

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

МОСКВА ХРИСТИНА АНДРІЇВНА

УДК: 616.379-008.64-06:616.441:612.122.1:616.34-008.87]-079.4

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА
В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ЗА УМОВИ
ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.03.04 – патологічна фізіологія (222 - Медицина)
22 - Охорона здоров'я.

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Чернівці – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, **Досенко Віктор Євгенович**, Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології

доктор медичних наук, професор, **Марущак Марія Іванівна**, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, декан факультету іноземних студентів

доктор медичних наук, доцент, **Ткачук Олексій Володимирович**, Буковинський державний медичний університет, доцент кафедри анестезіології та реаніматології.

Захист відбудеться „ 21 ” лютого 2025 року о 10 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 у Буковинському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров`я України (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного університету МОЗ України (58000, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2).

Учений секретар докторської ради 76.600.02

Сніжана СОКОЛЬНИК

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Згідно з аналізом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), чисельність хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі серед дорослого населення віком 20–79 років у 1985 році становила 30 млн., а на 2040 рік прогнозується 642 млн. хворих, що охопить 10 % населення Землі. (IDF, 2020; ВООЗ, 2020)

За даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 1 січня 2017 року в Україні офіційно зареєстровано 1 237 270 хворих на ЦД, без урахування АР Крим, м. Севастополь та територій Донецької та Луганської областей, що не підконтрольні Україні, і становить близько 3 % від усього населення. Водночас спостерігається щорічний приріст на 5–7%. (Офіційний сайт МОЗ України, 2020)

Коморбідними до ЦД вважають захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Зокрема в одному з наглядових перехресних досліджень встановлено, що розповсюдженість тиреоїдної дисфункції при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД-2) становила 48 % (n=92), а із 40 % (n=37) тих у кого її виявили вперше, 45 % (n=15) мали субклінічний гіпотиреоз. (Centeno Maxzud M. et al., 2016) Водночас тиреоїдна дисфункція безпосередньо пов'язана з вмістом йоду, причому як його надлишок так і дефіцит спричиняють зміни вуглеводного обміну і ураження внутрішніх органів. (Sarkar D. et al., 2018)

Донедавна вважали, що спільними патогенетичними механізмами ЦД і тиреоїдної дисфункції є інсулінова резистентність (ІР), дефекти імунної відповіді, процеси хронічного запалення. Однак в останні десятиліття вдалось з'ясувати, що за маніфестацією багатьох ендокринопатій приховуються функціонально-структурні зміни мікробіоти кишківника (МК). Більш того, МК здатна дистанційно контролювати функцію багатьох інших органів. (Virili C. et al., 2018) Наприклад, встановлено її зв'язок і вплив на появу цукрового діабету 1-го типу, (Gürsoy S. et al., 2018) ЦД-2, (Oellgaard J. et al., 2017) дифузного токсичного зоба, (Сидорчук Л.І., 2017, Covelli D. et al., 2017) гіпотиреозу, автоімунного тиреоїдиту (АІТ), (Virili C. et al., 2018) атеросклерозу, серцево-судинних захворювань загалом, (Janeiro M. et al., 2018; Van Den Munckhof I.C. et al., 2018) онкопатології, (Oellgaard J. et al., 2017) хронічної хвороби нирок, (Andersen K. et al., 2016; Lu C.C. et al., 2018), неалкогольної жирової хвороби печінки (Tilg H. et al., 2010), ураження кісткової тканини (Sjögren K. et al., 2012), депресії (Рудіченко В.М. та ін., 2014) тощо.

МК називають “мікробіальним органом” або “біореактором” оскільки вона виявляє плейотропний вплив на широкий спектр фізіологічних процесів в організмі людини (Янковский Д.С. та ін., 2018; Janeiro M. et al., 2018). Чисельний обсяг бактерій кишківника досягає 100 трильйонів, що в десять разів більше загальної кількості всіх клітин людини (Klaassen C.D., Cui J.Y., 2015). Біомаса бактерій коливається в межах 2,5–3 кг (Рудіченко В.М. та ін. 2014), містить близько 1000 видів бактерій, більшість з яких не культивуються *in vitro* (Schwiertz A. et al., 2010), а сукупна кількість генів МК, тобто її метагеном у 150 разів більший від генома людини (Karlsson F.H. et al., 2013; Sjögren K. et al., 2012).

Співдружність бактеріальної флори кишківника генерує тисячі біологічно активних речовин, до яких, зокрема, відносяться коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), триметиламін, норадреналін, серотонін, допамін, ацетилхолін, γ -аміномасляна кислота, вазоактивний інтестинальний пептид, гістамін тощо.

Було встановлено, що в кишківнику, як і в печінці через низку складних перетворень експресується фарнезоїдним X-рецептором (FXR), що регулює фактор росту фібробластів 15, який, потрапляючи в печінку через порталну систему, контролює синтез жирних кислот (ЖК), а ЖК зв'язуються з мембранними рецепторами жовчних кислот, а саме з Такеда G-білковим рецептором 5, які експресуються в бурій жировій тканині та в скелетних м'язах і збільшують внутрішньоклітинний вміст циклічного аденозинмонофосфату. Після цього посилюється йодотиронін-дейодиназна активність 2-го типу – ферменту, що сприяє конверсії тироксину (Т4) в трийодтиронін (Т3) (Klaassen C.D., Cui J.Y., 2015). Дослідженнями також виявлено, що майже 20 % сироваткового Т3 має безпосередньо кишкове походження (Virili C. et al., 2017). Оскільки синтез гормонів ЩЗ неможливий без достатньої кількості таких мікроелементів, як йоду та селену, їх успішне засвоєння МК особливо актуальне в умовах проживання на теренах з йодною недостатністю.

Водночас кишківник наділений складною нервовою системою, що містить більш як 600 млн. нейронів і гліальних клітин. Кишкова нервова система, яку ще називають “другим головним мозком”, відповідає за бар’єрну, транспортну, секреторну функції, місцевий кровообіг, перистальтику, що безпосередньо впливають на абсорбцію мікроелементів, глюкози, а також на автоімунні, алергічні реакції, запальні процеси тощо. (Abot A. et al., 2018; Morris G. et al., 2016]

Сучасні дані наукових досліджень виразно різняться щодо кількісного і якісного складу МК за умов різних ендокринних захворювань включно з найбільш поширеним ЦД-2. Це можна пояснити тим, що ЦД-2 супроводжується не лише супутньою патологією, але й діабетичними ускладненнями неврологічного, судинного та кістково-суглобового характеру. Слід також зазначити, що з’ясування особливостей мікробіоти за умови йодної недостатності при ЦД-2 типу знаходиться лише на перших етапах вивчення у світі. Водночас пошук засобів впливу на МК з метою усунення патологічних клініко-лабораторних показників як і аналіз її функціонального складу задля прогнозу перебігу захворювань бурхливо розвивається.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №3–ВР від 27 березня 2019 року). Дисертація виконана в межах спільної науково-дослідної роботи кафедри ендокринології та кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (державний реєстраційний № 0116U004505, 2015 – 2019) та “Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті” (державний реєстраційний № 0120U002142, 2020 – 2024). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

Мета дослідження. З’ясувати закономірності змін структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника на етапах патогенезу цукрового діабету 2-го типу з гормональною дисфункцією щитоподібної залози.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати закономірності змін мікробіоти кишківника на етапах появи найпоширеніших ендокринопатій, які розвиваються від ожиріння, предіабету до

цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності, що характерно для Львівської області у вигляді ендемічного зоба та функціональних порушень роботи щитоподібної залози на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з наявною інсуліновою резистентністю.

2. З'ясувати особливості впливу на облігатну мікробіоту кишківника співвідношення маси та зросту й віку у хворих на цукровий діабет 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози під час лікування.

3. Вивчити патогенетичні особливості частоти появи грибів роду *Candida spp.* у структурно-функціональному складі мікробіоти кишківника у пацієнтів із порушеним вуглеводним обміном та дисфункцією щитоподібної залози порівняно зі здоровими особами.

4. Визначити патогенетичний зв'язок *Helicobacter pylori*, виявленого в мікробіоті кишківника, з порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози у пацієнтів мешканців Львівської області.

5. Визначити патогенетичний зв'язок автоімунних захворювань щитоподібної залози зі змінами у структурно-функціональному складі мікробіоти кишківника у пацієнтів під час лікування.

6. Дослідити структурно-функціональний склад умовно-патогенних представників бактерій мікробіоти кишківника у хворих із порушеннями вуглеводного обміну за умови дисфункції щитоподібної залози під час лікування.

7. Виявити кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками мікробіоти кишківника та біохімічними даними хворих на цукровий діабет 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози.

8. Проаналізувати особливості змін у структурно-функціональному складі мікробіоти кишківника у хворих із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози на ранніх і пізніх етапах патогенезу.

Об'єкт дослідження – цукровий діабет 2-го типу з дисфункцією щитоподібної залози.

Предмет дослідження – структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисфункцією щитоподібної залози.

Методи дослідження – 1. Антропометричні й фізикальні методи дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) для з'ясування зв'язку структурно-функціонального стану МК з надмірною масою.

2. Біохімічні лабораторні дослідження: ліпидограма, зокрема, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди, загальний холестерин (ЗХ); печінкові маркери – аспаратамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ); маркер швидкості клубочкової фільтрації – креатинін; маркер пуринового обміну – сечова кислота; показники вуглеводного обміну – глюкоза, інсулін; показник середнього вмісту глюкози за попередні три місяці – глікований гемоглобін (HbA1c).

3. Імуноферментні аналізи: тиреотропний гормон (ТТГ), вільний трийодтиронін (вТ3), вільний тироксин (вТ4), титр антитіл до тиреоглобуліну (ТА/ТГ), титр антитіл до тиреопероксидази (ТА/ТПО), титр антитіл до рецептора ТТГ (ТА/рТТГ) – для діагностики дисфункції ЩЗ.

4. Молекулярно-генетичне дослідження мікробіома калу методом мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК бактерій: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* / *Citrobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Candida spp.*, група «Інші», та якісного аналізу наявності *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*, а також два індекси *Firmicutes* / *Bacteroidetes* співвідношення (F/B), *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii*, загалом 32 показники.

5. Інструментальне дослідження: водневий дихальний тест для виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту.

6. Обчислені індекси: індекси гомеостатичної моделі оцінки ІР (НОМА-ІР), гомеостатичної моделі оцінки функції β -клітин (НОМА- β), Саго як маркери інсулінової резистентності; коефіцієнт атерогенності (КА); ІМТ.

7. Математичні обчислення: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, u-критерію Манна – Вітні, точного тесту Фішера.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційні роботі, відповідно до поставленої мети і завдань, наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення важливої науково-практичної проблеми, що полягає у з'ясуванні закономірностей МК на етапах появи найпоширеніших ендокринопатій, що розвиваються від ожиріння, предіабету до ЦД-2 типу на тлі йодної недостатності, що характерно для Львівської області у вигляді ендемічного зоба та функціональних порушень роботи ЩЗ на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з наявною ІР.

Уперше виявлено, що співвідношення маси та зросту чинить більший вплив на облігатну МК, ніж вік у хворих із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією ЩЗ. Зростання ІМТ негативно впливає на кількість бактерій у бік зменшення тих її родів, які зараховують до маркерів здоров'я. Це підтверджується виявленим вірогідним оберненим зв'язком слабкої сили між ІМТ і *Bifidobacterium spp.* ($r=-0,284$; $p=0,034$), а також із *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$). Для підтвердження висновку використали і дані тенденції до вірогідної відмінності щодо кореляцій з ІМТ, а саме: прямої з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$) і оберненої з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$).

Уперше констатовано, що пацієнтам, мешканцям цього регіону, що є ендемічним щодо зобу, притаманна тенденція до вірогідності оберненого зв'язку між ІМТ та грибами роду *Candida spp.* ($r=-0,233$; $p=0,085$), а також зворотний вірогідний зв'язок *Helicobacter pylori* з ІМТ ($r=-0,318$; $p=0,017$), що можна пов'язати з відомою схильністю європейців до нижчої різноманітності грибів *Candida spp.* та особливостями харчування, яке характеризується недостатнім отриманням кисломолочних бактерій у дієті. Наявність зворотної кореляції може вказувати також на зміну позицій і боротьбу не лише між видами й типами, але й між царствами (гриби і бактерії) мікробіому за наявності

захворювань, що характеризуються порушенням вуглеводним обміном і дисфункцією ЩЗ під час лікування.

Наведені кореляції узгоджуються з виявленими уперше іншими зв'язками, де ТА/рТТГ прямо корелює з *Candida krusei* ($r=0,359$; $p=0,007$) і з *Helicobacter pylori* ($r=0,292$; $p=0,029$). Зростання ТА/рТТГ, засвідчуючи появу хвороби Грейвса, одночасно вказує на схуднення, що супроводжує цю категорію хворих. Тиреотоксичні захворювання характеризуються суттєвою втратою маси та появою частих проносів унаслідок гіперпродукції тиреоїдних гормонів. Отже, можемо припустити що постійне вимивання здорової флори з кишківника створює умови для росту *Candida krusei*, яка своєю чергою захоплює щораз більші прошарки, перешкоджаючи відновленню попереднього балансу МК навіть за наявності терапевтичного ефекту на гормональному рівні від призначеного лікування.

Уперше з'ясовано, що раннім маркером імовірного розвитку і на етапах патогенезу хвороби Грейвса є наростання колоній *Clostridium perfringens*, що не лише прямо та з великою вірогідністю корелює з ТА/рТТГ ($r=0,823$; $p=0,000$), а й асоціюється з усіма ключовими показниками тиреоїдної панелі, а саме – з вТ4 ($r=0,389$; $p=0,003$), вТ3 ($r=0,479$; $p=0,000$), а також із ТА/ТГ ($r=0,503$; $p=0,000$).

Уперше виявлено, що у пацієнтів з ІР, у яких також підтверджені зміни, що характеризувалися автоімунним процесом загалом, який є основним патогенетичним тлом розвитку функціональних порушень ЩЗ у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу, відбувається наростання колоній грибів роду *Candida*, а також *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens* і *Fusobacterium nucleatum*.

Уперше зауважено, що поряд із відомим показником вуглеводного обміну, HbA1c, як маркером перебігу ЦД й засобом контролю за ефективністю лікування, у пацієнтів із дисфункцією ЩЗ, *Actinobacteria* також можна використовувати з цією метою, оскільки зафіксовано пряму кореляцію з великою вірогідністю ($r=0,427$; $p=0,001$) середньої сили між HbA1c і *Actinobacteria*, що дає змогу глянути на стан хворого під ширшим кутом зору.

Уперше встановлено, що для хворих, у яких ІР поєднується з автоімунними ураженнями ЩЗ, МК характеризується збагаченням представників типу *Bacteroidetes* і збідненням родів типу *Firmicutes*, що, очевидно, свідчить про ранні етапи в патогенезі коморбідних ендокринопатій.

На подальших етапах патогенезу у хворих із АІТ та ІР виявлено високу частоту перевищення референтних меж *Parvimonas micra spp.*, що запускаючи патологічні реакції у шлунково-кишковому каналі (ШКК), призводить до хибного запуску в імунній системі продукції автоантитіл і наступного каскаду реакцій, що своєю чергою створюють умови для росту й розмноження *Helicobacter pylori*, яку також фіксували з високою частотою у пацієнтів із хворобою Грейвса.

