Виявлені критерії дозволяють віднести ці зміни до структури особистості або до проявів патологічного невротичного стану за умов дезадаптації. Специфіка стану й поведінки вагітних із тиреотоксикозом потребує своєчасної діагностики і відповідної корекції, що сприятиме нормалізації та покращенню психологічного стану, запобігатиме розвитку хронічного стресу і виникненню перинатальних ускладнень. **Висновки.** У вагітних із тиреотоксикозом спостерігаються зміни в психоемоційній сфері: психологічна дезадаптація через хворобу, підвищення рівня тривожності з іпохондричними нахилами, зниження інтелектуальної працездатності та активності, виражене відчуття пригніченості й тривожності.

Ключові слова: вагітність; субклінічний гіпертиреоз; явний гіпертиреоз; неврологічна та психоемоційна симптоматика

УДК 616-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1445>Сергієнко В.О.¹, Олійник А.Ю.¹, Павловський Я.І.¹, Крук О.С.², Сергієнко О.О.¹¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова, м. Львів, Україна

Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром: роль деяких антиоксидантів у лікуванні

Резюме. Основою патогенезу серцево-судинних, онкологічних, метаболічних захворювань, хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) та багатьох інших розладів є дисбаланс між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту. Вважається, що в основі зв'язку між посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) і метаболічним синдромом (МС) є оксидантний стрес (ОС), підвищена активність вегетативної нервової системи, активація синтезу глюкокортикоїдів або імунологічна дисрегуляція. Більше того, патофізіологічні зміни шляхів системного ХЗНІ, які виникають внаслідок модифікацій у реактивності рецепторів глюкокортикоїдів (вторинних до емоційного та фізіологічного збудження), можуть бути основою для неадекватної соціальної поведінки, що відповідає ПТСР та проявам МС. Нещодавно з'явилися дані, які свідчать про те, що важлива роль в патогенезі ПТСР належить поєднанню високого рівня системного ОС із активацією ХЗНІ. З іншого боку, ПТСР — це тип рецидивуючої та довготривалої травми, яка посилює ОС і прискорює старіння клітин. ХЗНІ супроводжується вивільненням активних форм кисню та азоту, прозапальних цитокінів та інших біологічно активних речовин, що викликають ОС. Метою цього огляду було обговорити роль окремих антиоксидантів, зокрема поліфенолів, флавоноїдів, каротиноїдів, N-ацетилцистеїну, мелатоніну, L-аргініну, вітамінів С і Е, цинку, міді та селену, у профілактиці/лікуванні коморбідної патології ПТСР і МС, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «посттравматичний стресовий розлад», «метаболічний синдром», «антиоксиданти». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; метаболічний синдром; антиоксиданти; огляд літератури

Вступ

Зацікавленість у потенційних механізмах, що лежать в основі взаємозв'язку метаболічного синдрому (МС) та посттравматичного стресового розладу (ПТСР), збільшується через високий рівень метаболічних дисфункцій, які спостерігаються при ПТСР [1]. Часта коморбідність МС, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, ожиріння та ПТСР передбачає наявність внутрішніх неврологічних та ендокринних змін, а також порушень у метаболізмі, пов'язаних з психічним розладом, що може підвищити ймовірність системної метаболічної дисрегуляції.

Це також може виявити фундаментальні метаболічні зрушення внаслідок стресових ситуацій в анамнезі [2]. Вважається, що в основі зв'язку між ПТСР і МС є оксидантний стрес (ОС), підвищена активність вегетативної нервової системи, активація глюкокортикоїдів або імунологічна дисрегуляція. Більше того, патофізіологічні зміни шляхів системного хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), які виникають внаслідок модифікацій у реактивності рецепторів глюкокортикоїдів (вторинних до емоційного та фізіологічного збудження), можуть бути основою для неадекватної соціальної

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, проректор з наукової роботи, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: serhiyenko@gmail.com; факс: +380 (32) 276-94-96; тел.: +380 (67) 676-11-84

For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; fax: +380 (32) 276-94-96; phone: +380 (67) 676-11-84

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

поведінки, що відповідає ПТСР та проявам МС [1, 2]. Крім того, біологічна вразливість до стресу, яка може визначати ймовірність розвитку ПТСР та метаболічних проблем після травматичного досвіду, є правдоподібною теорією [3].

Відомо, що дисбаланс між вільними радикалами/оксидантами та антиоксидантним захистом призводить до ОС, який сприяє виникненню широкого спектра клінічних розладів [4]. Молекулярні наслідки ПТСР, який увічнює стрес, включають підвищений системний рівень ОС та ХЗНІ [5]. Нещодавно опубліковані дані, які свідчать про те, що важлива роль в патогенезі ПТСР належить поєднанню високого рівня системного ОС з активацією ХЗНІ [6]. З іншого боку, ПТСР — це тип рецидивуючої і довготривалої травми, яка посилює ОС і прискорює старіння клітин [7]. ХЗНІ супроводжується вивільненням активних форм кисню (АФК) та азоту, прозапальних цитокінів та інших біологічно активних речовин, що викликає ОС. ОС і ХЗНІ, таким чином, мають тенденцію відбуватися одночасно, оскільки обидва ці процеси можуть спричинити появу іншого [8]. Разом ОС і ХЗНІ можуть бути спровоковані психологічним стресом, який триває впродовж тривалого часу [9].

Сучасне лікування ПТСР і МС передбачає мультидисциплінарний підхід, який поєднує зміни способу життя та фармакологічне втручання. На основі експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що антиоксидантна терапія є ефективною у корекції такої спільної ланки, як окиснювально-відновний дисбаланс, між багатofакторними розладами, пов'язаними з ПТСР і МС [10].

Метою огляду було обговорити роль деяких антиоксидантів, зокрема поліфенолів, флавоноїдів, каротиноїдів, N-ацетилцистеїну (N-acetylcysteine, NAC), мелатоніну, L-аргініну (L-arginine, L-Arg), вітамінів С і Е, цинку (Zn), міді (Cu) та селену (Se), у профілактиці/лікуванні коморбідної патології ПТСР і МС, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

Антиоксиданти

Антиоксиданти — це ендogenous або екзогенні речовини, які запобігають ушкодженню біологічних макромолекул або затримують його чи виявляють відновлювальну дію [11]. Антиоксиданти, з огляду на механізм їх дії, класифікують на три категорії: первинні, вторинні та третинні. Первинні пригнічують утворення оксидантів; вторинні функціонують як поглиначі АФК, а третинні відновлюють окиснені молекули. На сьогодні антиоксиданти в основному класифікуються як ферментативні або неферментативні [12]. Серед екзогенних антиоксидантів ми знаходимо вітаміни (А, С, Е і К), кофактори ферментів, сполуки азоту, мінерали (Zn і Se) і поліфеноли (флавоноїди і фенольна кислота). Такі метали, як марганець (Mn), Zn, Cu, залізо (Fe) та Se, підвищують каталітичну активність антиоксидантних ферментів [13].

Екзогенні антиоксиданти викликають зростаючу зацікавленість у запобіганні або зменшенні ОС. Справді, багато епідеміологічних досліджень підкреслили,

що вживання продуктів, які містять антиоксиданти та поглиначі АФК, має потенційний захисний ефект при розладах, спричинених ОС [14]. Шляхом підвищення природного антиоксидантного захисту організму або доповнення раціону харчування антиоксидантами можна запобігти різним хронічним захворюванням або сповільнити їх прогресування. Природні антиоксиданти, як-от флавоноїди, дубильні речовини та поліфеноли, діють, віддаючи електрони проміжним радикалам, і відіграють певну роль у гальмуванні перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [9]. Продемонстровано, що фітохімічні речовини-антиоксиданти виявляють антиоксидантні властивості як *in vitro*, так і *in vivo*. Більше того, антиоксидантні фітохімічні речовини можуть також виявляти протизапальну дію [15]. Справді, природні сполуки, як-от куркумін, ресвератрол та антоціани, здатні зменшувати ХЗНІ шляхом пригнічення продукції простагландинів, активності ядерного транскрипційного фактора NF- κ B (nuclear factor κ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) та специфічних окиснювальних ферментів, а також збільшення продукції протизапальних або зменшення утворення прозапальних цитокінів [16].

Поліфеноли

Багаті на поліфеноли продукти середземноморської дієти є потенційно ефективною харчовою стратегією для поліпшення здоров'я пацієнтів з МС [17]. Поліфеноли, важливу групу антиоксидантів, можна розділити на два класи: нефлавоноїди та флавоноїди. Прикладом нефлавоноїдного антиоксиданту є ресвератрол. Ресвератрол — фітоалексин, природний поліфенольний антиоксидант, має здатність впливати на різні патофізіологічні зміни при МС [18]. Зокрема, повідомляється, що ресвератрол активує сиртуїн (sirtuin, SIRT) 1, який має кардіопротекторні, антиоксидантні та протизапальні ефекти [19]. Родина білків SIRTs, зокрема SIRT1, активно залучена до процесів ХЗНІ, ОС, апоптозу, регуляції транскрипції, ацетилювання, біологічних ритмів тощо [20]. Зміни в експресії SIRT1 є одними з патофізіологічних чинників МС, серцево-судинних захворювань (ССЗ) та нейродегенеративних захворювань [21]. Отже, SIRT1 — це потенційна терапевтична мішень в лікуванні ССЗ, зокрема МС, та інших захворювань. Відомо, що білки родини SIRTs каталізують нікотинамідаденіндинуклеотид (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)-залежне деацитування [22]. Окрім активації SIRT1, ресвератрол, ймовірно, залучений до транскрипційної регуляції родини клітинних білків NF- κ B [23]; має здатність активувати аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) та транскрипційний фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid related factor 2, Nrf2) [24]. AMPK є одним із ключових регуляторів метаболізму, координує низку метаболічних реакцій для підтримки метаболічного гомеостазу [25, 26]. Ресвератрол бере участь у регуляції факторів транскрипції, які активують або пригнічують експресію генів, пов'язаних з мітохондріями, а отже, модулює їх функцію [27]. Протизапальні ефекти також є одним із основних механізмів,

за допомогою яких ресвератрол діє на ХЗНІ — один з основних компонентів у патогенезі МС [28]. Ресвератрол може впливати на декілька ключових метаболічних білків — сенсорних/ефекторів, включно з AMPK, SIRT1 та коактиватором 1α рецептора γ , активованого проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1α , PGC- 1α). Повідомлялось, що ресвератрол значно зменшує кількість клітин, забарвлених β -галактозидазою (β -galactosidase), експресію профібротичних білків, а також збільшує експресію рецепторів ангіотензину II типу 2 (angiotensin II receptor type 2, AT2R) та G-протеїн-зв'язаного рецептора Mas (G protein-coupled receptor MasR) в ангіотензин-II-стимульованих гладком'язових клітинах стінок судин [24]. Активація G-протеїн-зв'язаного рецептора Mas сприяє вазодилатації, поліпшує клітинний метаболізм, зменшує прояви ХЗНІ та ОС, пригнічує тромбоутворення та стабілізує атеросклеротичну бляшку [28]. Крім того, цей фітоалексин впливає на мікробіоту кишечника та метаболіти, як-от коротколанцюгові жирні кислоти, що має позитивний вплив на патофізіологічні зміни при МС [29].

Результати рандомізованого подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю пацієнтів з діагнозом МС продемонстрували, що ресвератрол значно знижує масу тіла, ІМТ, жирову масу тіла (body fat mass, BGM), окружність талії, площу під кривою інсуліну та загальну секрецію інсуліну. Рандомізоване чотиримісячне дослідження серед чоловіків з МС показало, що використання ресвератролу зменшує кількість сульфатованих попередників андрогенів у крові, жировій та м'язовій тканинах і збільшує їх екскрецію. Крім того, динаміка вмісту похідних ароматичних амінокислот у сечі свідчить про зміни у складі мікробіоти кишечника. Метааналіз, який досліджував маркери запалення у пацієнтів з МС та коморбідними захворюваннями, показав, що прийом ресвератролу вірогідно знижував рівні С-реактивного білка та фактора некрозу пухлини (ФНП) α , тоді як вірогідних змін у рівнях інтерлейкіну (ІЛ)-6 не спостерігалось [30].

Враховуючи, що ОС є важливим фактором ризику, пов'язаним із захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС), природні антиоксиданти та їх похідні можуть слугувати перспективною терапевтичною стратегією [31]. Останніми роками природні антиоксиданти рослинного походження, як-от ресвератрол, кверцетин, куркумін і нарингін, широко застосовуються для лікування та профілактики неврологічних і психіатричних розладів [29].

Ресвератрол, як антиоксидант, виявляє свої терапевтичні ефекти при цереброваскулярних захворюваннях переважно шляхом пригнічення надлишкового утворення АФК, активації антиоксидантних ферментів та інших молекулярних механізмів антиоксидантного захисту [32]. Враховуючи, що накопичення АФК пригнічує ендотеліальну NOS (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) та спричиняє пошкодження ендотелію судин, ресвератрол може запобігати ендотеліальній дисфункції шляхом зменшення ОС і ХЗНІ. Повідомлялось, що ресвератрол безпосередньо послаблює ОС, пригнічує ПОЛ та поси-

лює активність супероксиддисмутази (СОД) при травмі головного мозку [33]. Припускають, що ресвератрол має захисні властивості для ЦНС, зменшує кількість вільних радикалів, збільшує експресію генів eNOS, СОД, гемоксигенази-1 (heme oxygenase-1, HO-1) і каталази [32]. Крім того, відомо, що SIRT1 залучений до процесів, що відбуваються в клітинах при ОС та довголітті [34]. Ресвератрол впливає на активність SIRT1, підтримує баланс між прооксидантами та антиоксидантами в мітохондріях, має протизапальну дію [35]. Nrf2 є молекулярною мішенню ОС через регуляцію численних антиоксидантних ферментів і захисних білків. Продемонстровано, що ресвератрол інгібує ОС і захищає функцію мозку шляхом активації мРНК Nrf2 і гемоксигенази-1 [36].

Докази свідчать про те, що ресвератрол може сприяти синтезу нейротрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), що запобігає розвитку бісфенол-А-індукованого аутизму, МС та ЦД [37]. Застосування ресвератролу сприяє зниженню рівня лептину в крові, пригніченню ліпогенезу, активації ліполізу та підвищенню термогенної здатності бурого жирової тканини. За умов ХЗНІ цей фітоалексин модулює NF- κ B у жировій тканині шляхом пригнічення експресії інгібітора активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), що є більш вираженим, ніж ефекти фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), SIRT1, AMPK, АФК і Nrf2. Поліфеноли, як-от куркумін, піноцембрин, ресвератрол і кверцетин, як повідомляється, модулюють активність декількох ізоформ аквапорину (aquaporins, AQP) у мозку [38]. Відомо, що аквапорини є важливими трансмембранними білками, що беруть участь у патофізіології МС.

Крім того, ресвератрол бере участь у регуляції Mg, Zn, Fe, Cu в обхід АФК-опосередкованого ОС. Повідомляється, що Mg пригнічує ОС і стабілізує клітинні мембрани [39], Zn входить до складу СОД і бере участь у продукції антиоксидантів [40], а Se захищає нейрони шляхом активації антиоксидантного захисту та репарації пошкоджень ДНК [41]. Підвищені концентрації Fe і Cu призводять до утворення токсичних гідроксильних радикалів та активації ПОЛ і ОС. Повідомлялось, що цей фітоалексин зменшує вміст Fe і Cu, збільшує концентрацію Mg, Zn і Se та чинить антиоксидантну дію при ішемічному пошкодженні головного мозку [42]. Крім того, ресвератрол змінює мікробіоту кишечника, впливає на вісь «кишечник — мозок» і, отже, може бути залучений до лікування захворювань ЦНС [43].