Уперше визначено, що пацієнти із гіпотиреозом та ІР мають підвищений рівень *Staphylococcus aureus*. Подібні результати отримали й у пацієнтів із предіабетом і ЦД-2. Цей штам є високорезистентним до антибіотикотерапії, важко піддається лікуванню, а пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну зазвичай відносять до групи підвищеного ризику щодо важкості перебігу запальних захворювань. Вважаємо, що у пацієнтів із ЦД-2, предіабетом і гіпотиреозом поява більшої ніж допустима кількість *Staphylococcus*

aureus є маркером зниження захисної імунної відповіді та прогностичною ознакою важкості запальних захворювань.

Практичне значення одержаних результатів. З'ясування патогенетичної закономірності динамічних змін стану і складу МК у хворих на ЦД-2 за умови дисфункції ЩЗ під впливом різних терапевтичних підходів уможливить оптимізувати заходи профілактики та лікування, а також відтермінувати ускладнення, пом'якшити перебіг хвороби й забезпечити сприятливий прогноз.

Здійснення оцінки структурно-функціонального стану МК допоможе вдосконалити діагностику, поглибити й розширити уявлення про патогенез ЦД і поєднаної патології ЩЗ. Визначення й урахування стану МК, а також побічної дії лікарських засобів, що їх застосовують для лікування ЦД-2 і поєднаної дисфункції ЩЗ, дасть змогу обирати оптимальну терапевтичну тактику. Варто розглянути додавання визначення *Actinobacteria* у складі МК до переліку рекомендованих досліджень, зокрема, HbA1c та глюкози крові, у пацієнтів із ЦД-2 та дисфункцією ЩЗ, що допоможе оцінити стан хворого під ширшим кутом зору. Визначення *Clostridium perfringens* у МК потрібно розглянути як ранній маркер дисфункції ЩЗ та прогностичну ознаку хвороби Грейвса.

Результати досліджень упроваджені в навчальний процес кафедри патофізіології та кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, кафедри анатомії, фізіології та патології ВПНЗ «Львівський медичний університет», кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри сімейної медицини загальної практики та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету, а також у клінічну практику лікарів-ендокринологів КНП ЛОР «Львівського обласного клінічного діагностичного центру» філії «Центр ендокринного здоров'я населення», лікарів терапевтичних спеціальностей КНП ЛОР «Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру», КНП «2-ї міської поліклініки міста Львова», КНП «Черкаської міської інфекційної лікарні».

Особистий внесок здобувача. Дисертантка самостійно здійснила інформаційно-патентний пошук, виконала пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, розробила дизайн дослідження, сформувала досліджувані та контрольну групи. Всі дослідження здобувачка виконала особисто або за безпосередньої участі. Авторка самостійно проаналізувала отримані результати, провела належну статистичну обробку та аналіз даних, наукову інтерпретацію та узагальнення результатів, а також сформувала висновки. Проведено розробку комп'ютерної програми для аналізу результатів МК. За результатами досліджень авторкою визначено основні положення наукової новизни дисертаційної роботи, її теоретичне та практичне значення для фундаментальної науки та клінічної медицини. У всіх опублікованих наукових працях, що містять результати дисертаційного дослідження, використано матеріал, який авторка отримала під час виконання роботи. Особливу подяку здобувачка висловлює докторці медичних наук

професорці. Любов Євгенівні Лаповець за наукове консультування при виконанні роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи апробовані й оприлюднені: Diabetfest Vinnytsya (м. Вінниця 14 вересня 2019 року), Науково-практична конференція з міжнародною участю “Стан та перспективи розвитку сімейної медицини в Україні” (м. Київ, 25-26 жовтня 2019 року), Тренінг-програма для лікарів “Мистецтво лікування” (м. Тернопіль, 26 листопада 2019 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2019 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, 3-4 вересня 2020 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2021 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2023 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Практичні аспекти сучасної ендокринології” (м. Львів, жовтень 2023 року), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань” (м. Львів, травень 2024 року), **а також за кордоном:** 56-та і 59-та міжнародні конференції Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD – Австрія, 2020 рік, Німеччина, 2023 рік), III International Scientific and Theoretical Conference “The driving force of science and trends in its development” (2022, UK, Coventry), I International Scientific and Practical Conference “Grundlagen der Modernen Wissenschaftlichen Forschung”, (Zürich, Schweiz, 10 Sept, 2021). Scientific practice: modern and classical research methods [Інтернет]. Boston, USA: European Scientific Platform; 2022, 26th European Congress of Endocrinology. Endocrine Abstracts. Stockholm, Sweden. 2024.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 45 наукових праць, серед них 22 статті у періодичних наукових виданнях, з них 18 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, зокрема 9 – у наукометричних базах Scopus (Q4), 4 – в іноземних наукових виданнях. Також результати висвітлені у 10-ти – матеріалах наукових і практичних конференцій, з’їздів, симпозіумів, зокрема 2 – у наукометричних базах Web of Science (Q1), 13 – у науково-методичних публікаціях, посібниках.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, 11 розділів, останній з яких розділ аналізу й узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури, який налічує 434 найменувань (42 – кирилицею, 392 – латиницею), а також додатків. Основний зміст роботи викладено на 303 сторінках. Робота ілюстрована 18 рисунками і 67 таблицями. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 85 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота ґрунтується на аналізі результатів 111 мешканців Львівської області, серед них 86 хворих віком $40,17 \pm 2,39$ року (34 чоловіки і 62 жінок) та 25 здорових людей (10 чоловіків і 15 жінок) середній вік $35,0 \pm 2,9$ року. Для клінічного вивчення обрали дизайн рандомізованого, контрольованого, відкритого,

паралельного дослідження. Пацієнтів поділили на шість груп залежно від патологій. До першої групи включили хворих із ожирінням та ендемічним зобом з ІМТ ≥ 30 кг/м², рівнем HbA_{1c} до 5,7 % зі збільшенням об'єму ЩЗ за даними ультразвукової діагностики, без порушень гормональної функції, що отримували лікування ліраглутид до 1,8 мг на добу та калію йодид 200 мкг на добу. До другої групи увійшли хворі з предіабетом і ендемічним зобом згідно з отриманими біохімічними показниками, де рівень HbA_{1c} коливався від 5,7 до 6,5 % зі збільшенням об'єму ЩЗ за даними ультразвукової діагностики, без порушень гормональної функції, що отримували лікування метформін до 2000 мг на добу, калію йодид 200 мкг на добу. До третьої групи – залучили хворих на ЦД-2 та ендемічний зоб із рівнем HbA_{1c} від 6,5 до 9 % зі збільшенням об'єму ЩЗ за даними ультразвукової діагностики, без порушень гормональної функції, що отримували лікування метформін до 2000 мг на добу, піоглітазон 30 мг на добу, емпагліфлосин 25 мг на добу, калію йодид 200 мкг на добу. До четвертої групи увійшли хворі з АІТ та ІР з рівнем HbA_{1c}, що не перевищував 5,7 %, індексом НОМА-ІР понад 2,7 ум. од., без порушень гормональної функції ЩЗ при підвищених ТА/ТПО і/або ТА/ТГ, що отримували лікування L-селенометіонін 100 мкг. До п'ятої групи включили хворих із гіпотиреозом та ІР з рівнем HbA_{1c} до 5,7 % і підвищеним індексом НОМА-ІР понад 2,7 ум. од., з рівнем ТТГ $\geq 4,1$ мкМО/мл і рівнями вТ₃ $\leq 2,4$ пг/мл і/або вТ₄ $\leq 0,93$ нг/дл, що вже отримують левотироксин 50 – 150 мкг. До шостої групи увійшли пацієнти з хворобою Грейвса з рівнем ТТГ $\leq 0,4$ мкМО/мл та рівнями вТ₃ $\geq 4,4$ пг/мл; вТ₄ $\geq 1,7$ нг/дл, що вже отримують тирозол 10 – 30 мг на добу; у контрольну групу об'єднали здорових людей без порушень вуглеводного обміну і гормональних відхилень ЩЗ, чи інших важких хвороб.

Для діагностики ЦД-2 використовували “Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу” (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21 грудня 2012 року № 1118), для діагностики первинного гіпотиреозу, ендемічного зоба та хвороби Грейвса користувалися “Стандартами діагностики та лікування ендокринних захворювань”.

Матеріалом для забору служила венозна кров та зразок калу. Глюкозу визначали в сироватці венозної крові. Застосовували гексокіназний метод. Дослідження проводили на аналізаторі Cobas Pro (с 501 модуль) із використанням тест-систем компанії Roche Diagnostics (Швейцарія). Інсулін сироватки крові визначали за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (с 601 модуль), а також тест-системи компанії Roche Diagnostics (Швейцарія). Дослідження HbA_{1c} здійснювали у гемолізаті венозної крові за допомогою імунотурбідиметричного методу, суть якого полягає у формуванні комплексу антиген – антитіло у розчині, на аналізаторі Cobas Pro (с 501 модуль) із використанням тест-систем компанії Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначали рівень гормонів тиреоїдної панелі, а саме – ТТГ, вТ₃, вТ₄, в сироватці хворих на аналізаторі Cobas Pro (с 601 модуль) за допомогою тест-системи компанії Roche Diagnostics (Швейцарія). ТА/рТТГ, ТА/ТГ, ТА/ТПО Cobas Pro (с 601 модуль) визначали за допомогою тест-системи компанії Roche Diagnostics (Швейцарія). Креатинін, сечова кислота – Cobas 6000 (або Pro) з модулем с 501/502 та тест-системами від Roche Diagnostics (Німеччина). Індекси НОМА-ІР, НОМА- β , Саг₀ та КА обчислювали та аналізували з отриманих лабораторних даних. Забір крові для визначення ліпідограми проводили після 14-годинного голодування; з

використанням тест-систем компанії Roche Diagnostics (Швейцарія) за допомогою ферментативно-колориметричного методу визначали вміст ліпідних фракцій на Cobas Pro (с 501 модуль). Для аналізу активності АЛТ та АСТ у сироватці крові – застосовували кінетичний метод на аналізаторі Cobas Pro (с 501 модуль) і тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія) (Інструкція № 03183807500V16.0; № 08443432500V6.0; № 09005811500V3.0; № 07976887500V6.0 Українська, 2019-2023). Метод типування бактеріальних колоній, заснований на піросеквенуванні варіабельних регіонів V1 та V3 гена 16S рРНК. У даній методиці бактеріальна колонія безпосередньо інокулюється в пробірку для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що проводиться із застосуванням двох універсальних праймерів, які фланкують варіабельні ділянки. Один з ПЛР-праймерів у подальшому використовується для піросеквенування. Після виконання секвенування, яке здійснюється за допомогою синтезу нуклеотидного ланцюга з довжиною від 10 до 60 нуклеотидів, проводиться ідентифікація аналогічних послідовностей варіабельних ділянок гена 16S рРНК у загальнодоступних базах даних (Драницина А. С. та ін., 2018).

У нашій роботі за норму брали такі референтні межі досліджуваних показників: для вТЗ – 2,5–4,3 пг/мл та для вТ4 0,93–1,7 нг/дл; ТТГ – 0,27-4,2 мкМО/мл; ТА/ТПО були < 34 МО/мл; для ТА/ТГ були < 115 МО/мл; для ТА/рТТГ були <1,75 МО/л; HbA1c – 4,8-5,9 %; глюкоза натще – 4,11-6,05 ммоль/л; інсулін – 2,6-24,9 мкМО/мл; НОМА-IR < 2,77 ум. од.; НОМА-β = 100 ум. од.; індекс Caro > 0,33 ум. од.; тригліцериди < 2,3 ммоль/л; ЛПВЩ > 1,68 ммоль/л для жінок і > 1,45 ммоль/л для чоловіків; ЛПНЩ < 2,59 ммоль/л; ЛПДНЩ – 0,26-1,00 ммоль/л; ЗХ < 5,2 ммоль/л; КА < 3 ум. од.; АЛТ та АСТ для чоловіків < 41,0 МО/л, для жінок < 31 МО/л (Malla M. A. et al., 2019). Референтні значення для отриманих зразків, що були використані у нашому дослідженні, відображали як колонієутворюючі одиниці (КУО) – показник кількості життєздатних мікроорганізмів в одиниці об'єму в 1 мл рідини (см³). Перелік складників МК, що досліджувався: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Candida spp.*, група “Інші”, та якісного аналізу наявності *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*, а також два індекси *Firmicutes/Bacteroidetes*, *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii*,

Відповідно до вимог законодавства України (Методичні рекомендації щодо принципів укладення договорів при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів у контексті сучасного законодавства України, 2013), пацієнти, що взяли участь у клінічній частині дисертаційної роботи, отримали повну інформацію про дослідження та підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні. Під час проведення досліджень були передбачені заходи стосовно безпеки здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності й морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України. Комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від

25.02.2019 р. та протокол №6 від 24.06.2024 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення “Microsoft Excel” (США) та “STATISTICA” 6.0 (“Statsoft”, США). Нормальність розподілу параметричної змінної у вибірці оцінювали з використанням тесту Шапіро – Вілка. Для порівняння змінних з нормальним розподілом, ми використовували t-тест для залежних змінних, який дозволяє провести порівняння показників до та після лікування або впливу в одній групі при рівній кількості випадків. Для усіх інших випадків, таких як порівняння між групами або при нерівній кількості спостережень, ми використовували t-тест для незалежних змінних. Цей підхід дозволяє отримати надійні результати і забезпечує об’єктивність порівнянь. Для обчислення даних з ненормальним розподілом використовували тест Хі-квадрат Пірсона, u-критерій Манна-Вітні та точний тест Фішера для порівняння незалежних змінних за наявності невеликої кількості досліджуваних зразків. Дані біохімічних показників відображені як середнє значення та стандартна похибка від середнього ($M \pm m$), результати молекулярно-генетичних досліджень представлені як медіана (Me) та її діапазон від першого до останнього квантилю ($Q1-Q3$). Проведено аналіз залежності між вимірюваними показниками, такими як біохімічні показники, гормональні показники і індекси ІР. Для цього розраховували коефіцієнт лінійної кореляції Спірмена (r) та його рівень значущості (p), що відображалось у відповідних таблицях або кореляційних матрицях. Коефіцієнт кореляції оцінювали як вірогідний у випадку коли $p < 0,05$. За допомогою коефіцієнта кореляції r ми можемо одночасно отримати інформацію про напрямок взаємозв’язку (пряма +, обернена -) та його силу зв’язку (від 0 до 1). Якщо $r=0$, вважають, що зв’язок відсутній. Якщо значення r знаходиться в проміжку від 0 до 0,3, це вказує на слабку кореляцію. Значення r в проміжку від 0,3 до 0,7 свідчить про середню силу асоціації, а значення r в проміжку від 0,7 до 1,0 означає сильний зв’язок. Метод Пірсона використовується для вимірювання точності кореляції. (Stroup D, Secic M, Lang T, 2022).

Результати досліджень та їх обговорення. Для оцінки структурно-функціонального стану МК, за допомогою мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу отримали таких тридцять два показники МК що зображені на рис. 1.