Флавоноїди

Флавоноїди — це група антиоксидантів, які можна розділити на катехіни, антоціани, халкони, флаванони, флаволи і флавоноли, залежно від ступеня окиснення пропанових фрагментів [44].

Найпоширенішим флавонолом є кверцетин. Кореляція між частотою виникнення факторів ризику МС і споживанням кверцетину широко досліджувалась *in vitro* та в доклінічних випробуваннях [45]. А. Hosseini et al. в огляді «Кверцетин і метаболічний синдром» акумулювали результати експериментальних досліджень, які вказують на сприятливий вплив кверцетину на фак-

тори ризику МС (ЦД 2-го типу, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпопротеїнемія (ДЛП) та ожиріння). Зазначені дози кверцетину в цих випробуваннях перебували в межах від 5 до 240 мг/кг/день, які вводилися шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції або перорально (зондом або з питною водою), з тривалістю прийому від 10 до 90 днів. Автори вважають, що кверцетин може відігравати роль у корекції метаболічних розладів за допомогою різних механізмів, як-от антиоксидантна активність, збільшення рівня адипонектину (adiponectin, ADIPOQ) та інсуліну, зменшення вмісту лептину, інсулінова резистентності (ІР) та блокування Ca^{2+} -каналів [46].

Основними шляхами захисного ефекту цього флавоноїду при ЦД 2-го типу вважається кверцетиніндукована секреція інсуліну [45]. Крім того, кверцетин виявляв гепатопротекторну дію на тваринних моделях, тоді як ефект флавоноїду при ожирінні був пов'язаний з його антиоксидантною та протизапальною активністю [47]. У кількох дослідженнях повідомлялося, що кверцетин сприяв зниженню рівня тригліцеридів (ТГ), загальної холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [48]. Однак вплив цього флавоноїду на рівень ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) вважається суперечливим. Повідомлялось, що вміст ЛПВЩ суттєво збільшувався у мишей з дефіцитом аполіпопротеїну Е, які перебували на дієті з високим вмістом жиру, тоді як незначне підвищення спостерігалось у тварин з ДЛП, які отримували 500 мг/л кверцетину в питній воді [49]. У дослідженні Х. Gao et al. продемонстровано захисний ефект цього флавоноїду на моделі стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією в щурів [50]. Отже, кверцетин сприяє впливає на майже всі компоненти МС і може бути перспективним мультифакторним кардіопротекторним засобом [47].

Кверцетин і його похідні показали терапевтичні перспективи в лікуванні різних синдромів і нейродегенеративних розладів. Ці сполуки не тільки беруть участь у запобіганні ОС і ХЗНІ в ЦНС, але також можуть взаємодіяти з низкою нейромедіаторів та їх рецепторами і, отже, демонструють нейрозахисні механізми [51]. Повідомляється, що кверцетин здатний ефективно поліпшувати дисрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, знижувати експресію кортикотропіну і кортикостерону, що важливо для досягнення терапевтичного ефекту в лікуванні тривожних розладів. Отже, кверцетин може бути потенційним препаратом-кандидатом для лікування тривожних розладів, депресії, ПТСР і нейродегенеративних розладів [52]. Цей флавоноїд також демонструє терапевтичний потенціал при розладах настрю та тривожності. Крім того, кверцетин здатний запобігати погіршенню когнітивних функцій. Вважається, що виражені антиоксидантні та протизапальні властивості кверцетину сприяють його нейропротекторним ефектам [52, 53]. Основні нейрозахисні механізми кверцетину полягають у пригніченні ОС, обмеженні утворення вільних радикалів та активації передачі сигналів Nrf-2/антиоксидант-респонсивний елемент (antioxidant response element, ARE) і параоксонази 2 (paraoxonase 2, PON2) [47].

Доклінічні результати свідчать, що гесперидин, кверцетин та інші флавоноїди є перспективними та безпечними дієтичними молекулами, які слід досліджувати як додаткові терапевтичні заходи для запобігання або полегшення перебігу неврологічних та нейродегенеративних захворювань. У низці досліджень описано численні механізми нейропротекторної активності флавоноїдів, що дозволяє припустити, що дієта, багата на кверцетин і гесперидин, або харчова добавка здатні допомогти впоратися з ОС. Припускають, що інтеграція флавоноїдів, як у середземноморській дієті, поліпшує рівень нейромедіаторів, полегшує перебіг ОС, зокрема, шляхом підвищення активності антиоксидантних ферментів, поліпшує таким чином рухову активність і когнітивні функції, а також зменшує симптоми депресії [54]. Зростаюча кількість доказів виявила терапевтичний потенціал кверцетину та його похідних при різних захворюваннях, зокрема неврологічних розладах та ПТСР. Однак низька біодоступність кверцетину та більшості похідних цього флавоноїду значною мірою обмежує їх клінічну ефективність [55].

Каротиноїди

Каротиноїди — це одна група антиоксидантів, які є природними пігментами, що синтезуються рослинами, водоростями та фотосинтезуючими бактеріями [44]. Повідомляється, що існує зворотний зв'язок між компонентами МС і вмістом загальних каротиноїдів, а також позитивна кореляція між β -каротином і адипонектином, що вказує на важливість цієї групи антиоксидантів [56]. β -каротин і лікопін, два каротиноїди, які найчастіше містяться в їжі, депонуються в жировій тканині і можуть впливати на різні фізіологічні функції адипоцитів. Крім того, каротиноїди зменшують вісцеральний жир, вміст ХС ЛПНЩ і ТГ, здатні пом'якшувати перебіг ДЛП та ожиріння при МС [44]. Участь каротиноїдів в регуляції сигнальних шляхів NF- κ B і мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase, MAPK) сприяє модуляції процесів ХЗНІ та активує зворотний транспорт холестерину, що призводить до пригнічення утворення пінистих клітин [57]. Повідомляється, що низький вміст каротиноїдів у сироватці крові сприяє розвитку ожиріння, МС та коморбідних захворювань [58]. Каротиноїди можуть знижувати резистентність до глюкози та ІР, важливих компонентів МС [44]. Однак необхідно зауважити, що високе споживання каротиноїдів двонаправлено пов'язане з МС, його тяжкістю та його компонентами [59].

Нераціональне харчування, як відомо, підвищує ризик розвитку депресії. Тому дієтичні втручання можуть допомогти знизити ризик погіршення психічного здоров'я в загальній популяції та у пацієнтів з афективними розладами. Дослідження F. Li et al. розглядало це питання шляхом моделювання єдиної стратегії одноразового тривалого стресу (single prolonged stress, SPS), а саме ПТСР-подібних поведінкових ефектів у мишей. Продемонстровано, що лікопін у дозах 10 і 20 мг/кг протягом 12 днів позитивно впливав на ПТСР-подібний фенотип [60]. Лікопін також сприяв пригніченню SPS-індукованого зниження рівня нейротрофічного фактора

мозку в гіпокампі та префронтальній корі головного мозку мишей. Загалом ефекти лікопіну при ПТСП можуть бути пов'язані з його протизапальною активністю та антиоксидантним впливом на перебіг ОС [61].

Н-ацетилцистеїн

Н-ацетилцистеїн, ацетильована форма L-цистеїну, є антиоксидантом і попередником глутатіону (glutathione, GSH). Антиоксидантна здатність NAC залежить від того, якою мірою він підвищує ендogenousні концентрації загального глутатіону (total glutathione, T-GSH), елімінує супероксидні радикали та пригнічує генерацію АФК [62]. NAC має протизапальну та судинорозширювальну дію, а також може зменшувати ДЛП шляхом підвищення рівня ХС ЛПВЩ та зниження рівня ТГ. Крім того, NAC здатний стимулювати продукцію інсуліну і знижувати рівень глюкози в крові [63]. Продемонстровано, що призначення пацієнтам, які відповідають діагностичним критеріям МС, опрацьованим Міжнародною федерацією діабету (International Diabetes Federation, IDF) [64, 65], 600 мг (двічі на день) таблеток NAC сприяло значному зниженню показників індексу IP (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR), високочутливого С-реактивного білка (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), реактивних речовин тиобарбітурової кислоти (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS), ТГ, систолічного артеріального тиску (АТ) і збільшенню рівня нітритів [66]. Таким чином, NAC може зменшити тягар ризику МС завдяки своїм численним антиоксидантним, протизапальним та судинорозширювальним ефектам.