Підбір пацієнтів по групах підкорявся чіткій логіці. У перших трьох групах віддзеркалювався патогенез ЦД-2, починаючи з ожиріння через предіабет до ЦД-2. Від третьої до шостої групи простежували патогенетичний перебіг аутоімунного захворювання ЩЗ від АІТ, через гіпотиреоз до хвороби Грейвса. Оскільки на заході України спостерігається йодний дефіцит із розвитком ендемічного зоба, до перших трьох груп включили пацієнтів із ендемічним зобом, як частою коморбідністю. Водночас пацієнти четвертої та п’ятої групи мали ІР, як спільне тло з першими двома групами пацієнтів. Група пацієнтів із хворобою Грейвса мала демонструвати протилежну картину до всіх попередніх груп, оскільки це були пацієнти, що прогресивно втрачали масу тіла, не мали ІР та будь-яких порушень вуглеводного обміну. Отже, стосовно порушення вуглеводного обміну, для зручності вивчення й аналізу МК, групи розташували в такому порядку: у першій групі фігурували ожиріння та ендемічний зоб, у другій – предіабет із ендемічним зобом, у третій – ЦД-2 на тлі ендемічного зоба, а щодо тиреоїдології, до четвертої групи залучили пацієнтів із АІТ та ІР, до п’ятої – хворих на гіпотиреоз із наявною ІР, а до шостої – пацієнтів із хворобою

Грейвса. Для порівняння із хворими створили контрольну групу куди ввійшли здорові особи, що не висловлювали скарг, а їхні лабораторні показники не виходили за межі референтних значень.

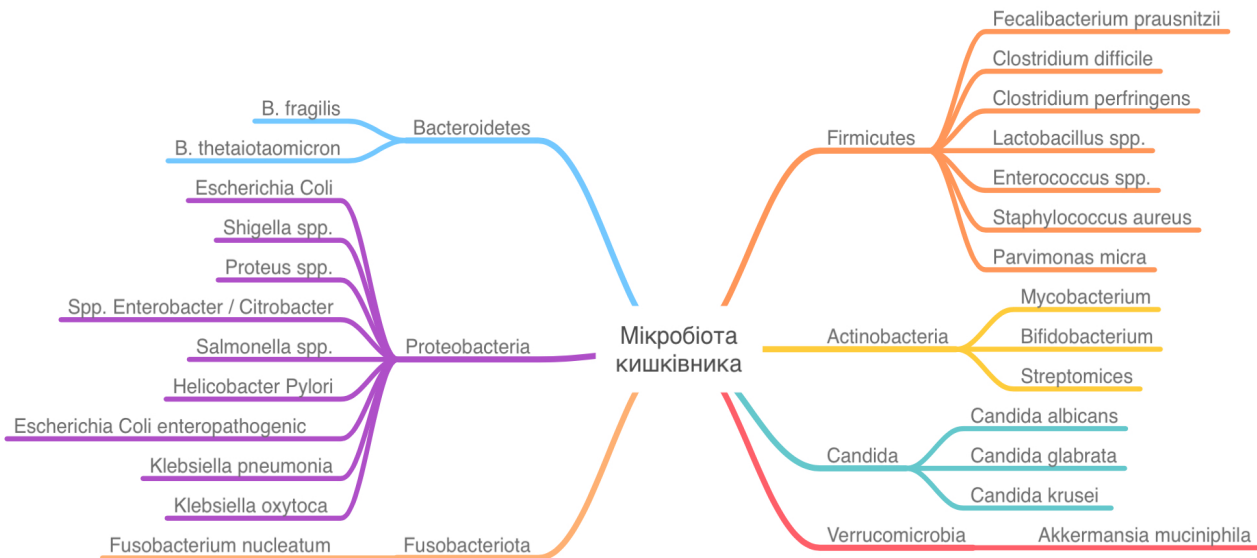


Рис. 1. Схема обстеженої нами МК, погрупованої за типами із зазначенням родів і видів

Насамперед провели порівняльний аналіз між усіма пацієнтами загалом і контрольною групою. В результаті проведеного комплексного дослідження вперше з'ясовано, що у здорових людей відібраних для контрольної групи, після проведення мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу виявлено численні відмінності від референтних норм у МК. Це стало певною несподіванкою, оскільки до контрольної групи відібрали здорових людей, що не мали обтяжливого анамнезу, клінічних скарг і відхилень у показниках біохімічних та гормональних обстежень. А тому передбачалося, що 32 параметри досліджуваної МК також не матимуть відхилень. Натомість з'ясувалося, що у кожної так би мовити здорової особи, що за згаданими вище критеріями, потрапила до контрольної групи, від 30 до 50 % показників МК виходили за межі референтних значень. Отримані результати підтверджуються спостереженнями вчених, що підважили термін “здоровий мікробіом кишківника”, оскільки МК надзвичайно чутлива та дуже мінлива структура, хоча й має певні сталі параметри (Meijnikman A. S. et al., 2017). Водночас слід зазначити, що як перші, так і другі складники МК (більш мінливі та переважно стійкі) потребують подальшого вивчення й уточнення, бо достеменно не відомі.

Наступний етап передбачав порівняння отриманих результатів кожної групи з контрольною групою. Порівняння результатів, отриманих від пацієнтів першої групи з ожирінням та ендемічним зобом, та МК людей із контрольної групи засвідчують певні особливості. Зокрема, зафіксовано одночасне зростання кількості бактерій типу *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, що відповідно не віддзеркалювалося на співвідношенні *Firmicutes* / *Bacteroidetes*.

У пацієнтів першої групи виявлено також високу частоту появи надмірної кількості *Parvimonas micra*. Найчастіше цей вид фігурує у стоматологічній практиці, оскільки асоціюється із пародонтитом і вважається його маркером. Водночас за останні роки з'явилися повідомлення про зв'язок цієї бактерії з колоректальною аденокарциномою (Conde-Pérez K. et al., 2023). Оскільки широкий перелік онкологічних захворювань асоціюють із наявністю ожиріння, особливо серед жінок, припускаємо, що *Parvimonas micra* може виявитися маркером небезпеки чи ризику розвитку онкопроцесу в пацієнтів із ожирінням.

Порівняння пацієнтів першої групи з ожирінням і ендемічним зобом із контрольною групою засвідчило такі зміни: вірогідно вищі рівні інсуліну ($9,77 \pm 1,14$ до $14,49 \pm 1,68$ мМО/л, $p=0,032$), відповідне зростання індексу НОМА-IR ($2,32 \pm 0,26$ до $3,38 \pm 0,43$ ум.од., $p=0,049$), який вказує на зростання ІР, а також індексу НОМА- β ($111,79 \pm 15,94$ до $178,74 \pm 24,43$ ум.од., $p=0,034$), що підтверджує гіперінсулінемію за рахунок посиленої відповіді β -клітин на стимуляцію глюкозою. Вміст АЛТ збільшувався від $17,11 \pm 3,75$ до $27,46 \pm 3,17$ МО/л ($p=0,050$), вказуючи на печінкову ІР, що характерна для людей з ожирінням. Зокрема, дієта з високим вмістом жирів, згідно з експериментальними дослідженнями, провокує надмірний ріст певних кишкових бактерій, дефіциту холіну, вироблення етанолу та порушення щільного з'єднання кишківника, що зрештою призводить до вторгнення мікробних продуктів, таких як ліпополісахариди, триметиламін та етанол, у печінку (Schnabl V., Brenner D.A., 2014). Отже, дисбактеріоз кишкового мікробіома, спричинений дієтою з високим вмістом жирів, вважається важливим аспектом наростання важкості НАЖХП.

Зростання сечової кислоти ($244,12 \pm 18,20$ до $315,98 \pm 24,04$ мкмоль/л, $p < 0,05$) вказувало на порушення пуринового обміну (може спровокувати подагру), що зазвичай супроводжує ІР, метаболічний синдром. Водночас гіперурикемія може сигналізувати про небезпеку розвитку гіпертонічної хвороби, сечокам'яної хвороби (через збільшення вмісту уратів у сечі), ниркової недостатності тощо – ускладнень, що характерні для людей із ожирінням і метаболічним синдромом. У пацієнтів цієї групи спостерігали тенденцію до вірогідного зростання ЛПНЩ ($2,46 \pm 0,30$ до $3,36 \pm 0,31$ ммоль/л, $p=0,052$), що може бути передвісником атеросклерозу, який прискорено розвивається на тлі порушень вуглеводного обміну та ІР. Ці спостереження підтвердилися і визначенням індексу Caro ($0,63 \pm 0,09$ до $0,42 \pm 0,05$ ум. од., $p=0,073$). Виявлення тенденції до його зниження декларує поступове зростання рівня інсуліну (навіть якщо він перебуває в межах референтних значень) на тлі нормального вмісту глюкози, засвідчуючи перші ознаки переходу ожиріння з ІР до предіабету.

Аналіз узагальнених показників МК пацієнтів другої групи із предіабетом і ендемічним зобом висвітлив характерні особливості. Серед типу *Firmicutes* у 21,43 % хворих виявлено види *Enterococcus spp.*, ($p=0,09$) тоді як у контрольній групі їхній вміст становив лише 4,0 %. Один із видів роду *Enterococcus*, а саме штам *Enterococcus faecalis*, згідно з даними літератури, підвищує активність інгібітора ангіотензин перетворюючого ферменту і характеризується антигіперглікемічним і протиінсулінорезистентним ефектами в експериментальному дослідженні на щурах із загальним позитивним впливом на стан метаболічного синдрому (Li S. et al., 2019).

Вважаємо, що поява у пацієнтів із предіабетом та ендемічним зобом збільшеної кількості видів *Enterococcus spp.* може свідчити на користь компенсаторного явища

щодо відновлення гомеостазу в організмі господаря. Частота появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* у хворих другої групи була вищою, ніж у контрольній групі, вірогідно зростаючи від 12,0 до 35,71 % ($p=0,05$). Водночас у МК пацієнтів другої групи не зафіксовано двох бактеріальних видів (*Shigella spp.*, *Fusobacterium nucleatum*), які виявлено у контрольній групі.

Щодо біохімічних та імуноферментних показників з'ясовано, що пацієнти другої групи з предіабетом і ендемічним зобом порівняно з контрольною групою, мали вищі рівні НbA1c ($5,19\pm 0,10$ до $5,68\pm 0,15$ %, $p=0,014$) та інсуліну ($9,77\pm 1,14$ до $16,85\pm 1,77$ мМО/л, $p=0,003$), індексу НОМА-IR ($2,32\pm 0,26$ до $3,38\pm 0,43$ ум.од., $p=0,002$) та індексу НОМА- β ($111,79\pm 15,94$ до $170,94\pm 21,97$ ум.од., $p=0,042$). Отже, підтверджено, що пацієнти з предіабетом мають периферійну нечутливість до інсуліну з одночасною гіперінсулінемією, що є підґрунтям до наступного розвитку ЦД-2. Як і в попередній групі, зафіксовано зростання АЛТ з рівня $17,11\pm 3,75$ МО/л до $34,60\pm 4,34$ МО/л ($p=0,006$), засвідчило печінкову ІР, як складник загальної ІР. Вірогідно вище значення сечової кислоти порівняно з контролем ($337,82\pm 23,97$ мкмоль/л до рівня $244,12\pm 18,20$ мкмоль/л, $p=0,005$) також не виходило за межі патогенетичної картини розвитку ЦД-2, ураження нирок, порушення пуринового обміну, ІР. Щодо порушень ліпідограми, крім високого вмісту тригліцеридів у крові пацієнтів з предіабетом та ендемічним зобом що була вірогідно вищою та досягала значень $1,78\pm 0,31$ ммоль/л ($p=0,042$) ніж в контрольній групі ($0,97\pm 0,20$ ммоль/л), спостерігали також тенденцію до вірогідної відмінності за даними КА від $2,30\pm 0,34$ до $3,36\pm 0,45$ ум. од. ($p=0,075$). Поєднання усіх перелічених вище змін за даними НbA1c, інсуліну, тригліцеридів, КА, сечової кислоти, АЛТ, індексів НОМА-IR і НОМА- β – характерні ознаки предіабету, а тому вивчення взаємозв'язку цих показників з МК відкрило нові можливості.

Ми з'ясували, що на тлі згаданих вище змін біохімічного й імуноферментного аналізу з'являється більша кількість *Staphylococcus aureus*, *Parvimonas micra*, *Enterococcus spp.* Оскільки такі ознаки спостерігали й у пацієнтів із ожирінням та ендемічним зобом першої групи, вважаємо, що зазначені вище бактерії є патогенетичними маркерами збільшення маси з усіма наслідковими проявами у вигляді ІР, дисліпідемії, зростання НbA1c. Ще однією новою знахідкою стало виявлення підвищеної кількості *Enterococcus spp.* у пацієнтів із предіабетом і ендемічним зобом, що, як вважаємо, може служити сигналом для додаткового обстеження щодо інфекцій сечовивідних шляхів. Загальновідомо, що пацієнти з порушенням вуглеводного обміну, а найбільше з переддіабетом і ЦД-2 часто хворіють на хронічний пієлонефрит.

Подальше порівняння хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом (третя група) із контрольною групою після ретельного аналізу з використанням спеціальних статистичних методів виявило низку характерних ознак.

Насамперед це стосувалося зростання частоти появи типу *Proteobacteria* з тенденцією до вірогідності у 15,38 % хворих ($p=0,09$), родів типу *Firmicutes*, що належать до умовно-патогенних бактерій, щодо вмісту *Staphylococcus aureus* до 15,38 % ($p=0,09$), а також вірогідних змін за даними *Enterococcus spp.* до 30,77 % ($p=0,02$) й *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* до 38,46 % ($p=0,03$). Перелічені особливості збігалися з відповідними біохімічними та імуноферментними дослідженнями крові хворих з ЦД-2 та ендемічним зобом. Зафіксовано підвищені вірогідні рівні глюкози у порівнянні з контрольною групою – $7,77\pm 0,72$ ммоль/л ($p=0,010$), інсуліну – $17,62\pm 1,23$

мМО/л ($p=0,000$), HbA1c – $7,67\pm 0,73$ % ($p=0,010$), індексу НОМА-IR – $6,06\pm 0,76$ ($p=0,001$) без змін індексу НОМА- β , що свідчив за послаблення гормонопродукувальної функції β -клітин.

На початках ЦД-2 зазвичай спостерігаємо гіперінсулінемію з IP, а далі картина патогенезу зсувається в бік гіперглікемії з нормо- або гіпоінсулінемією. Оскільки пацієнти мали ендемічний зоб, рівні ТТГ, не виходячи за межі референтних норм ($2,72\pm 0,42$ мМО/л), виявляли тенденцію до вірогідної відмінності ($p=0,072$) у порівняно з контрольною групою ($1,71\pm 0,19$ мМО/л). Тенденцію до вірогідних змін зафіксували й за даними АЛТ (від $17,11\pm 3,75$ до $25,83\pm 2,27$ МО/л, $p=0,068$), що як і в другій групі зростає, вказуючи на печінкову IP.

Наступні три групи, як згадували вище, включали пацієнтів, де провідною ознакою було захворювання ШЗ. Отже, у четвертій групі хворих із АІТ та IP порівняно з контролем зафіксовано вірогідну відмінність між медіанами *Escherichia coli*, оскільки у хворих кількість КУО була суттєво вища – $8,00\times 10^7$ (нижній кuartиль $4,75\times 10^7$, а верхній $3,00\times 10^9$; $p=0,05$), ніж у контрольній групі, де медіана була на рівні $4,00\times 10^6$, а її діапазон між нижнім і верхнім кuartілями становив розмах від $9,00\times 10^5$ до $1,00\times 10^7$. Згідно з науковими джерелами, зростання *Escherichia coli* асоціюють із нейродегенеративними захворюваннями (Cani P.D. et al., 2007). Проте слід згадати, що йодна недостатність пов'язана з важкими ураженнями нервової системи аж до вродженого кретинізму. Отже, на нашу думку, ця бактерія причетна до певного роду нейропатологій, оскільки за даними літератури, *Escherichia coli* виділяє шигатоксин, який попри пошкодження нирок, через послаблення гемато-енцефалічного бар'єра здатний уражати ЦНС з характерними гіпоксично-ішемічними змінами аж до паралічу й смерті (Pinto A. et al., 2023).

Ще однією новою ознакою, згідно з нашим дослідженням, була вірогідна відмінність за даними облігатного представника МК, а саме, *Bacteroides thetaiotaomicron*. Його медіана становила $5,50\times 10^7$ ($4,53\times 10^6$ – $2,00\times 10^9$), що досягало вірогідно вищого рівня ($p=0,05$), ніж у контрольній групі – $1,00\times 10^5$ ($1,00\times 10^5$ – $9,00\times 10^7$). Ця бактеріальна культура також вказує на порушення мозкової діяльності за результатами експериментальних досліджень (Abraham D. et al., 2019). Тому ми розцінюємо наростання *Escherichia coli* та *Bacteroides thetaiotaomicron* у досліджуваних нами хворих як ранні патогенетичні ознаки й ланки на етапах подальших ускладнень АІТ.

Четверта група хворих виявилася багатою і на низку інших нових спостережень. Серед представників типу *Proteobacteria*, як і в першій групі, виявлено зростання частоти появи *Klebsiella oxytoca* у $15,38$ % хворих ($p=0,09$), а також підвищення *Parvimonas micra* у $15,38$ % з тенденцією до вірогідної різниці ($p=0,09$). Як уже згадувалося, у дослідженні К. Conde-Pérez із колегами виявили *Parvimonas micra* у складі пухлини колоректального раку (Conde-Pérez K. et al., 2023), а одна з теорій щодо виникнення певних видів онкологічних процесів базується власне на ідеї автоімунного ушкодження. Крім цього, відомо, що вразі порушення вуглеводного обміну, зокрема при ЦД, онкопатологія виникає значно частіше. А тому зростання такого маркера як *Parvimonas micra* у хворих із АІТ та IP не випадкове. Особливо виразною (у 7 разів більше порівняно з контролем від 4 до $30,77$ % з високим рівнем вірогідності, $p=0,02$) була частота появи *H.pylori*. Найвірогіднішим поясненням цієї особливості, згідно з

джерелами літератури (Amieva M. R., El-Omar E. M., 2008), вважаємо причетність цієї бактерії до порушень імунної відповіді, що узгоджується з отриманими результатами. Отже, виявлена в нашій роботі висока частота появи *Parvimonas micra* та *H. pylori* має відношення до автоімунного процесу, які слід розглянути як маркери АІТ.

Біохімічні та імуноферментні лабораторні дослідження у хворих четвертої групи порівняно з контролем виявили вірогідно підвищені титри антитіл до тиреопероксидази ($13,28 \pm 1,85$ до $167,22 \pm 60,28$ МО/мл, $p=0,027$) і тиреоглобуліну (від $29,03 \pm 17,02$ до $172,83 \pm 39,72$ МО/мл, $p=0,005$), підтверджуючи діагноз АІТ. А оскільки фіксували вірогідне підвищення ($p=0,031$) індексу НОМА- β до значень $217,82 \pm 41,39$ ум.од. порівняно з контролем ($111,79 \pm 15,94$ ум.од.), а також тенденцію до вірогідної відмінності за даними інсуліну ($9,77 \pm 1,14$ до $14,89 \pm 2,34$ мМО/л, $p=0,068$), очевидно, що пацієнти страждали на ІР.

Частота появи *Enterococcus spp.* у хворих четвертої групи (зростання до 23,08 % з тенденцією до вірогідності порівняно з 4,0 % у контрольній групі, $p=0,07$) також вказує на певну закономірність. Згідно з нашим аналізом та даними літератури, види роду *Enterococcus spp.* можуть мати різну спрямованість. *Enterococcus faecalis* підвищує активність інгібітора аденозинперетворюючого ферменту і характеризується антигіперглікемічним і протиінсулінорезистентним ефектами; інші види можуть виступати патогенетичними маркерами збільшення маси з усіма наслідковими проявами у вигляді ІР, дисліпідемії, зростання HbA_{1c}, або вказувати на небезпеку приєднання інфекції сечовивідних шляхів. Це вимагає продовження досліджень для диференціальної діагностики цієї групи бактерій, що як показує наша робота, мають важливе значення.

Під час порівняння даних хворих п'ятої групи з гіпотиреозом та ІР із контролем виявили низку характерних ознак. У 20,00 % хворих з вірогідною відмінністю ($p=0,04$) зростає частота появи виду *Klebsiella oxytoca* роду *Proteobacteria*. Подібну особливість зафіксовано у четвертій групі дослідження, пацієнти якої страждали на АІТ з низькою чутливістю до інсуліну. Припускаємо, що зниження здатності імунної системи протистояти розростанню цієї бактерії пов'язане з характерним для гіпотиреозу зниженням усіх метаболічних процесів. Підвищену частоту появи до 26,67 % випадків ($p=0,04$) демонстрували *Enterococcus spp.* тоді як у здорових людей частота виявлення не перевищувала 4,0 %, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* також зростав до частоти появи 33,33 % ($p=0,07$), що більш ніж у двічі частіше порівняно з контрольною групою (12,00 %). *Enterobacter cloacae*, яку пов'язують із ожирінням, асоціювалася з такими проявами як збільшення маси, порушення толерантності до глюкози, зменшення вмісту адипонектину, зростання ліпополісахариду (Fei N, Zhao L., 2012). Ці дані цілком узгоджуються з особливостями патогенетичного розвитку гіпотиреозу, коли внаслідок зниження рівня гормонів ЩЗ сповільнюються процеси обміну, зокрема, калоригенез, синтез і катаболізм білків, жирів, вуглеводів, порушується ліпідний профіль, з'являється порушення глюкози натще, ІР, знижується рівень адипонектину, тощо.

У п'ятій групі хворих із гіпотиреозом уперше зафіксовано зростання частоти появи до 26,67 % за даними *Klebsiella pneumonia* ($p=0,08$) порівняно з 8,0 % для контролю. У джерелах літератури подибуємо причетність цієї бактерії до гнійних уражень, зокрема до гострого тиреоїдиту (Li CC, Wang CH, Tsan KW. 2022). Поява такої бактерії в МК вказує на серйозну небезпеку для пацієнта, зокрема, на ризик розвитку

важкої бактеріальної інфекції за умови послаблення захисних систем у вигляді хемотаксису, фагоцитозу, низького рівня тиреоїдних гормонів.

Як і очікувалося, у хворих п'ятої групи з гіпотиреозом та ІР виявлено зростання ТТГ від $1,82 \pm 0,18$ до $12,74 \pm 5,42$ мМО/л ($p=0,048$), зниження вТ4 від $1,23 \pm 0,06$ до $1,06 \pm 0,05$ нг/дл ($p=0,050$), підвищення титрів антитіл, таких як ТА/ТГ від $29,03 \pm 17,02$ до $112,75 \pm 29,34$ МО/мл ($p=0,017$), а також ТА/ТПО від $13,28 \pm 1,85$ до $322,86 \pm 80,15$ МО/мл ($p=0,001$). Тенденцію до вірогідної відмінності щодо зниження зафіксовано для вТ3 від $3,32 \pm 0,26$ до $2,70 \pm 0,19$ пг/мл ($p=0,064$). У хворих також підтвердили виразну ІР, гіперінсулінемію, поступове виснаження інсулярного апарату за даними індексу НОМА-ІР, що змінився від рівня $2,32 \pm 0,26$ до $4,82 \pm 0,62$ ум. од. ($p=0,001$), індексу НОМА- β , від значень $111,79 \pm 15,94$ до $167,24 \pm 15,22$ ум. од. ($p=0,018$), індексу Саго від $0,63 \pm 0,09$ до $0,36 \pm 0,04$ ум. од. ($p=0,024$), інсуліну від $9,77 \pm 1,14$ до $18,42 \pm 2,01$ мМО/л ($p=0,001$). У цій, як і в попередніх групах виявлено зростання АЛТ, що вказує на печінкову ІР від $17,11 \pm 3,75$ до $32,27 \pm 2,58$ МО/л ($p=0,004$). Проте у хворих цієї групи зафіксували додаткове зростання АСТ (від $18,94 \pm 3,52$ до $29,44 \pm 2,65$ МО/л, $p=0,027$) поряд із АЛТ, що вказує на розвиток метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Тенденція до вірогідної відмінності за даними сечової кислоти (від $244,12 \pm 18,20$ до $289,35 \pm 13,03$ мкмоль/л, $p=0,056$), як і в попередніх групах, свідчить про порушення пуринового обміну, ІР.

Пацієнти шостої групи, що страждали на хворобу Грейвса, мали відмінні й декілька спільних ознак. Уперше виявлено тенденцію до вірогідних змін щодо співвідношення *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, що змінилося від значень Ме 0,96 із міжквартильним діапазоном (0,34–1,37) до Ме 0,57 і міжквартильного діапазону (0,39–0,63) з $p=0,07$. В одному з досліджень МК при хворобі Грейвса теж фіксували зниження *Firmicutes* і зростання *Bacteroidetes*, а після лікування спостерігали протилежну тенденцію – *Firmicutes* зростали, а *Bacteroidetes* зменшувалися (Jeong S. et al., 2024). Отже, ми не лише підтвердили дані літератури щодо провідних типів МК, й уперше виявили зміну співвідношення між ними.

Як нову особливість виявлено тенденцію до вірогідної відмінності за даними *Clostridium perfringens* від 4 до 22,22 % порівняно з контрольною групою ($p=0,09$). Згідно з науковими даними, *Clostridium perfringens* здатна виділяти особливий ентеротоксин, що забезпечує специфічне націлювання на рецептори, які експресуються на поверхні ракових клітин і призводять до їхньої загибелі (Piontek A. et al., 2020). Не маючи інших даних, обережно припускаємо, що зростання *Clostridium perfringens* оберігає тканину ЩЗ від клітинного ушкодження в умовах порушень її структури та функції.

Щодо подібностей, як і у всіх попередніх групах, крім першої, у шостій групі порівняно з контролем зростала частота появи видів *Enterococcus spp.* від значень 4 % у контрольній групі до 45,45 % ($p=0,00$). Оскільки зростання *Enterococcus spp.* занотовано у другій групі хворих із предіабетом і ендемічним зобом, у третій групі хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом, у четвертій групі хворих на АІТ з ІР, у п'ятій групі хворих на гіпотиреоз та ІР, а також у шостій групі з хворобою Грейвса, це може вказувати за зв'язок бактерії із захворюваннями ЩЗ незалежно від функції (евтиреоз, гіпотиреоз чи гіпертиреоз). При цьому не відкидаємо й можливі впливи, згадані вище, зокрема, щодо транслокації цих бактерій і появи інфекцій сечовивідних шляхів, що справді часто фіксують у ослаблених хворих із автоімунними захворюваннями чи за умов порушення

вуглеводного обміну. Збільшення частоти появи *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* від значень контролю на рівні 12 % до 45,45 % ($p=0,02$) у пацієнтів із хворобою Грейвса, як вважаємо, вказує на те, що призначення антитиреоїдних лікарських засобів, подібно до деяких антибіотиків, збільшує кількість умовно-патогенної мікрофлори. Необхідні подальші клінічні дослідження для з'ясування причини збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів у МК пацієнтів з хворобою Грейвса на тлі лікування тирозолом. Наше припущення підтверджується вірогідним підвищенням *Candida krusei* від значення для контрольної групи 8,0 % до 45,45 % ($p=0,01$), а вірогідна відмінність між частотою виявлення в контрольній групі 4,0 % до 27,27 % для хворих шостої групи за даними *H.pylori* ($p=0,04$) про дисрегуляцію імунної системи. Адже подібне потужне зростання *H.pylori* спостерігали у хворих з АІТ у четвертій групі.

Дані біохімічних і імуноферментних аналізів підтверджували діагноз хвороби Грейвса. Усі показники тиреоїдної панелі мали вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою щодо зменшення вмісту ТТГ від $1,82 \pm 0,18$ до $0,004 \pm 0,000$ мМО/л ($p=0,000$), підвищення рівнів вТ4 від $1,23 \pm 0,06$ до $2,50 \pm 0,09$ нг/дл ($p=0,000$), вТ3 від $3,32 \pm 0,26$ до $6,34 \pm 0,32$ пг/мл ($p=0,000$), а також зростання концентрації ТА/рТТГ від $0,61 \pm 0,18$ до $9,85 \pm 1,35$ МО/л ($p=0,005$), високі ТА/ТГ від $29,03 \pm 17,02$ до $270,67 \pm 66,46$ МО/мл ($p=0,039$), і до ТА/ТПО – від $13,28 \pm 1,85$ до $81,37 \pm 24,91$ МО/л ($p=0,041$).

Після порівняльного аналізу усіх хворих і кожної групи зокрема з контролем, маємо змогу порівняти їх між собою для з'ясування міжгрупових особливостей. На рис. 2 відображено компоненти, що були взяті до уваги при аналізі ентеротипу МК.

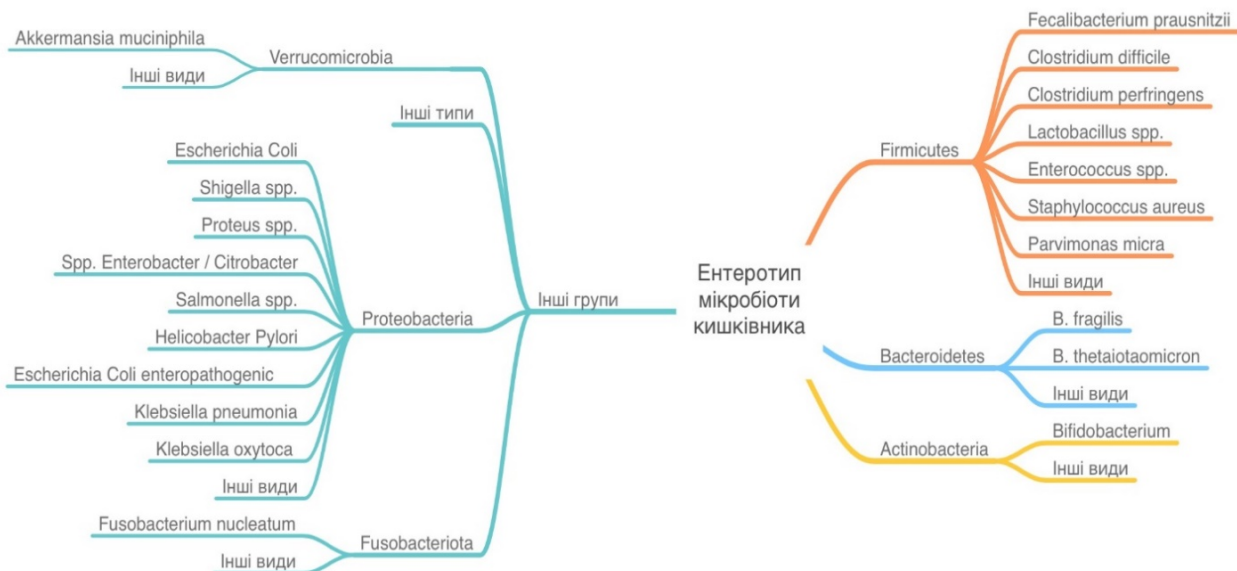


Рис. 2. Карта МК при аналізі ентеротипу

Для вивчення по групах основних типів МК, що окреслювали певний ентеротип, застосували відсотковий аналіз, де загальну бактеріальну масу взяли за 100 %, а для кожного з типів визначали відповідну до нього відсоткову частку (%). Водночас, співвідношення *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, що обчислювали для кожного пацієнта, також залучили до аналізу відмінностей між групами. Завдяки наведеному способу

оцінювання, отримали змогу порівняти результати нашого дослідження з даними наукової літератури. Слід звернути увагу, що до групи “Інші” включено типи, роди й види бактерій, які не належали до згаданих уже типів, бо саме так це подавалося на бланку аналізу на МК. На рисунку вони зображені під назвою “Інші групи”.