Повідомлялось, що у ветеранів війни з ПТСП та розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, призначення NAC (2400 мг/добу протягом 8 тижнів) сприяло вираженій позитивній динаміці депресивних симптомів. Крім того, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю дорослих пацієнтів з резистентним до лікування ПТСП продемонструвало, що NAC, який застосовували перорально у фіксованій дозі 900 мг тричі на день впродовж 12 тижнів, мав добрий профіль переносимості й був привабливим засобом додаткової терапії ПТСП [67].

Мелатонін

Мелатонін, завдяки його ролі в регуляції циркадних ритмів та ліпідного обміну, є ефективним фармакологічним агентом у комплексному лікуванні багатьох захворювань, зокрема ЦД і ССЗ [68]. Показано, що мелатонін позитивно впливає на процеси перетворення білої жирової тканини (white adipose tissue) на вісцеральну жирову тканину (visceral adipose tissue) та посилює термогенез вісцеральної жирової тканини у щурів з ожирінням. Отже, цей антиоксидант є придатним лікарським засобом для контролю ожиріння [30]. Мелатонін бере участь у регуляції циркадних ритмів і таким чином безпосередньо впливає на секрецію інсуліну, сприяє зниженню рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) та гіперглікемії [69]. Мелатонін також знижує рівень деяких запальних цитокінів, як-от ФНП- α , ін-

терферон γ , ІЛ-2 та ІЛ-6, шлях NF- κ B, індукцибельну синтазу оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase), циклооксигеназу (cyclooxygenases) 1 і 2 [70, 71]. Крім того, мелатонін позитивно впливає на показники АТ [68]. Антиоксидантні, протизапальні, антитромботичні та антиатерогенні ефекти мелатоніну роблять його потенційним терапевтичним засобом при ССЗ [69, 70]. Крім того, додаткова терапія мелатоніном може бути перспективною терапевтичною стратегією зі сприятливими ефектами у лікуванні таких захворювань, як ПТСП та МС. Ця теоретична концепція заслуговує на подальше ретельне дослідження шляхом проведення рандомізованих клінічних випробувань з метою оцінки ефективності мелатонінергічної терапії у профілактиці та лікуванні ПТСП і МС [71].

L-аргінін

L-аргінін має модулюючий вплив на метаболізм вуглеводів і ліпідів [72]. L-Arg є важливою добавкою для поліпшення продукції оксиду азоту (nitric oxide, NO), ендотеліальної функції та запобігання утворенню АФК, оскільки дефіцит L-Arg сприяє роз'єднанню синтази оксиду азоту (nitric oxide synthase, NOS) і утворенню АФК. L-Arg також може знижувати рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ і ТГ та підвищувати рівень адипонектину [73]. Крім того, L-Arg має протизапальну дію, тобто інгібування шляху NF- κ B, а також зменшення інфільтрації макрофагів та продукції прозапальних цитокінів [46]. Результати багатьох випробувань показали, що прийом L-Arg може контролювати ожиріння, поліпшувати показники АТ, полегшувати перебіг ОС та регулювати ендотеліальну дисфункцію [72]. Механізми регуляторних ефектів L-Arg включають сприяння ліполізу, підтримку функцій ендокринної системи, поліпшення чутливості до інсуліну та сприяння відновленню гомеостазу глюкози. Зокрема, результати кількох досліджень *in vivo* свідчать про те, що L-Arg відновлює чутливість до інсуліну та полегшує перебіг ЦД 2-го типу [74].

Біодоступність L-Arg, маркера здатності синтезувати NO *in vivo*, є нижчою в учасників бойових дій із ПТСП і, як повідомлялось, негативно пов'язана з кількома показниками ХЗНІ, а також з тяжкістю симптомів ПТСП і негативною афективністю у дитинстві. Ці дані, на додаток до накопичення доказів того, що певні клітинні дисфункції можуть бути пов'язані з симптомами ПТСП, здатні допомогти пояснити високий тягар серцево-метаболічних порушень, які спостерігаються при ПТСП [75, 76]. Антистресові властивості дієтичного L-Arg оцінювали на мишах з прискореним старінням (на тлі психосоціального стресу). Незважаючи на чутливість цього виду мишей до стресу, щоденне введення L-Arg у дозі 3 мг/кг значно зменшувало вікове зниження конгнітивних функцій та поведінкову депресію, а також нейтралізувало стресіндуковане скорочення тривалості життя. Отримані результати вказують на те, що L-Arg зменшує вплив ОС та поліпшує функцію мітохондрій мозку. Отже, щоденний прийом L-Arg може відігравати важливу роль у зменшенні стресіндукованого пошкодження ЦНС та уповільненні процесу старіння [77].

Вітаміни С і Е

Вітаміни С і Е можуть бути залучені до регуляції процесів ОС і ХЗНІ, зокрема, шляхом нейтралізації супероксидних радикалів і зниження рівнів ІЛ-6 і С-реактивного білка, тим самим зменшуючи ХЗНІ-опосередковані прояви ОС. Вітамін С полегшує перебіг ХЗНІ і ОС та ліполіз, знижує рівні гіпоксії та маркерів стресу ендоплазматичного ретикулуму, стимулює секрецію адипонектину та активність ксантиноксидази (xanthine oxidase) [78, 79].

Збільшення продукції інсуліну та рівнів транспортерів глюкози 1-го і 4-го типів (glucose transporter, GLUT-1, GLUT-4) за допомогою вітаміну С може сприяти регуляції метаболізму глюкози у пацієнтів з МС. Вітамін С поліпшує функцію ендотелію та знижує систолічний АТ [79]. Роль цього вітаміну при старінні полягає у захисті від дії ОС, пошкодження хроматину та вкорочення теломер [30]. Індукція дефіциту вітаміну С здатна призвести до фенотипу, що характеризується ІР, збільшенням маси тіла, ДЛП та стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією. Рівень вітаміну С може негативно корелювати з МС, і, зокрема, повідомлялось, що вміст вітаміну С в їжі та крові обернено корелює з МС [80].

Експериментальні дослідження показали, що прийом вітаміну Е може знижувати рівень ОС, ІЛ-6, ФНП- α , лептину, резистину, інгібітора активатора плазміногену-1 та відкладення колагену у вісцеральній жировій тканині [30]. Вітамін Е інгібує ПОЛ, знижує рівень загального холестерину, зменшує АТ, агрегацію тромбоцитів, рівень молекул міжклітинної адгезії-1 (intercellular adhesion molecule-1), молекул адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion protein 1) та Е-селектину, а також поліпшує біодоступність NO [44]. Отже, ймовірно, що споживання вітаміну Е може сприяти профілактиці ССЗ [81].

Існує гіпотеза, що порушення пам'яті, яке спостерігається при ПТСП, може бути наслідком ОС у тканинах гіпокампа, а вітамін С здатний зменшити рівень ОС у гіпокампі та запобігти погіршенню пам'яті. Ця гіпотеза була перевірена шляхом моделювання SPS у шурів. Отримані результати показали, що SPS асоціюється з негативними змінами в короткостроковій і довготривалій пам'яті; значним підвищенням рівня окисненого глутатіону (oxidized glutathione, GSSG) в гіпокампі та значним зниженням ПОЛ, глутатіонпероксидази і каталази. Прийом вітаміну С ефективно пригнічував погіршення пам'яті та зміни маркерів ОС. Таким чином, вітамін С може запобігати розвитку ОС та погіршенню пам'яті, які спричинені ПТСП-подібними поведінковими моделями [82].

Цинк

Цинк, мідь, селен і магній вважаються важливими компонентами антиоксидантних харчових добавок не тільки для хворих з МС, але і для пацієнтів з ПТСП [83, 84].

За даними деяких досліджень, дефіцит Zn асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ і АГ [83, 85]. Zn є важливим мікроелементом і, як відомо, відіграє важливу роль в активності всіх типів ферментів як каталі-

тичний, структурний або регуляторний елемент. Одним із основних напрямів є участь Zn у синтезі та регуляції інсуліну, також Zn має антиоксидантну та протизапальну дію. Дефіцит Zn може впливати на функціональний стан ЦНС, травної, імунної, репродуктивної та інших систем організму [30]. Zn, кофактор CuZn-СОД, діє як поглинач АФК шляхом детоксикації супероксидних радикалів у пероксид водню, захищає клітинні мембрани та інгібує ПОЛ [83]. Крім того, Zn сприяє експресії рецептора, що активується проліфератором пероксисом альфа (peroxisome proliferator activated receptor alpha), важливого фактора в регуляції ХЗНІ та метаболізму ліпопротеїнів і глюкози. Zn може бути залучений до регуляції сигнального шляху інсуліну при ЦД 2-го типу, стимулюючи поглинання глюкози через індукцію експресії GLUT-1 і GLUT-4 [84].

Zn переважає в глутаматергічних нейронах по всій лімбічній системі, включно з гіпокампом, гіпоталамусом, мигдалеподібним тілом, і бере участь в емоціях, навчанні та пам'яті. Zn завдяки своєму розташуванню впливає на глутаматергічну та γ -аміномасляну кислоту (gamma-aminobutyric acid, GABA), GABAергічну нейротрансмісію [86]. Zn і депресія тісно пов'язані між собою, оскільки Zn активує гормони, нейромедіатори і сигнальні шляхи в кишечнику, які регулюють функції ЦНС, як-от апетит, сон, нейрогенез, когнітивні функції і настрої [83]. Розлади настрою включають низку станів від нападів тривоги, депресії та obsесивно-компульсивного розладу до ПТСП. Останнім часом з'являється все більше доказів того, що дефіцит Zn є ознакою розладів настрою. Повідомляється, що дефіцит Zn викликає депресію, а включення Zn до складу дієтичних добавок поліпшує настрої, а також когнітивні функції [86].

Мідь

Іони Cu беруть участь у вільнорадикальних реакціях і каталізують цитотоксичне перетворення супероксидних радикалів в пероксид водню. Cu відіграє важливу роль у регуляції багатьох ферментів, зокрема ZnCu-СОД, лізілоксидази (lysyl oxidase), цитохром-с-оксидази (cytochrome c oxidase) [87]. Мідь в організмі людини є важливим мікроелементом і кофактором для декількох ферментів, що беруть участь у продукції енергії, метаболізмі заліза, активації нейропептидів, синтезі сполучної тканини і синтезі нейромедіаторів. Cu також бере участь у внутрішньоклітинній сигналізації в ЦНС, балансі катехоламінів, мієлінізації нейронів і ефективній синаптичній передачі в ЦНС. Дисфункція метаболізму Cu або регуляторних шляхів може спричинити різноманітні гострі та хронічні патофізіологічні ефекти дисбалансованого гомеостазу мікроелементів у ЦНС [88]. Це свідчить про унікальний механізм, що зв'язує гомеостаз Cu та активацію нейронів у ЦНС [89]. Дефіцит Cu може впливати на імунну функцію організму й спричинити запальні захворювання та ОС. Повідомляється, що дефіцит Cu у ссавців спричиняє виражені порушення когнітивних та моторних функцій [90]. Однак включення Cu до складу антиоксидантних дієтичних добавок є складним через ризик спричинення низки небажаних ефектів [30].

Селен

Багато біологічних функцій Se, есенціального мікроелемента, виконують селенопротеїни, які можуть відігравати значну роль у захисті клітин від АФК. Зокрема, низькі концентрації Se знижують здатність захищати кровоносні судини від ОС. Антиоксидантна функція Se визначається здатністю мікроелемента підвищувати загальну антиоксидантну активність (total antioxidant capacity) і рівень GSH та пригнічувати ПОЛ [91]. Модуляція процесів ХЗНІ за допомогою Se, завдяки зниженню рівнів ФНП- α , ІЛ-1 β та простагландину E2 (prostaglandin E2), вказує на протизапальні властивості цього мікроелемента. Послаблення ДЛП та резистентності до лептину, а також зниження ІР є іншими ефектами цього мінерального антиоксиданту [44].

Наявні в літературі докази щодо зв'язку між споживанням Se та МС є суперечливими. Це може бути наслідком різних дизайнів досліджень або специфіки використання діагностичних критеріїв, інструментів оцінки ефективності дієти, використання обраних змінних для коригування аналізу, а також гетерогенності популяції. Однак повідомляється, що Se може позитивно впливати на окружність талії у носіїв алелі G та перебіг АГ у носіїв алелей C та G через вплив на експресію рецептора, що активується проліфератором пероксисом гамма (peroxisome proliferator activated receptor gamma). Крім того, повідомляється, що у групі осіб, які відповідають критеріям МС, вищі концентрації Se з більшою ймовірністю підвищують рівень ХС ЛПВЩ [92].

Концентрація Se у сироватці крові зменшується з віком, що може бути пов'язано зі зниженням функції ЦНС, ймовірно, через пригнічення антиоксидантної активності [84]. *In vitro* наночастинки Se, стабілізовані хітозаном, сприяють значній дисоціативній здатності фібрил β -амілоїдного білка (amyloid beta), зменшуючи їх довжину та ширину [93]. Низка досліджень продемонстрували, що споживання Se та рівень мікроелемента в крові можуть бути обернено пов'язані з депресією [94] та тривожністю [41]. Цей взаємозв'язок також продемонстровано у пацієнтів з еутиреоїдним вузловим зобом, незалежно від функції щитоподібної залози [95].

Результати перехресних досліджень з використанням моделі «всєїдної» дієти показали, що високі концентрації Se сприяють чіткому захисту від депресії, психологічного дистресу та тривоги [84].

Висновки

Загалом, зважаючи на багатовимірну природу ПТСР і МС, найкращим підходом до лікування є одночасно холістичний та персоналізований, що охоплює всі компоненти захворювань. Оскільки ССЗ є одним з основних ускладнень, спричинених ПТСР і МС, поліпшення функції ендотелію також слід розглядати як одну з провідних терапевтичних мішеней. З одного боку, через різні механізми всі компоненти ПТСР і МС залучені до підвищення ОС. З іншого — підвищений ОС може посилювати ожиріння, ДЛП, ЦД 2-го типу, ІР і АГ. Таким чином, важлива роль ОС в патофізіології ПТСР і МС, розвитку ССЗ вказує на те, що управління рівнями ОС і ХЗНІ повинно відігравати центральну роль

у терапевтичних стратегіях. У цьому огляді зроблено спробу пролити світло на роль деяких антиоксидантів у різних компонентах ПТСР і МС з метою запропонувати відповідну антиоксидантну терапію.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках виконання стипендіальної роботи Верховної Ради України.