Порівнюючи досліджувані групи хворих із використанням значення p , виявили низку вірогідних відмінностей, що відображено в таблиці 1.

Таблиця 1.

Значення ступеня відмінності основних показників МК між досліджуваними групами

Порівняння однієї групи / з іншою, № / №	Загальна бактеріальна маса, p	<i>Firmicutes</i> , p	<i>Bacteroidetes</i> , p	<i>Actinobacteria</i> , p	Інші, p
1 / 2	0,162	0,012*	0,027*	0,269	0,328
1 / 3	0,568	0,028*	0,129	0,879	0,304
1 / 4	0,114	0,173	0,131	0,284	0,459
1 / 5	0,542	0,044*	0,039*	0,131	0,865
1 / 6	0,659	0,015*	0,011*	0,153	0,399
2 / 3	0,295	0,821	0,657	0,585	0,896
2 / 4	0,894	0,293	0,501	0,937	0,139
2 / 5	0,087#	0,443	0,753	0,479	0,369
2 / 6	0,298	0,740	0,373	0,589	0,125
3 / 4	0,220	0,419	0,880	0,604	0,145
3 / 5	0,232	0,627	0,831	0,437	0,340
3 / 6	0,956	0,592	0,253	0,463	0,129
4 / 5	0,059#	0,666	0,669	0,401	0,327
4 / 6	0,228	0,195	0,161	0,514	0,852
5 / 6	0,395	0,290	0,238	0,863	0,300

Примітки:

* – вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$);

– тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати відображають найбільшу кількість вірогідних відмінностей при порівнянні основних типів МК у групі із ожирінням і ендемічним зобом за показниками *Firmicutes*, *Bacteroidetes*. При порівнянні значень із пацієнтами з предіабетом та ендемічним зобом (друга група) виявлено, що у них вищі значення *Firmicutes* та нижчі *Bacteroidetes*. З'ясовано також, що у хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом (третья група) *Firmicutes* були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів із ожирінням та ендемічним зобом. Важливо, що у хворих із гіпотиреозом та ІР, а також у хворих на хворобу Грейвса також нижчі рівні *Firmicutes* і вищі рівні *Bacteroidetes* ніж у пацієнтів першої групи.

Отримані результати підштовхують до висновку що серед основних типів бактерій МК у хворих із аутоімунними процесами та ІР переважають *Bacteroidetes* і знижуються рівні *Firmicutes*.

Для розуміння які саме бактеріальні роди та види здатні виявити зв'язок із досліджуваними нами ендокринопатіями обрали види таких родів бактерій: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*. На рис. 3 схематично зображено перелік типів, родів і видів, до яких вони належать.

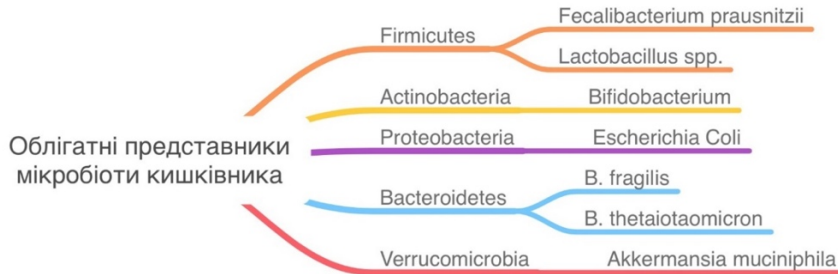


Рис. 3. Перелік родів і видів із вказівкою їхньої приналежності до типів при аналізі облігатних представників МК.

Порівнюючи групи з використанням значення p , виявили скупий ряд вірогідних відмінностей, що відображені в таблиці 2.

Таблиця 2

Значення ступеня відмінності облігатних представників МК між досліджуваними групами

Порівняння однієї групи / з іншою, № / №	<i>Bifidobacterium spp.</i> , p	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , p
1 / 2	0,363	0,284
1 / 3	0,462	0,856
1 / 4	0,141	0,485
1 / 5	0,371	0,470
1 / 6	0,943	0,371
2 / 3	0,322	0,251
2 / 4	0,507	0,384
2 / 5	0,532	0,197
2 / 6	0,358	0,182
3 / 4	0,024*	0,234
3 / 5	0,226	0,353
3 / 6	0,541	0,221
4 / 5	0,942	0,043*
4 / 6	0,131	0,027*

Порівняння однієї групи/до іншої, №/№	<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>p</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>p</i>
5 / 6	0,350	0,527

Примітки:

* – вірогідна різниця між середніми значеннями ($p < 0,05$).

– тенденція до вірогідної різниці між середніми значеннями ($0,05 < p < 0,1$).

Отримані результати вказують на вірогідну різницю у значеннях *Bifidobacterium spp.* між групами хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом (третя група) та пацієнтами з четвертої групи (АІТ й ІР) з переважанням цієї бактерії саме у хворих із АІТ. Оскільки *Bifidobacterium spp.* належить до маркерів здоров'я, можемо дійти висновку, що у хворих на ЦД-2 з ендемічним зобом зниження цієї бактерії здатне призводити до наростання важкості й появи численних ускладнень і може виступати маркером ризиків їхньої появи.

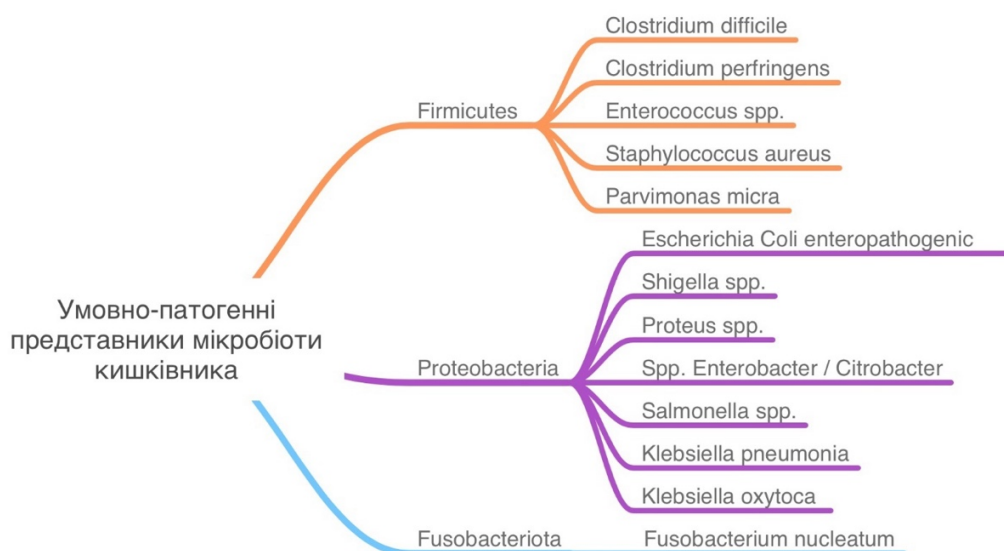


Рис. 4. Перелік класів та їхня приналежність до типів при аналізі умовно-патогенних представників МК.

На рис. 4 схематично зображено перелік умовно-патогенних штамів і типи бактерій, до яких вони належать, що були нами проаналізовані для оцінки структурно-функціонального стану кишківника.

Порівняння умовно-патогенних бактерій у обстежуваних групах проводили за принципом частоти перевищення референтних меж і виявили низку важливих особливостей. У кожного четвертого обстеженого нами пацієнта з ожирінням виявлено збільшену кількість *Parvimonas micra*. Як відомо, це грампозитивний анаеробний кок. У одному з досліджень 2024 року D. Kiramira та співавтори вказують, що *Parvimonas micra* часто виділяють із зубного нальоту у хворих із хронічним пародонтитом. А в іншому,

вітчизняному дослідженні простежується зв'язок між ожирінням і пародонтитом. Констатовано, що у хворих із ожирінням і дисбалансом вуглеводного обміну частіше трапляються хронічні генералізовані пародонтити, спровоковані гіперглікемією та гіперінсулінемією. Ці процеси посилюють продукцію прозапальних цитокінів і призводять до наростання важкості захворювань пародонта (Майбородіна Д., 2022). Можемо припустити що *Parvimonas micra* у хворих із ожирінням треба розглядати як прогностичний маркер вагоміших порушень вуглеводного обміну та появи пародонтитів у майбутньому, не випускаючи з уваги онкологічні ризики.

У літературі вкрай мало описано якості та здатність *Bacteroides thetaiotaomicron* впливати на організм господаря, проте подибуємо окремі вказівки про погіршення когнітивних властивостей у мишей із надмірною кількістю цих бактерії. Отримані нами дані порівняння медіани між особами контрольної групи та досліджуваної групи дають змогу віднести підвищення рівнів цієї бактерії до ранніх проявів порушень неврологічного статусу у хворих на ЦД-2 з дисфункцією ЦЗ. Попри це, з'ясувалося, що *Bacteroides thetaiotaomicron* має більше глікозилгідролаз, ніж будь-який секвенований прокариот, а тому здатний ефективніше утилізувати полісахариди, адже розщеплює більшість глікозидних зв'язків, які трапляються у природі. Концентрація бактерії збільшується тоді, коли є потреба розщепляти полісахариди рослинного походження (Wexler НМ., 2007).

Отримані нами результати відображають особливості харчової поведінки і традицій, характерних для регіону, та переважання у дієті великої кількості крохмалистих продуктів. Оскільки пацієнти, включені у наше дослідження, мали переважно порушення вуглеводного обміну, що найчастіше виникало внаслідок аліментарного збільшення маси, можемо припустити що в їхній дієті, незважаючи на рекомендації дотримуватись правил здорового харчування, все ж переважала надмірна кількість крохмалистих продуктів порівняно з контролем.

Особливістю цього дослідження було й те, що при порівнянні груп між собою у обстежених нами групах найчастіше траплялася лише *Candida krusei* а найбільше – у шостій групі. Можемо припустити, що антитіла до рецептора ТТГ, які патогномонічні для хвороби Грейвса, якоюсь мірою пов'язані з *Candida krusei*. Тиреотоксичні захворювання характеризуються схудненням і появою частих проносів, що є наслідком гіперпродукції тиреоїдних гормонів. Отже вважаємо, що постійний процес вимивання здорової флори з кишківника створює сприятливі умови для росту *Candida krusei*, яка врешті-решт захоплює більшу кількість локацій у ШКК, перешкоджаючи відновленню попереднього балансу МК, попри терапевтичний ефект медикаментозного лікування.

На рис. 5 схематично зображено перелік видів грибів роду *Candida*, взятих до уваги при аналізі структурно-функціонального стану МК.

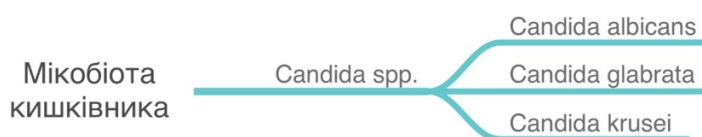


Рис. 5. Перелік видів грибів роду *Candida*, взятих до уваги при аналізі МК.

Аналіз контрольної групи допоміг змінити підхід до аналізу хворих з відхиленнями МК. А саме, змінити парадигму від звичного статистичного аналізу t-критерію Стьюдента (чи u-критерію Манна-Вітні) в напрямі більшої уваги щодо комплексного, складнішого та чутливішого аналізу кореляційних взаємозв'язків саме для цієї групи показників. Однак жоден із варіантів статистичного аналізу не можна розглядати самотійно, а лише в комплексі.

Під час планування нашої наукової роботи передбачали здійснювати рН метрію калу, проте в процесі роботи з'ясували, що показники змінювались протягом тижня від кислого до лужного показника залежно від дієтичних уподобань пацієнта, тому не вдалось виявити зв'язку між обстежуваними показниками.

Наступним етапом наукової роботи стало визначення кореляційних зв'язків між досліджуваними параметрами (біохімічними, імуноферментними, показниками мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК калу, досліджуваними індексами та співвідношеннями). Обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції (r) та її надійність (p).

Отже, щодо ІМТ спостерігали прямий кореляційний зв'язок із групою "Інші" ($r=0,268$; $p=0,046$). До групи "Інші" входять, зокрема, типи *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* й *Fusobacteriota*, а тому слід продовжити пошук, щоб з'ясувати з якими представниками МК виявляється така асоціація. Виявлено вірогідну відмінність ($p=0,028$) між віковими групами і загальною бактеріальною масою. В осіб віком понад 35 років загальна бактеріальна маса становила $4,00 \times 10^{11}$ ($2,00 \times 10^{11} - 2,00 \times 10^{12}$) КУО/см³, а у молодших людей лише $3,00 \times 10^{11}$ ($7,75 \times 10^{10} - 9,25 \times 10^{11}$) КУО/см³.

Дискусійним є питання взаємозв'язку основних і переважаючих складників МК, а саме *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, з ІМТ. Наприклад, виявлено пряму кореляцію ІМТ з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$) та обернену з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$). Пряму кореляцію *Bacteroides thetaiotaomicron* з ІМТ фіксували вперше. У джерелах літератури подибуємо спостереження 72 дорослих китайських волонтерів, у яких під впливом періодичного голодування вид *Bacteroides thetaiotaomicron*, на відміну від нашого дослідження, виявляв обернену кореляцію з ожирінням (Hu X. et al., 2023). Щодо *Faecalibacterium prausnitzii* знаходимо підтвердження її негативної кореляції за даними маси тіла, загальним вмістом жиру та вісцеральним жиром (Kahleova H. et al., 2020) і прямий зв'язок із індексом скелетних м'язів (Lv W. et al., 2021).

Ми виявили також, що ІМТ чинить більший вплив на облігатну МК, ніж вік, хоча є дослідження, де підтверджено, що 12 геномів корелювали з віком, а 3 – з ІМТ (Arumugam M. et al., 2021). Водночас, відомо, що зростання ІМТ, як самотійного чинника, вказує на зменшення кількості бактеріальних маркерів здоров'я. Беручи до уваги ці розбіжності, вважаємо, що для усунення протиріч слід розглядати облігатну й умовно-патогенну МК не сукупно, а окремо щодо їхнього зв'язку з віком і статтю. Зокрема, до сприятливих бактерій відносять види *Bifidobacterium spp.* які, за нашими даними, виявили вірогідний обернений зв'язок із ІМТ ($r=-0,284$; $p=0,034$), що підтверджується даними літератури (Pedret A. et al., 2018). Водночас зворотну асоціацію ІМТ з *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$) виявлено вперше, оскільки щодо цих двох показників, за даними літератури, фіксували пряму кореляцію (Delzenne N. M., Cani P. D., 2011). Однак у одній клінічній роботі під впливом призначення інгібіторів

натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, емплагліфлозину, (Tanriverdi M. et al., 2023) на тлі зниження ІМТ фіксували збільшення виведення *Escherichia coli* з сечею. Пацієнти третьої групи з ЦД-2 також отримували емплагліфлозін, а тому важливо продовжити дослідження у напрямі підтвердження або спростування впливу цього лікарського засобу, як проміжної ланки між ІМТ і зменшенням концентрації *Escherichia coli* у калі.