Внесок авторів. Сергієнко В.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Олійник А.Ю., Крук О.С. — написання тексту; Павловський Я.І. — аналіз літератури; Сергієнко О.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, et al. A. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: Study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2022 Dec;69(2):1-12. doi: 10.25040/ntsh2022.02.14].
2. Michopoulos V, Vester A, Neigh G. Posttraumatic stress disorder: A metabolic disorder in disguise? *Exp Neurol.* 2016 Oct;284(Pt B):220-229. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.05.038.
3. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia.* 2023 Dec;28(4):377-392. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
4. Martemucci G, Fracchiolla G, Muraglia M, Tardugno R, Dibenedetto RS, D'Alessandro AG. Metabolic syndrome: A narrative review from the oxidative stress to the management of related diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023 Dec 8;12(12):2091. doi: 10.3390/antiox12122091.
5. Kim TD, Lee S, Yoon S. Inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of potential correlates of PTSD with a neurological perspective. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jan 26;9(2):107. doi: 10.3390/antiox9020107.
6. Peruzzolo TL, Pinto JV, Roza TH, et al. Inflammatory and oxidative stress markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2022 Aug;27(8):3150-3163. doi: 10.1038/s41380-022-01564-0.
7. Karanikas E, Daskalakis NP, Agorastos A. Oxidative dysregulation in early life stress and posttraumatic stress disorder: A comprehensive review. *Brain Sci.* 2021 May 29;11(6):723. doi: 10.3390/brainsci11060723.
8. Oroian BA, Ciobica A, Timofte D, Stefanescu C, Serban IL. New metabolic, digestive, and oxidative stress-related manifestations associated with posttraumatic stress disorder. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Dec 20;2021:5599265. doi: 10.1155/2021/5599265.
9. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem.* 2023 May 10;11:1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
10. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking

- activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol.* 2024 May;98(5):1323–1367. doi: 10.1007/s00204-024-03696-4.
11. Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, natural sources, activity/capacity measurements, and usefulness for the synthesis of nanoparticles. *Materials (Basel).* 2021;14(15):4135. doi: 10.3390/ma14154135.
12. Vona R, Pallotta L, Cappelletti M, Severi C, Matarrese P. The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jan 30;10(2):201. doi: 10.3390/antiox10020201.
13. Pruteanu LL, Bailey DS, Grădinaru AC, Jäntschi L. The biochemistry and effectiveness of antioxidants in food, fruits, and marine algae. *Antioxidants (Basel).* 2023 Apr 2;12(4):860. doi: 10.3390/antiox12040860.
14. Taira J. Oxidative stress modulators and functional foods. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jan 29;10(2):191. doi: 10.3390/antiox10020191.
15. Muscolo A, Mariateresa O, Giulio T, Mariateresa R. Oxidative stress: The role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of diseases. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 13;25(6):3264. doi: 10.3390/ijms25063264.
16. Domínguez-Avila JA, Villa-Rodríguez JA, Montiel-Herrera M, et al. Phenolic compounds promote diversity of gut microbiota and maintain colonic health. *Dig Dis Sci.* 2021 Oct;66(10):3270–3289. doi: 10.1007/s10620-020-06676-7.
17. Fan D, Liu C, Zhang Z, et al. Progress in the preclinical and clinical study of resveratrol for vascular metabolic disease. *Molecules.* 2022 Nov 3;27(21):7524. doi: 10.3390/molecules27217524.
18. Faisal Z, Mazhar A, Batool SA, et al. Exploring the multimodal health-promoting properties of resveratrol: A comprehensive review. *Food Sci Nutr.* 2024 Jan 28;12(4):2240–2258. doi: 10.1002/fsn3.3933.
19. Nandave M, Acharjee R, Bhaduri K, Upadhyay J, Rupanagunta GP, Ansari MN. A pharmacological review on SIRT 1 and SIRT 2 proteins, activators, and inhibitors: Call for further research. *Int J Biol Macromol.* 2023 Jul 1;242(Pt 1):124581. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124581.
20. Maissan P, Mooij EJ, Barberis M. Sirtuins-mediated system-level regulation of mammalian tissues at the interface between metabolism and cell cycle: A systematic review. *Biology (Basel).* 2021 Mar 4;10(3):194. doi: 10.3390/biology10030194.
21. Razick DI, Akhtar M, Wen J, et al. The Role of Sirtuin 1 (SIRT1) in neurodegeneration. *Cureus.* 2023 Jun 15;15(6):e40463. doi: 10.7759/cureus.40463.
22. Carrico C, Cruz A, Walter M, et al. Coenzyme A binding sites induce proximal acylation across protein families. *Sci Rep.* 2023 Mar 28;13(1):5029. doi: 10.1038/s41598-023-31900-5.
23. Yang Y, Liu Y, Wang Y, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation. *Front Immunol.* 2022 Mar 11;13:831168. doi: 10.3389/fimmu.2022.831168.
24. Xu G, Ma Y, Jin J, Wang X. Activation of AMPK/p38/Nrf2 is involved in resveratrol alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats as an endogenous antioxidant stress feedback. *Ann Transl Med.* 2022 Aug;10(16):890. doi: 10.21037/atm-22-3789.
25. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehlin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul.* 2022;56(4):284–294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
26. Cui Y, Chen J, Zhang Z, Shi H, Sun W, Yi Q. The role of AMPK in macrophage metabolism, function and polarisation. *J Transl Med.* 2023 Dec 8;21(1):892. doi: 10.1186/s12967-023-04772-6.
27. Shaito A, Al-Mansoob M, Ahmad SMS, et al. Resveratrol-mediated regulation of mitochondria biogenesis-associated pathways in neurodegenerative diseases: Molecular insights and potential therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol.* 2023;21(5):1184–1201. doi: 10.2174/1570159X20666221012122855.
28. Molaei A, Molaei E, Hayes AW, Karimi G. Mas receptor: a potential strategy in the management of ischemic cardiovascular diseases. *Cell Cycle.* 2023 Jul;22(13):1654–1674. doi: 10.1080/15384101.2023.2228089.
29. Gostimirovic M, Rajkovic J, Bukarica A, Simanovic J, Gokovic-Bukarica L. Resveratrol and gut microbiota synergy: Preventive and therapeutic effects. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 17;24(24):17573. doi: 10.3390/ijms242417573.
30. Sharebani H, Mokaram M, Mirghani M, Fazeli B, Stanek A. The effects of antioxidant supplementation on the pathologic mechanisms of metabolic syndrome and cardiovascular disease development. *Nutrients.* 2024 May 27;16(11):1641. doi: 10.3390/nu16111641.
31. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, ed. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health.* New York: Nova Science Publishers, 2017: 79–154.
32. Wang Q, Yu Q, Wu M. Antioxidant and neuroprotective actions of resveratrol in cerebrovascular diseases. *Front Pharmacol.* 2022 Sep 5;13:948889. doi: 10.3389/fphar.2022.948889.
33. Gocmez SS, Şahin TD, Yazır Y, et al. Resveratrol prevents cognitive deficits by attenuating oxidative damage and inflammation in rat model of streptozotocin diabetes induced vascular dementia. *Physiol Behav.* 2019 Mar 15;201:198–207. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.12.012.
34. Kratz EM, Sołkiewicz K, Kubis-Kubiak A, Piwowar A. Sirtuins as important factors in pathological states and the role of their molecular activity modulators. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 10;22(2):630. doi: 10.3390/ijms22020630.
35. Wiciński M, Erdmann J, Nowacka A, et al. Natural phytochemicals as SIRT activators—Focus on potential biochemical mechanisms. *Nutrients.* 2023 Aug 14;15(16):3578. doi: 10.3390/nu15163578.
36. Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, von Knethen A. Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 20;18(12):2772. doi: 10.3390/ijms18122772.
37. Azargoonyahromi A, Abutalebian F, Hoseinpour F. The role of resveratrol in neurogenesis: a systematic review. *Nutr Rev.* 2024 Mar 20:nuae025. doi: 10.1093/nutrit/nuae025.
38. Daşman B, Ercan Kelek S, Aslan M. Resveratrol in neurodegeneration, in neurodegenerative diseases, and in the redox biology of the mitochondria. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2023 Jun 1;33(2):147–155. doi: 10.5152/pcp.2023.23633.
39. Mathew AA, Panonnummal R. 'Magnesium' — the master cation — as a drug-possibilities and evidences. *Biomaterials.* 2021 Oct;34(5):955–986. doi: 10.1007/s10534-021-00328-7.
40. Altobelli GG, Van Noorden S, Balato A, Cimini V. Copper/Zinc superoxide dismutase in human skin: Current knowledge. *Front Med (Lausanne).* 2020 May 12;7:183. doi: 10.3389/fmed.2020.00183.
41. Sajjadi SS, Foshati S, Haddadian-Khouzani S, Rouhani MH. The role of selenium in depression: a systematic review and meta-analysis of human observational and interventional studies. *Sci Rep.* 2022 Jan 20;12(1):1045. doi: 10.1038/s41598-022-05078-1.
42. Lin MC, Liu CC, Lin YC, Hsu CW. Epigallocatechin gallate modulates essential elements, Zn/Cu ratio, hazardous metal, lipid per-