ІМТ корелював також із представниками умовно-патогенної МК, а саме, із *Shigella spp.* ($r=0,285$, $p=0,033$), *Staphylococcus aureus* ($r=0,275$, $p=0,040$), *Salmonella spp.* ($r=0,250$, $p=0,063$). Лише стосовно *Staphylococcus aureus* опубліковано спостереження щодо підвищення при ожирінні (Rahayu E. S. et al., 2021). Вважаємо, що вперше виявлені асоціації, *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* з ІМТ, слід розглядати як предиктори і/або маркери розвитку гастроентериту й колоректального раку (Yusuf K., Sampath V., Umar S., 2023), що при ожирінні трапляється частіше. А рід *Candida* і вид *H. pylori* обернено корелювали з ІМТ ($r=-0,233$; $p=0,085$ і $r=-0,318$; $p=0,017$ відповідно).

У нашому дослідженні, до якого залучили 111 осіб і їх зразків мікробіому, вік обернено корелював із видами роду *Candida* ($r=-0,275$; $p=0,040$), що не завжди збігається з даними інших авторів. Вважаємо, що це може бути пов'язане із вживанням молочних продуктів, а також із різноманітністю МК. На підтвердження цього припущення взяли до уваги аналіз, що включав 1244 зразки. Науковці виявили негативний зв'язок між бактеріальною різноманітністю МК і родом *Candida*, також добре відомий факт зменшення різноманітності МК з віком (Shuai M. et al., 2022).

Зворотні кореляції між ТТГ і вільними тиреоїдними гормонами віддзеркалюють фізіологічний процес негативного зворотного зв'язку: ТТГ–вТ4 ($r=-0,711$; $p<0,001$), ТТГ–вТ3 ($r=-0,708$; $p<0,001$), а між гормонами ЩЗ процес перетворення прогормону на гормон – вТ4–вТ3 ($r=0,413$; $p<0,001$). Інші види корелятивної взаємодії підтверджують клінічні варіанти поєднання автоімунних процесів до розвитку гіпертиреозу або гіпертиреозу: вТ3 з ТА/рТТГ ($r=0,620$; $p<0,001$), вТ4 з ТА/рТТГ ($r=0,538$; $p<0,001$) та вТ3 з ТА/ТГ ($r=0,300$; $p<0,05$); ТА/ТГ з ТА/рТТГ ($r=0,454$; $p<0,001$). Наведені вище кореляції не лише підтверджують напрями взаємодії активних елементів у межах нормальної чи патологічної фізіології людини, а й служать мірилом чи, інакше кажучи, підтверджують валідність інших взаємодій, що виявлені у нашій роботі.

Отже, ми зафіксували обернену взаємодію вТ4 з групою “Інші” ($r=-0,300$; $p=0,024$), а також вТ3 з *Firmicutes* ($r=-0,277$; $p=0,039$) і пряму кореляцію вТ3 з *Bacteroidetes* ($r=0,264$; $p=0,049$). Останні дві кореляції засвідчують зростання *Firmicutes* і зниження *Bacteroidetes* при гіпотиреозі, для якого характерне сповільнення метаболізму, збільшення ІМТ, і водночас вказують на протилежну картину при гіпертиреозі, коли відбувається прискорення обміну з втратою маси тіла. Згадана вище пряма асоціація ІМТ з групою “Інші” на наступному етапі виявилася зворотною кореляцією ІМТ з вТ4, що може вказувати на таку патогенетичну логіку подій – маса збільшується за недостатності гормонів ЩЗ.

Щодо приєднання автоімунного складника, відзначено пряму кореляцію ТА/ТГ з *Bacteroidetes* ($r=0,298$; $p=0,026$) і *Firmicutes* ($r=-0,250$; $p=0,063$) та обернену – з *Actinobacteria* ($r=-0,225$; $p=0,095$). В одній із наукових праць знаходимо підтвердження нашої знахідки. У вагітних із субклінічним гіпотиреозом і підвищеним ТА/ТПО

виявлено зниження одного виду *Bacteroides massiliensis* типу *Bacteroidetes* (Wu M. et al., 2022).

Наше дослідження підтвердило поодинокі дані літератури щодо прямого зв'язку *Clostridium perfringens* із показниками тиреоїдної панелі: вТ4 ($r=0,389$; $p=0,003$), вТ3 ($r=0,479$; $p=0,000$), ТА/рТТГ ($r=0,823$; $p=0,000$), ТА/ТГ ($r=0,503$; $p=0,000$). J. Сао з колегами виявили, що зниження *Clostridium innocuum* відіграє роль маркера початкового етапу в патогенезі хвороби Грейвса (Сао J. et al., 2023), а в нашому дослідженні таким маркером із прямою кореляцією був інший вид того ж роду *Clostridium perfringens*.

ТА/ТГ виявив тенденцію до вірогідного прямого зв'язку ще з одним представником МК – видом *Klebsiella oxytoca* ($r=0,244$; $p=0,070$). Нам вдалося знайти дані, що стосуються зв'язку цієї бактерії з інфекцією жовчних шляхів (Kim B. et al., 2002). А оскільки при гіпотиреозі розвивається, зокрема, дискінезія жовчних шляхів за гіпомоторним типом, а також послаблюється дезінтоксикаційна та синтетична здатність, вважаємо, що пряма асоціація ТА/ТГ з *Klebsiella oxytoca* може вказувати на невід'ємний складник патогенетичного розвитку гіпотиреозу на тлі АІТ.

Пряму кореляцію ТА/ТПО з *Fusobacterium nucleatum* ($r=0,439$; $p=0,001$) спостерігали вперше, і жодних прямих чи опосередкованих даних на цю тему не оприлюднено. Відомості про цю бактерію хоча й недостатні, але вагомі. *Fusobacterium nucleatum* – патобіонт, а також онкобіонт порожнини рота. *Fusobacterium nucleatum* вважають чинником ризику колоректального раку, прогностичним маркером і терапевтичною ціллю щодо цього захворювання (Wang N., Fang J.Y., 2022). Попри це, з'ясовано, що *Fusobacterium nucleatum* здатна пригнічувати імунну відповідь господаря на пухлинний процес (Alon-Maimon T., Mandelboim O., Bachrach G., 2022).

Зв'язок грибів виду *Candida krusei* і бактерії *Helicobacter pylori* з ТА/рТТГ виявився у прямій взаємодії – $r=0,359$; $p=0,007$ і $r=0,292$; $p=0,029$ відповідно. Види роду *Candida* загалом продемонстрували зворотний зв'язок з іншим титром антитіл, ТА/ТПО, – $r=-0,302$, $p=0,024$, а між *Candida krusei* і вТ3 зафіксували прямий зв'язок – $r=0,249$; $p=0,065$. Вид *Candida krusei* асоціюють із розвитком розсіяного склерозу, що також має автоімунну природу (Da Cunha E. T. et al., 2020). У майбутньому необхідно з'ясувати який вид роду *Candida* виявляє зворотний зв'язок із ТА/ТПО і чи має таку ж асоціацію з ТА/рТТГ, на противагу *Candida krusei*. Є повідомлення, щодо збільшення *H.pylori*, при раку шлунку (Scott A. J. et al., 2019), що може також виникати на тлі імунних порушень. Отже, можемо стверджувати, що автоімунна реакція спрямована проти ЩЗ, корелює з наростанням кількості *Candida krusei*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens* і *Fusobacterium nucleatum*.

Виявлено прямий зв'язок між глюкозою та групою “Інші” ($r=0,242$; $p=0,072$), між HbA1c і *Actinobacteria* ($r=0,427$; $p=0,001$). За даними літератури, вміст *Actinobacteria* на тлі монотерапії метформіном зростає, а в комбінації з екзенатидом у хворих із синдромом полікістозних яєчників, ожирінням та ІР знижувався (Gan J. et al., 2023). Висловлено думку, що біфідобактерії роду *Actinobacteria* на тлі метформіну активуються як пробіотики, а поєднання метформіну з екзенатидом їхню пробіотичну дію знижує. В іншому дослідженні засвідчили зростання *Actinobacteria* зі збільшенням маси та гіперглікемією (Liu N. et al., 2023), що підтверджує наші дані щодо асоціації *Actinobacteria* з HbA1c.

Індекс НОМА- β виявив пряму кореляцію зі співвідношенням *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=0,275$; $p=0,041$) та з негативним знаком із загальною бактеріальною масою ($r=-0,232$; $p=0,086$). У хворих із метаболічним синдромом та ІР на тлі середземноморської дієти кількість *Faecalibacterium prausnitzii* зростає (Haro C. et al., 2016). Отже зниження цієї бактерії поєднується зі зростанням співвідношення *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii*, ІР, гіперінсулінемію, що з плином часу призводить до виснаження β -клітин острівців Лангерганса. Індекс Саго прямо корелював із загальною бактеріальною масою ($r=0,349$; $p=0,008$) та з групою “Інші” ($r=0,240$; $p=0,074$). Асоціація індексу Саго з групою “Інші” логічна, бо до цього ми теж виявили пряму кореляцію цієї групи з глюкозою.

Щодо прямої кореляції індексу Саго із загальною бактеріальною масою вважаємо, що це пов'язано з надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці, що з'являється зі збільшенням вмісту глюкози в крові на тлі ІР при ЦД-2. Надмірний бактеріальний ріст, що стосується показника загальної бактеріальної маси, виникає при вегетативній діабетичній полінейропатії або гіпотиреозі (зниження моторики кишок) (Zhang M. et al., 2023).

Спостерігаємо обернений зв'язок *Faecalibacterium prausnitzii* з інсуліном ($r=-0,300$; $p=0,025$), індексом НОМА- β ($r=-0,271$; $p=0,043$) та прямий – з індексом Саго ($r=0,477$; $p=0,000$). Хоча подибуємо наукову роботу, де при ЦД-2 з мікросудинними ускладненнями *Faecalibacterium prausnitzii* виявили обернену кореляцію з HbA1c, глюкозою (Gao S., Zhao L. H., et al., 2022).

НОМА- β , як згадували вище, прямо корелює зі співвідношенням *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii*. Отже, за нашими даними, якщо знижується рівень *Faecalibacterium prausnitzii*, підвищується вміст інсуліну, знижується концентрація глюкози і навпаки щодо вмісту *Bacteroides fragilis*.

Із глюкозою прямо корелювали також *Enterococcus spp.* ($r=0,388$; $p=0,004$), *Shigella spp.* ($r=0,463$; $p=0,001$) і *Salmonella spp.* ($r=0,461$; $p=0,0001$). *Enterococcus spp.* прямо корелює з індексом Саго ($r=0,345$; $p=0,009$) і обернено з індексом НОМА- β ($r=-0,281$; $p=0,036$), що вписується в єдину логічну картину взаємодій. Щодо *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* ми не виявили подібних асоціацій із глюкозою, за даними літературних джерел. Водночас подибуємо дослідження де ці умовно-патогенні бактерії асоціювалися з ожирінням, що, найімовірніше, хоча й віддалено може вказувати на порушення вуглеводного обміну (Yusuf K, Sampath V, Umar S., 2023). Крім асоціації з глюкозою *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* прямо корелювали з індексом НОМА-IR ($r=0,389$; $p=0,004$ і $r=0,361$; $p=0,006$, відповідно).

Негативна кореляція з глюкозою спостерігалася з *Fusobacterium nucleatum* ($r=-0,224$; $p=0,097$). Пошук наукових джерел виявив, що *Fusobacterium nucleatum* корелювала з прискореним обміном глюкози у хворих на колоректальний рак, підтримуючи канцерогенез у ракових клітинах через активацію гліколізу (переважав навіть за аеробних умов) (Hong J. et al., 2020). Цей процес може бути опосередкований асоціацією *Fusobacterium nucleatum* зі зростанням глюкозного транспортера (GLUT1) (Zheng X. et al., 2021), що, як базовий, експресується в усіх клітинах організму людини. Зважаючи на наведені вище дані, вважаємо, що збільшення вмісту *Fusobacterium nucleatum* у МК може вказувати на небезпеку активації онкопроцесу, зокрема,

колоректального раку, оскільки ця бактерія зростає, щоб задовольнити енергетичну потребу ракових клітин у рості.

Група *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* ($r=0,410$; $p=0,002$) прямо корелювали з індексом Саго. У джерелах літератури виявляємо, що в експерименті *Enterobacter cloacae* асоціюють із ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, зниженням вмісту адипонектину та зростанням ліпополісахариду (Fei N., Zhao L., 2012).

Виявлено прямий зв'язок HbA1c із *Candida krusei* ($r=0,292$; $p=0,029$). Із даних літератури дізнаємося, що в патогенезі кандидозу, через наявність глюкози в ротовій порожнині, відбувається адгезія представників роду *Candida* до епітеліальних поверхонь (Pizzo G. et al., 2000), а тому не дивно, що види умовно-патогенних грибів роду *Candida* демонструють пряму асоціацію з HbA1c (Pérez-Vielma N. M. et al., 2024). Інші автори дійшли висновку, що саме споживання фруктози запобігає розвитку кандидозу, наприклад, через інгібування росту *Candida albicans*. *Candida albicans* – особливо небезпечна грибкова інфекція, що викликає як поверхневі, так і системні захворювання (Rodrigues C, Rodrigues M, Henriques M., 2019). Попри наведені вище асоціації, спостерігали низку взаємодій, що логічно укладаються в одну патогенетичну картину: обернені кореляції між *Candida spp.* і інсуліном ($r=-0,232$; $p=0,085$) та індексом НОМА-IR ($r=-0,288$; $p=0,031$), підтверджуючи тісний зв'язок роду *Candida* з IP, гіперінсулінемією та гіперглікемією.

АЛТ ($r=-0,256$; $p=0,057$) і АСТ ($r=-0,236$; $p=0,080$) обернено корелювали зі загальною бактеріальною масою. АЛТ самостійно прямо корелював зі співвідношенням *Firmicutes / Bacteroidetes* ($r=0,253$; $p=0,060$). У науковій літературі вкрай мало інформації щодо зв'язку трансаміназ із представниками МК. В одному експериментальному дослідженні виявлено паралельне зростання рівня АЛТ і співвідношення *Firmicutes / Bacteroidetes* у мишей з індукованою неалкогольною жировою хворобою печінки (Nakano H. et al., 2020), а в іншому констатовано спорідненість *Ruminococcus gnavus* із трансаміназами у МК людей (Jiao M. et al., 2022).

Підвищення рівня амінотрансфераз може свідчити за розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП). Усі стадії ураження печінки – від стеатозу через фіброз до так званого німого прогресування хвороби – стеатогепатиту, а згодом до цирозу тісно пов'язані з ЦД-2 та ожирінням. Узгодженого лікування МАЖХП не існує, однак є дані про те, що інсуліновий сенситайзер піоглітазон має властивість знижувати прогресування та попереджати МАЖХП. Хворі на ЦД-2 у нашому дослідженні отримували саме цей сенситайзер, що, очевидно, вплинуло на кореляційні взаємодії. Отже, вважаємо, що питання асоціацій трансаміназ із МК потребує ретельного вивчення, адже причини описаних вище зворотних кореляцій АЛТ і АСТ із загальною бактеріальною масою, як також і пряма кореляція АЛТ із співвідношенням *Firmicutes / Bacteroidetes* нам не відомі.

МАЖХП і вуглеводний дисметаболізм негативно підсилюють одне одного, зокрема, й до наростання креатиніну в крові, як маркера розвитку ниркової недостатності. Саме тому співвідношення *Firmicutes / Bacteroidetes* корелює не лише з АЛТ, а й із креатиніном ($r=0,232$; $p=0,086$).

Креатинін прямо корелював із *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=0,316$; $p=0,018$) та з *Akkermansia muciniphila* ($r=0,429$; $p=0,001$). Згідно з даними літератури, у хворих із нирковою недостатністю зафіксували негативну кореляцію *Faecalibacterium prausnitzii* з

креатиніном крові (Wang H. et al., 2023), а в іншому дослідженні такий зв'язок був прямим на прикладі нелікованих хворих із міастенією (Ding X. J. et al., 2023). Пряма взаємодія *Akkermansia muciniphila* з креатиніном викликає багато запитань, адже вважається, що, споживаючи та метаболізуючи муцин до КЛЖК (ацетату й пропіонату), ця бактерія підтримує цілісність слизового бар'єра кишківника та забезпечує протизапальний ефект. А стимуляція секреції муцину *de-novo* постійно підтримує позитивний зворотний зв'язок. Отже, якщо вважається, що *Akkermansia muciniphila* пом'якшує ендотоксемію, бере участь у регуляції жирового та вуглеводного обміну, її пряма взаємодія із креатиніном потребує глибшого вивчення.

Ми виокремили одне наукове дослідження, у якому також спостерігали, начебто нелогічну картину щодо вмісту цієї бактерії. У хворих із метаболічним синдромом після цілеспрямованого дієтичного коригування, попри зменшення співвідношення *Prevotella / Bacteroides*, спостерігали збільшення чисельності *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii* (Guevara-Cruz M. et al., 2019). Хоча в інших дослідженнях, зокрема в одному із них спостерігали збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* на тлі підвищення чутливості до інсуліну та зниження ІР (Gao S. et al., 2022).

Беручи до уваги наведені вище спостереження, вважаємо, що виявлена вперше пряма кореляція між *Akkermansia muciniphila* та креатиніном, очевидно, вказує не лише на ураження нирок чи ступінь важкості, а й на компенсаторні зусилля МК щодо активізації захисних механізмів, що починаються з рівня ШКК.

Водночас вважаємо, що прямий зв'язки родів *Shigella spp.* ($r=0,262$; $p=0,051$) і *Salmonella spp.* ($r=0,257$; $p=0,056$) з АСТ вказує на ураження не лише печінки, а й серцевого м'яза. Відомо, що вміст АСТ зростає при інфаркті міокарду внаслідок цитолізу з подальшим виходом цієї трансамінази у кров'яне русло.

Безпосереднє зараження видами *Shigella spp.* або *Salmonella spp.* залучає запальний процес, що негативно впливає на серцево-судинну систему, печінку, нирки тощо. З боку серцево-судинної системи спостерігають гіпотонію, систолічний шум на верхівці, тахікардію. При шигельозі ураження печінки трапляється частіше і супроводжується гепатомегалією, зниженням активності цитохрому Р-450. Але як при шигельозі так і при сальмонельозі, відбувається послаблення імунної відповіді, а за важких станів доєднується ниркова недостатність. Саме тому вважаємо, що крім прямої кореляції *Shigella spp.* і *Salmonella spp.* із АСТ ці два роди демонструють пряму кореляцію з креатиніном ($r=0,330$; $p=0,013$ та $r=0,319$; $p=0,017$, відповідно). Діагноз шигельоз ставлять випадково, зокрема, на виробництві під час планових оглядів працівників. Нам вдалося знайти лише пояснення щодо кореляції *Shigella spp.* із АСТ, де в експериментальному дослідженні на тлі вигодовування мишей висококалорійною жирною їжею спостерігали, попри розширення різних бактеріальних колоній (*Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Klebsiella*), зростання роду *Shigella* та підвищення вмісту АСТ і АЛТ (Singh R. P. et al., 2020). Крайні дані свідчать ще й за вплив харчування щодо появи такої кореляційної взаємодії. Із креатиніном мала прямий зв'язок *Parvimonas micra* ($r=0,362$; $p=0,006$), що виявлено вперше, і жодних пояснень такого зв'язку в науковій літературі знайти не вдалося.

Подальших досліджень потребує й виявлена нами пряма кореляція сечової кислоти з групою "Інші" ($r=0,293$; $p=0,029$), як і обернена з *H.pylori* ($r=-0,257$; $p=0,056$). В умовах дисметаболізму глюкози у хворих часто спостерігається гіперурикемія –

ознака порушень пуринового обміну. Вдалося з'ясувати, що у хворих із подагрою збільшується кількість *Prevotella*, *Fusobacterium* і *Bacteroides* (Wang Z. et al., 2022) і що *H.pylori* асоціюється із залізодефіцитною анемією, яка прямо корелює із сечовою кислотою (Wang Z. T. et al., 2024).

Вважаємо за потрібне зазначити, що в цьому і в багатьох згаданих вище випадках, експериментальні дослідження взято до уваги з метою порівняння, а не для екстраполяції на клінічні випадки спостереження. А залучення до нашої дисертаційної роботи хворих із коморбідною патологією уможливило проаналізувати значну кількість кореляційних взаємодій між лабораторними показниками та МК.

Для опису патогенетичних ланок за основу взяли зміни біохімічних та імуноферментних показників, що загальновідомі та зрозумілі. На них, як на підґрунтя, накладатимемо те, що виявлено вперше в структурно-функціональному стані МК.

ІР – це патогенетичний стан зниженої біологічної відповіді тканин на дію інсуліну при його достатній або підвищеній концентрації в крові. ІР є ключовим фактором розвитку ЦД-2, предіабету, та частиною перебігу інших патологічних станів таких як захворювання ЩЗ, тощо.

Основні патогенетичні механізми розвитку ІР включають:

- Порушення передачі інсулінового сигналу: зниження експресії інсулінових рецепторів, порушення автофосфорилування цих рецепторів, зниження активності субстрату інсулінового рецептора 1 та фосфатидилінозитол-3-кінази, а також порушення транслокації транспортера глюкози 4 (GLUT4) на клітинну мембрану (Meex R. C. et al., 2019; Villalobos-Labra R. et al., 2019).
- Накопичення внутрішньоклітинних ліпідів: надмірне надходження вільних ЖК призводить до накопичення тригліцеридів і інших ліпідних метаболітів, що інгібують активність інсулінового рецептора (Czech M. P., 2017).
- Хронічне запалення: прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин – альфа та інтерлейкін 6, що секретуються адипоцитами та макрофагами, порушують сигналізацію інсуліну (Donath M. Y., Shoelson S. E., 2011).
- Дисфункція мітохондрій: зниження окисного фосфорилування і збільшення продукції активних форм кисню призводять до окислювального стресу та запалення, що порушує сигналізацію інсуліну (Koh H. C. et al., 2021).
- Генетична схильність до розвитку ІР (Kreienkamp R. J. et al. 2020).

Усі нутрієнти, що потребує організм людини, потрапляють в клітини тіла завдяки безпосередній участі МК. Отже, наводимо механізми, за допомогою яких МК здатна впливати на розвиток ІР:

- Продукція КЛЖК: бактерії мікробіоти ферментують неперетравлені вуглеводи з утворенням КЛЖК, таких як ацетат, пропіонат і бутират. Бутират є основним джерелом енергії для колоноцитів і має протизапальні властивості. Пропіонат впливає на глюконеогенез у печінці, а ацетат – на ліпідний метаболізм. Порушення продукції КЛЖК при дисбіозі може сприяти розвитку ІР. Наприклад, зменшення кількості бактерій, що продукують бутират (наприклад, *Faecalibacterium prausnitzii*), асоційоване з запаленням та ІР (De Filippo C. et al., 2010).

- Вплив на запалення: дисбіоз може призвести до підвищення проникності кишкового бар'єру і транслокації бактеріальних ліпополісахаридів у системний кровотік. Ліпополісахариди, що є компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій (наприклад, *Escherichia coli*), є потужним фактором стимуляції запалення, що через активацію імунної відповіді призводить до хронічного запалення і розвитку ІР (Rodrigues e-Lacerda R. et al., 2023). Збільшення кількості грамнегативних бактерій у кишківнику може посилити цей процес.
- Регулювання метаболізму жовчних кислот: МК бере участь у метаболізмі ЖК, які впливають на регулювання глюкози й ліпідів. Деякі бактерії, такі як *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Enterococcus*, беруть участь у декон'югації первинних ЖК. Порушення цього процесу при дисбіозі може сприяти розвитку ІР (Joyce S. A., Gahan C. G., 2014).

Отже, починаючи з першої групи хворих і поступово переходячи до завершальної, шостої подаємо нові дані, виявлені в результаті проведеного наукового дослідження.

Поява ожиріння супроводжується прямим кореляційним зв'язком ІМТ з групою “Інші”, видами роду *Shigella spp.*, видом *Staphylococcus aureus* і оберненим із видами роду *Bifidobacterium spp.*, видом *Escherichia coli* та видом *H.pylori*. Ожиріння призводить до порушення вуглеводного обміну у вигляді ранкової гіперглікемії та ІР. Тоді спостерігаємо, що *Shigella spp.* також прямо корелює з рівнями глюкози та індексом НОМА-ІР.

Ожиріння і предіабет характеризуються певними проявами дисліпідемії (рівень ЛПНШ, загальний холестерин, КА), гіпертригліцеридемією. На цьому етапі фіксуємо, що індекс НОМА-β, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і КА прямо корелюють зі співвідношенням *Bacteroides fragilis group / Faecalibacterium prausnitzii*. Загальна бактеріальна маса прямо корелює з індексом Саго, а обернено – з ЛПДНЩ. Із групи облігатних представників МК вид *Bacteroides thetaiotaomicron* прямо корелює з ЛПНЩ та обернено з ЛПДНЩ. Види роду *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* прямо корелюють з індексом Саго та ЛПВЩ.

Поступово предіабет трансформується в ЦД-2, де виявляємо, що тип *Actinobacteria* прямо корелює з HbA1c. Вид *Faecalibacterium prausnitzii* обернено корелює з інсуліном та індексом НОМА-β й прямо – з індексом Саго, а також із креатиніном. І справді, при ЦД-2 уражаються нирки у вигляді діабетичної нефропатії, зростає рівень креатиніну, порушується пуриновий обмін, супроводжуючись надміром сечової кислоти. Група “Інші” прямо корелює з умістом сечової кислоти, а види роду *Shigella spp.* крім прямої кореляції з рівнями глюкози, індексом НОМА-ІР теж прямо корелюють із креатиніном. Та й вид *Akkermansia muciniphila* засвідчує додатковий прямий кореляційний зв'язок (окрім такого з HbA1c) із креатиніном.

Заавансований стан ЦД-2 супроводжується виснаженням роботи β-острівців Лангерганса, появою ускладнень. Види роду *Enterococcus spp.* виявляють прямий кореляційний зв'язок із глюкозою та індексом Саго, а також обернений – із НОМА-β, а види роду *Salmonella spp.* засвідчують прямий кореляційний зв'язок із глюкозою, індексом НОМА-ІР та креатиніном. Вид *Parvimonas micra* також корелює з креатиніном, виявляючи прямий зв'язок (рис. 6).

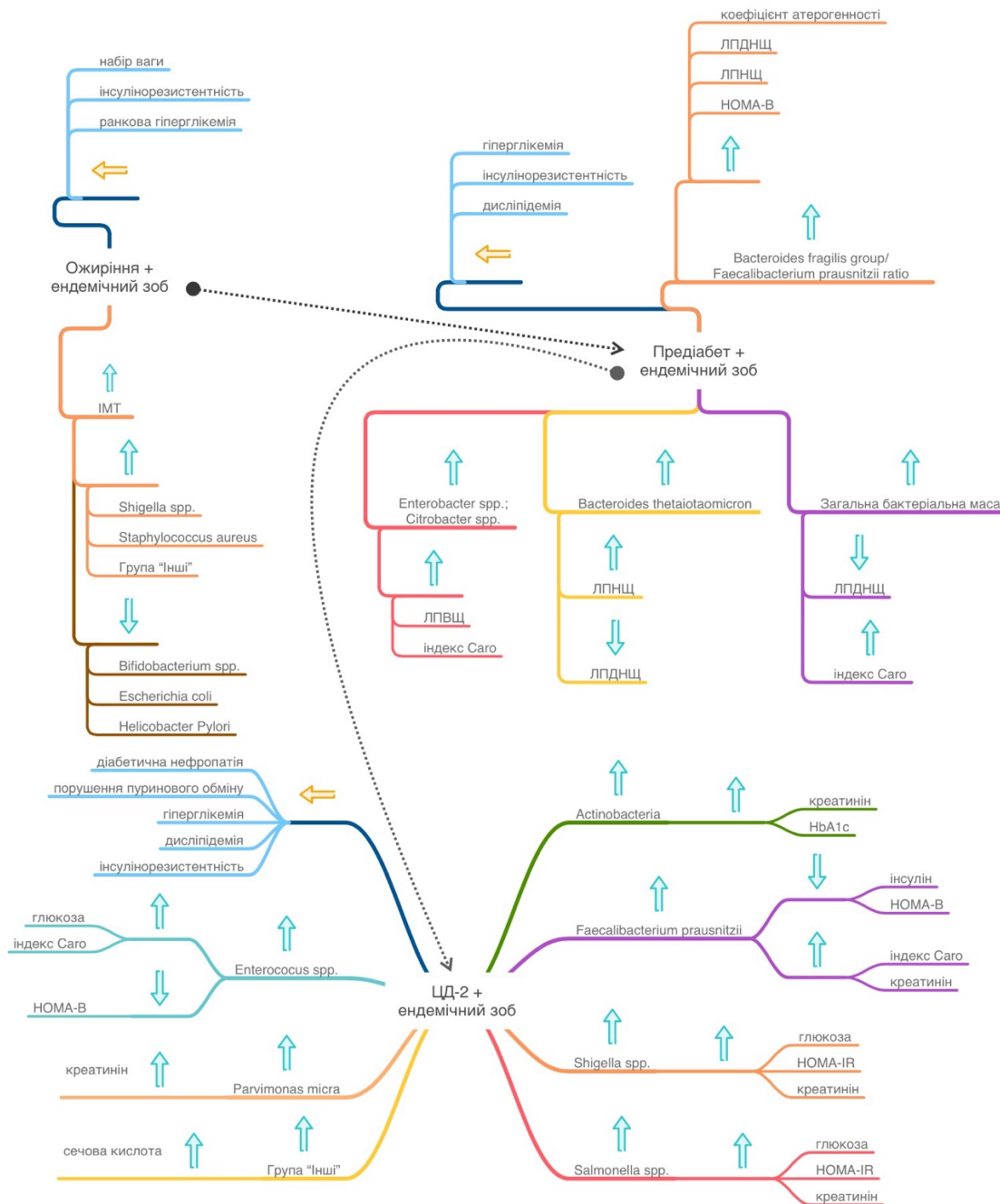


Рис. 6. Патогенетична схема зв'язку вуглеводного обміну і МК при ЦД-2, предіабеті й ожирінні, що супроводжуються ендемічним зобом.