- oxidation, and antioxidant activity in the brain cortex during cerebral ischemia. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Feb 16;11(2):396. doi: 10.3390/antiox11020396.
43. Gao Y, Meng Q, Qin J, Zhao Q, Shi B. Resveratrol alleviates oxidative stress induced by oxidized soybean oil and improves gut function via changing gut microbiota in weaned piglets. *J Anim Sci Biotechnol*. 2023 Apr 7;14(1):54. doi: 10.1186/s40104-023-00851-2.
44. Gregório BM, De Souza DB, de Moraes Nascimento FA, Pereira LM, Fernandes-Santos C. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(7):859-69. doi: 10.2174/1381612822666151209152352.
45. Xie J, Song W, Liang X, et al. Protective effect of quercetin on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy rats through modulating gut microbiota and reactive oxygen species level. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110147. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110147.
46. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2021 Oct;35(10):5352-5364. doi: 10.1002/ptr.7144.
47. Papakyriakopoulou P, Velidakis N, Khattab E, Valsami G, Korakianitis I, Kadoglou NP. Potential pharmaceutical applications of quercetin in cardiovascular diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Aug 18;15(8):1019. doi: 10.3390/ph15081019.
48. Muselin F, Cristina RT, Dumitrescu E, et al. Quercetin beneficial role in the homeostatic variation of certain trace elements in dyslipidemic Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Mar 11;2022:3299505. doi: 10.1155/2022/3299505.
49. Yi H, Peng H, Wu X, et al. The therapeutic effects and mechanisms of quercetin on metabolic diseases: Pharmacological data and clinical evidence. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jun 23;2021:6678662. doi: 10.1155/2021/6678662.
50. Gao XR, Chen Z, Fang K, Xu JX, Ge JF. Protective effect of quercetin against the metabolic dysfunction of glucose and lipids and its associated learning and memory impairments in NAFLD rats. *Lipids Health Dis*. 2021 Nov 17;20(1):164. doi: 10.1186/s12944-021-01590-x.
51. Zhang W, Zheng Y, Yan F, Dong M, Ren Y. Research progress of quercetin in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Nov 16;10:1203713. doi: 10.3389/fcvm.2023.1203713.
52. Agrawal K, Chakraborty P, Dewanjee S, et al. Neuropharmacological interventions of quercetin and its derivatives in neurological and psychological disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Jan;144:104955. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104955.
53. Wróbel-Biedrawa D, Grabowska K, Galanty A, Sobolewska D, Podolak I. A Flavonoid on the brain: Quercetin as a potential therapeutic agent in central nervous system disorders. *Life (Basel)*. 2022 Apr 15;12(4):591. doi: 10.3390/life12040591.
54. Bellavite P. Neuroprotective potentials of flavonoids: experimental studies and mechanisms of action. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jan 27;12(2):280. doi: 10.3390/antiox12020280.
55. Aghababaei F, Hadidi M. Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jul 18;16(7):1020. doi: 10.3390/ph16071020.
56. Beydoun MA, Chen X, Jha K, Beydoun HA, Zonderman AB, Canas JA. Carotenoids, vitamin A, and their association with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019 Jan 1;77(1):32-45. doi: 10.1093/nutrit/nuy044.
57. Brnoliakova Z, Knezl V, Sotnikova R, Gasparova Z. Metabolic syndrome in hypertriglyceridemic rats: Effects of antioxidants. *Physiol Res*. 2023 Jun 9;72(S1):S31-S35. doi: 10.33549/physiolres.935021.
58. Iqbal WA, Mendes I, Finney K, Oxley A, Lietz G. Reduced plasma carotenoids in individuals suffering from metabolic diseases with disturbances in lipid metabolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2021 Nov;72(7):879-891. doi: 10.1080/09637486.2021.1882962.
59. Bouayed J, Vahid F. Carotenoid pattern intake and relation to metabolic status, risk and syndrome, and its components — divergent findings from the ORISCAV-LUX-2 survey. *Br J Nutr*. 2024 Apr 19:1-17. doi: 10.1017/S0007114524000758.
60. Li F, Xiang H, Lu J, Chen Z, Huang C, Yuan X. Lycopene ameliorates PTSD-like behaviors in mice and rebalances the neuroinflammatory response and oxidative stress in the brain. *Physiol Behav*. 2020 Oct 1;224:113026. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113026.
61. Rasmus P, Kozłowska E. Antioxidant and anti-inflammatory effects of carotenoids in mood disorders: An overview. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 9;12(3):676. doi: 10.3390/antiox12030676.
62. Panahi Y, Ostadmohammadi V, Raygan F, Sharif MR, Sahebkar A. The effects of N-acetylcysteine administration on metabolic status and serum adiponectin levels in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Funct. Foods*. 2022 Dec;99:105299. doi: 10.1016/j.jff.2022.105299.
63. Yahya AZ, Taqa GA, Alkataan MA. Evaluation of the effects of n-acetylcysteine on serum glucose, lipid profile, and body weight in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Mil Med Sci Lett*. 2023 Jan;92(1):194-207. doi: 10.31482/mmsl.2022.039.
64. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus / Guide for type 2 diabetes mellitus (Review). *Diabetes und Stoffwechsel*. 2000 Mar 20;9(2):104-136.
65. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022;6:11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
66. Rani M, Aggarwal R, Vohra K. Effect of N-acetylcysteine on metabolic profile in metabolic syndrome patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Sep;18(7):341-346. doi: 10.1089/met.2020.0017.
67. Maier A, Dharan A, Oliver G, et al. A multi-centre, double-blind, 12-week, randomized, placebo-controlled trial to assess the efficacy of adjunctive N-Acetylcysteine for treatment-resistant PTSD: a study protocol. *BMC Psychiatry*. 2020 Aug 6;20(1):397. doi: 10.1186/s12888-020-02793-9.
68. Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: A comprehensive review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020 Apr;393(4):521-536. doi: 10.1007/s00210-020-01822-4.
69. Otamas A, Grant PJ, Ajjan RA. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res*. 2020 Mar-Apr;17(3):1479164120920582. doi: 10.1177/1479164120920582.
70. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mіжнародний ендокринологічний журнал (Ukraine)*. 2024 Mar;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
71. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinnoi Patologii*. 2024 Mar 14;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
72. Szlas A, Kurek JM, Krejpcio Z. The potential of L-arginine in prevention and treatment of disturbed carbohydrate and lipid me-

tabolism—A review. *Nutrients*. 2022 Feb 24;14(5):961. doi: 10.3390/nu14050961.

73. Gouveia HJCB, Urquiza-Martínez MV, Manhães-de-Castro R, et al. Effects of the treatment with flavonoids on metabolic syndrome components in humans: A systematic review focusing on mechanisms of action. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 28;23(15):8344. doi: 10.3390/ijms23158344.

74. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., editors. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2023, Section 53. P. 939–966. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.

75. Bersani FS, Mellon SH, Lindqvist D, et al. Novel pharmacological targets for combat PTSD—metabolism, inflammation, the gut microbiome, and mitochondrial dysfunction. *Mil Med*. 2020 Jan 7;185(Suppl 1):311–318. doi: 10.1093/milmed/usz260.

76. Nersesyan A, Mišik M, Cherkas A, et al. Use of micronucleus experiments for the detection of human cancer risks: A brief overview. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2021 Dec 12;65(2):50–58. doi: 10.25040/ntsh2021.02.05.

77. Pervin M, Unno K, Konishi T, Nakamura Y. L-arginine exerts excellent anti-stress effects on stress-induced shortened lifespan, cognitive decline and depression. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 6;22(2):508. doi: 10.3390/ijms22020508.

78. Gegotek A, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Oct 7;11(10):1993. doi: 10.3390/antiox11101993.

79. Luo X, Ng C, He J, et al. Vitamin C protects against hypoxia, inflammation, and ER stress in primary human preadipocytes and adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2022 Oct 1;556:111740. doi: 10.1016/j.mce.2022.111740.

80. Guo H, Ding J, Liu Q, Li Y, Liang J, Zhang Y. Vitamin C and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Front Nutr*. 2021 Oct 8;8:728880. doi: 10.3389/fnut.2021.728880.

81. Mirmiran P, Hosseini-Esfahani F, Esfandiari Z, Hosseinpour-Niazi S, Azizi F. Associations between dietary antioxidant intakes and cardiovascular disease. *Sci Rep*. 2022 Jan 27;12(1):1504. doi: 10.1038/s41598-022-05632-x.

82. Alzoubi KH, Al-Dekah AM, Jaradat S, Alrabadi N. L-Carnitine prevents memory impairment induced by post-traumatic stress disorder. *Restor Neurol Neurosci*. 2022;40(1):53–61. doi: 10.3233/RNN-211191.

83. Abdollahi S, Toupchian O, Jayedi A, Meyre D, Tam V, Solatani S. Zinc supplementation and body weight: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2020 Mar 1;11(2):398–411. doi: 10.1093/advances/nmz084.

84. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The role of selenium in pathologies: An updated review. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jan 27;11(2):251. doi: 10.3390/antiox11020251.

85. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(2):100–113. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.

86. Zielińska M, Łuszczki E, Dereń K. Dietary nutrient deficiencies and risk of depression (review article 2018–2023). *Nutrients*. 2023 May 23;15(11):2433. doi: 10.3390/nu15112433.

87. Jia D, Liu L, Liu W, Li J, Jiang X, Xin Y. Copper metabolism and its role in diabetic complications: A review. *Pharmacol Res*. 2024 Aug;206:107264. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107264.

88. An Y, Li S, Huang X, Chen X, Shan H, Zhang M. The role of copper homeostasis in brain disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 10;23(22):13850. doi: 10.3390/ijms232213850.

89. Shi Y, Zou Y, Shen Z, et al. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7):2612. doi: 10.3390/ijms21072612.

90. Ejaz HW, Wang W, Lang M. Copper toxicity links to pathogenesis of Alzheimer's disease and therapeutics approaches. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 16;21(20):7660. doi: 10.3390/ijms21207660.

91. Fernández-Lázaro D, Fernández-Lázaro CI, Mielgo-Ayuso J, Navascués LJ, Córdova Martínez A, Seco-Calvo J. The role of selenium mineral trace element in exercise: Antioxidant defense system, muscle performance, hormone response, and athletic performance. *A Systematic Review*. *Nutrients*. 2020 Jun 16;12(6):1790. doi: 10.3390/nu12061790.

92. Schneider-Matyka D, Cybulska AM, Szkup M, et al. Selenium as a predictor of metabolic syndrome in middle age women. *Aging (Albany NY)*. 2023 Mar 21;15(6):1734–1747. doi: 10.18632/aging.204590.

93. Vicente-Zurdo D, Romero-Sánchez I, Rosales-Conrado N, León-González ME, Madrid Y. Ability of selenium species to inhibit metal-induced A β aggregation involved in the development of Alzheimer's disease. *Anal Bioanal Chem*. 2020 Sep;412(24):6485–6497. doi: 10.1007/s00216-020-02644-2.

94. Czaderny K. Risk factors for depression. New evidence on selenium deficiency and depressive disorders. *Psychiatr Pol*. 2020 Dec 31;54(6):1109–1121. doi: 10.12740/PP/112967.

95. Turan E, Karaaslan O. The relationship between iodine and selenium levels with anxiety and depression in patients with euthyroid nodular goiter. *Oman Med J*. 2020 Jul 31;35(4):e161. doi: 10.5001/omj.2020.84.

Отримано/Received 26.07.2024

Рецензовано/Revised 27.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.10.2024

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; fax: +380 (32) 276-94-96; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Adrian Oliinyk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Prosthetic Dentistry, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_prostheticdent@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0009-0002-0582-997X>

Yaroslav Pavlovskiy, PhD in Medicine, Assistant, Department of Surgery 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kaf_surgery_1@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9574-5210>

Oleksandr Kruk, Intern, First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; e-mail: info@1tmolviv.com; <https://orcid.org/0009-0000-7503-5249>

Olexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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 was prepared as part of the scholarship work of the Verkhovna Rada of Ukraine.

Authors' contribution. Serhiyenko V.A. — concept and design, text writing, editing; Oliinyk A.Y., Kruk O.S. — text writing; Pavlovskiy Y.I. — literature analysis; Serhiyenko A.A. — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko¹, A.Yu. Oliinyk¹, Ya.I. Pavlovskiy¹, O.S. Kruk², A.A. Serhiyenko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine

Post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome: the role of some antioxidants in treatment

Abstract. The basis for the pathogenesis of cardiovascular, cancer, metabolic diseases, low-grade chronic inflammation (LGCI) and many other disorders is an imbalance between prooxidants and the antioxidant defense system. It is believed that the link between post-traumatic stress disorder (PTSD) and metabolic syndrome (MetS) is based on oxidative stress (OS), increased autonomic nervous system activity, glucocorticoid synthesis activation, or immunological dysregulation. Moreover, pathophysiological changes in the systemic LGCI pathways that result from modifications in glucocorticoid receptor reactivity (secondary to emotional and physiological arousal) may be the basis for inappropriate social behavior consistent with PTSD and MetS manifestations. Recently, evidence has emerged suggesting that a combination of high levels of systemic OS and activation of LGCI plays an important role in the pathogenesis of PTSD. On the other hand, PTSD is a type of recurrent and long-term trauma that exacerbates OS and accele-

rates cellular aging. LGCI is accompanied by the release of reactive oxygen and nitrogen species, proinflammatory cytokines, and other biologically active substances that cause OS. The purpose of this review was to discuss the role of individual antioxidants, in particular polyphenols, flavonoids, carotenoids, N-acetylcysteine, melatonin, L-arginine, C and E vitamins, zinc, copper, and selenium, in the prevention/treatment of comorbid pathology of PTSD and MetS, as well as to analyze new trends and directions for future research. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier) and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were “post-traumatic stress disorder,” “metabolic syndrome,” and “antioxidants.” To identify research results that could not be found during the online search, a manual search of the bibliography of publications was used.

Keywords: post-traumatic stress disorder; metabolic syndrome; antioxidants; literature review



«Аксімед»
завжди
попереду!

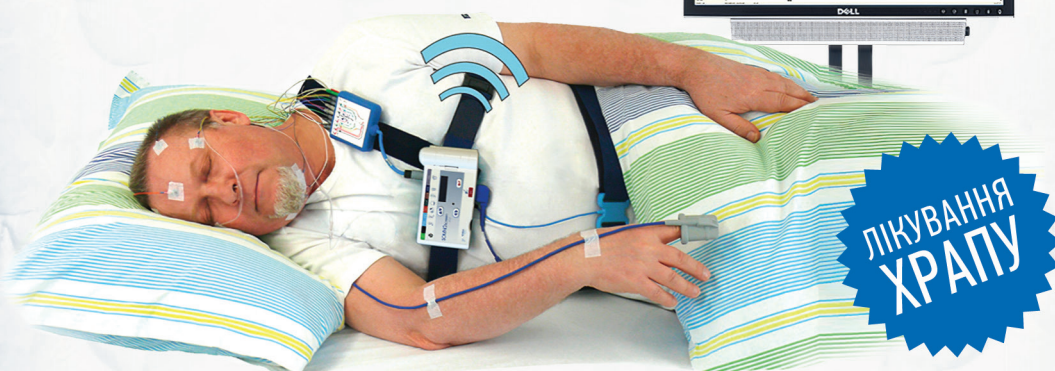
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

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

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я