АІТ супроводжується зростанням титрів антитіл. А в нашому випадку пацієнти ще мали підтверджену ІР. ТА/ТПО прямо корелювали з *Fusobacterium nucleatum*. АІТ зазвичай переходить у субклінічний гіпотиреоз, а далі – в маніфестний гіпотиреоз зі зниженим рівнем гормонів ЩЗ та підвищеним рівнем ТТГ, дисліпідемією. *Staphylococcus aureus* корелював із рівнями холестеринового ряду а саме: прямо – з ЛПНЩ, обернено – з ЛПДНЩ. *Candida krusei* характеризувалася появою кореляції з HbA1c.

Унаслідок порушення вуглеводного обміну гіпотиреоз розвиває нечутливість до інсуліну. На цьому етапі спостерігаємо, що *Candida* spp. виявляє обернений

кореляційний зв'язок із ТА/ТПО й індексом НОМА-ІР, а також прямий із ЗХ, ЛПНЩ, тригліцеридами, КА. Бактерії типу *Firmicutes* обернено корелювали з рівнями вТЗ. Представники типу *Bacteroidetes* проявили пряму кореляцію з вТЗ, ТА/ТГ (рис. 7).

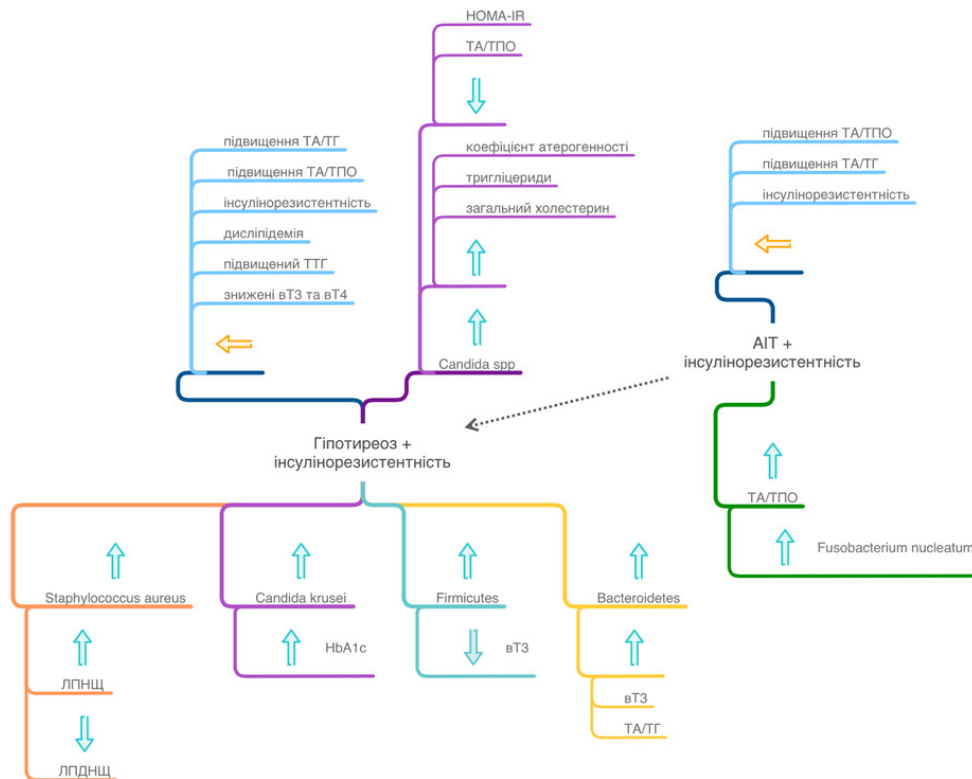


Рис. 7. Патогенетична схема зв'язку змін у складі МК з дисфункцією ЩЗ на тлі ІР.

На ґрунті аутоімунного порушення розвивається протилежна за клінічними ознаками та лабораторними дослідженнями патогенетична картина хвороби Грейвса. Тут з'являється зростання титрів антитіл (ТА/ТПО, ТА/ТГ) поряд із основним маркером ТА/рТТГ, виразно знижується ТТГ та підвищуються тиреоїдні гормони (вТ3, вТ4.). Отже, на цьому шаблі патогенетичного розвитку виявляємо, що вид *Clostridium perfringens* прямо корелює з рівнями вТ3, вТ4, ТА/рТТГ, ТА/ТГ.

Серед грибів роду *Candida* лише *Candida krusei* характеризувалася появою кореляції прямого зв'язку з ТА/рТТГ. Вид *H.pylori* попри пряму кореляцію з ТА/рТТГ ще прямо корелює з ТА/ТГ. Група "Інші" виявляє обернений зв'язок із рівнем вТ4 (рис. 8).

Додатковим спостереженням було виявлення оберненої кореляції грибів роду *Candida* з віком за відсутності вірогідної відмінності між віковими групами до 35 років і понад 35 років.

На основі проведеного дослідження й аналізу даних розроблено програму MAP (microbiota analyzing program) на базі мови програмування Python, що дозволяє користувачеві обирати різні варіанти (більше, менше чи у межах норми) для кожного штаму бактерій з наданої нами бази даних і відображає результати у новому вікні надаючи інформацію щодо варіантів і ризиків захворювань.

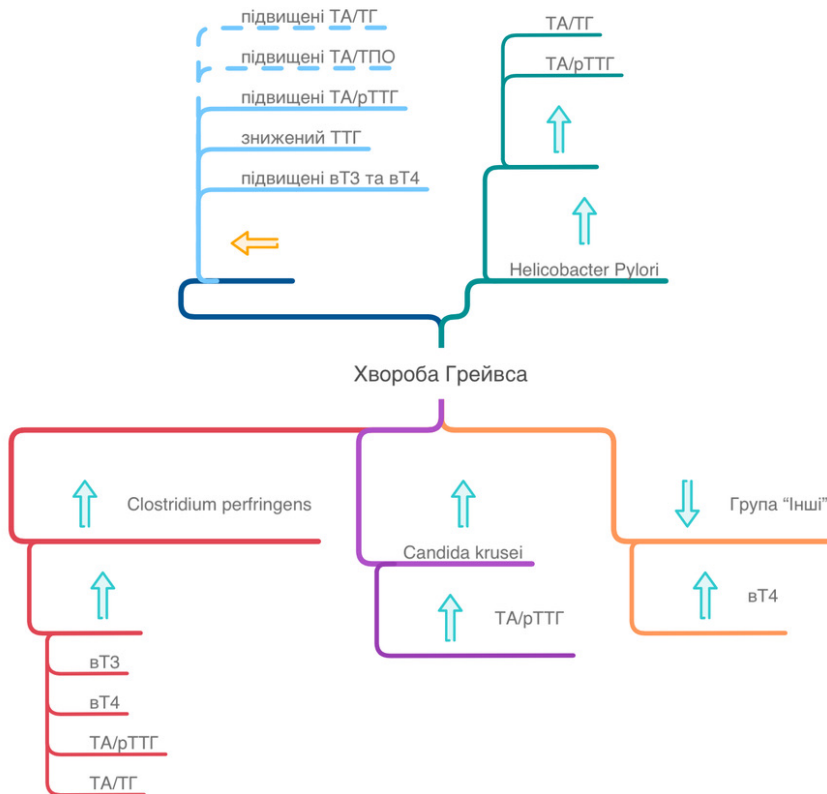


Рис. 8. Патогенетична схема зв'язку змін у складі МК з хворобою Грейвса.

У результаті виконання дисертаційної роботи можемо засвідчити, що структурно-функціональний стан МК складна та недостатньо вивчена віха медицини та потребує подальших досліджень, глибокого вивчення й аналізу особливо у патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції ЩЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, відповідно до поставленої мети і завдань, наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення важливої науково-практичної проблеми, що полягає у з'ясуванні закономірностей змін мікробіоти кишківника на етапах розвитку найпоширеніших ендокринопатій, що розвиваються від ожиріння, предіабету до цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності, що характерно для Львівщини і її області у вигляді ендемічного зоба та функціональних порушень роботи щитоподібної залози на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з наявною інсуліновою резистентністю.

1. Виявлено, що співвідношення маси тіла і зросту пацієнта має більший вплив на облігатну мікробіоту кишківника, ніж його вік. Зростання індексу маси тіла негативно впливає на кількість бактерій у бік зменшення тих родів, що зазвичай зараховують до маркерів здоров'я. Це підтверджується вірогідним оберненим зв'язком слабкої сили між індексом маси тіла та *Bifidobacterium spp.* ($r=-0,284$; $p=0,034$), а також із *Escherichia coli* ($r=-0,294$; $p=0,028$). Для уточнення висновку використано і отримані результати тенденції до вірогідної відмінності щодо кореляцій з індексом маси тіла, а саме, прямої

з *Bacteroides thetaiotaomicron* ($r=0,237$; $p=0,079$), оберненої з *Faecalibacterium prausnitzii* ($r=-0,244$; $p=0,070$).

2. У хворих із ожирінням і ендемічним зобом, на відміну від здорових людей, частіше фіксували збільшену кількість *Clostridium difficile* (у 1,79 разу), *Klebsiella pneumonia* (у 2,68 разу), *Enterococcus spp.* (у 3,57 разу), *Shigella spp* (у 1,79 разу), *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.* (у 1,19 разу).

3. У пацієнтів, мешканців Львівської області, що є ендемічною щодо зоба, зафіксовано зворотний вірогідний зв'язок *Helicobacter pylori* з індексом маси тіла ($r=-0,318$; $p=0,017$) та тенденцію до вірогідності оберненого зв'язку цього індексу з грибами роду *Candida spp.* ($r=-0,233$; $p=0,085$), що може бути пов'язане особливістю жителів Європи щодо нижчої різноманітності грибів *Candida spp.* та особливостями харчування, що характеризується недостатнім отриманням кисломолочних бактерій у дієті.

4. Виявлено, що на відміну від здорових людей у пацієнтів із порушеним вуглеводним обміном і дисфункцією щитоподібної залози *Candida albicans* трапляються на 32,1 % частіше. Зростання частоти виявлення та наявність зворотної кореляції може вказувати на зміну позицій і боротьбу не лише між видами й типами, а й між царствами мікроорганізмів у кишківнику за умов досліджуваних захворювань і призначеного лікування.

5. Відкрито зв'язок, де титр антитіл до рецептора тиреотропного гормону виявляє пряму кореляцію з *Candida krusei* ($r=0,359$; $p=0,007$) та з *Helicobacter pylori* ($r=0,292$; $p=0,029$). Зростання титру антитіл до рецептора тиреотропного гормону, засвідчуючи появу хвороби Грейвса, одночасно вказує на схуднення, що супроводжує цю категорію пацієнтів. Тиреотоксичні захворювання супроводжується суттєвою втратою маси та появою частих проносів, що є наслідком гіперпродукції тиреоїдних гормонів. У цієї категорії хворих частота виявлення *Candida krusei* була найвищою порівняно з контрольною групою у понад 5,5 разу. Отже, вважаємо, що постійний процес вимивання здорової флори з кишківника створює умови для росту *Candida krusei*, яка своєю чергою захоплює щораз більші прошарки, перешкоджаючи відновленню попереднього балансу мікробіоти кишківника, навіть за наявності терапевтичного ефекту на гормональному рівні від призначеного лікування.

6. Підтверджено, що на етапах патогенезу а також раннім маркером імовірного розвитку хвороби Грейвса є *Clostridium perfringens* виявлений у 5,6 разів частіше, ніж у здорових людей, що також не лише прямо та з високим рівнем вірогідності корелює з титром антитіл до рецептора тиреотропного гормону ($r=0,823$; $p=0,000$), а й з високою вірогідністю асоціюється з усіма ключовими показниками тиреоїдної панелі, а саме, з вільним тироксином ($r=0,389$; $p=0,003$), вільним трийодтироніном ($r=0,479$; $p=0,000$), титрами антитіл до тиреоглобуліну ($r=0,503$; $p=0,000$).

7. Виявлено що автоімунний процес, який найчастіше є патогенетичним тлом функціональних порушень щитоподібної залози у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу, характеризується наростанням колоній грибів *Candida*, *Clostridium perfringens* (у 1,68 разу частіше у хворих із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту й у 5,6 разу частіше у хворих із хворобою Грейвса порівняно з контрольною групою).

8. Зафіксовано наявність ДНК *Helicobacter pylori* у 7,7 разу частіше у хворих із автоімунним тиреоїдитом, у 1,67 разу частіше в хворих з гіпотиреозом на тлі

автоімунного тиреоїдиту й у 6,82 разу частіше у хворих з хворобою Грейвса ніж у здорових людей.

9. Констатовано збільшення частоти перевищення референтних норм кількості *Fusobacterium nucleatum* у 3,85 разу частіше у хворих з автоімунним тиреоїдитом і в 3,3 разу частіше у хворих із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту порівняно з контролем на прикладі досліджуваних хворих.

10. З'ясовано, що поряд із показником вуглеводного обміну, глікованим гемоглобіном, як маркером перебігу цукрового діабету та засобом контролю за ефективністю лікування, *Actinobacteria* також можна використовувати з цією метою, оскільки зафіксовано пряму кореляцію із високим ступенем вірогідності ($r=0,427$; $p=0,001$) середньої сили між глікованим гемоглобіном і *Actinobacteria*. У хворих на цукровий діабет 2-го типу *Actinobacteria* виявлено у більшій кількості, ніж у контрольній групі у 1,27 разу частіше.

11. Для хворих, у яких цукровий діабет 2-го типу (та наявна інсулінова резистентність) поєднується з дисфункцією щитоподібної залози, мікробіота кишківника характеризується зростанням представників типу *Bacteroidetes* у 1,3 разу та збідненням на 16,2 % родів типу *Firmicutes*, що вказує на ранні етапи в патогенезі коморбідних ендокринопатій.

12. На подальших етапах патогенезу у хворих із автоімунним тиреоїдитом і інсулінорезистентністю фіксували високу частоту перевищення референтних меж *Parvimonas micra spp.*, що свідчить про активацію патологічних процесів у шлунково-кишковому каналі призводячи до хибного запуску в імунній системі продукції автоантитіл та наступним каскадом патологічних реакцій, що своєю чергою створюють сприятливі умови для росту та розмноження *Helicobacter pylori*, яку також виявлено з високою частотою у хворих із хворобою Грейвса.

13. Визначено, що у хворих із гіпотиреозом та інсулінорезистентністю частота встановлених підвищених рівнів *Staphylococcus aureus* (6,67 %) вища, ніж у здорових людей (0 %), подібні результати також зустрічалися у хворих із предіабетом (7,14 % випадків) та цукровим діабетом 2-го типу (15,38 % випадків). Оскільки пацієнти з переліченими діагнозами зазвичай входять до груп підвищеного ризику щодо важкості перебігу запальних захворювань, а цей штам переважно є резистентним до антибіотикотерапії й важко піддається лікуванню, отримані результати насторожують.

14. У людей з ендемічним зобом хворих на цукровий діабет 2-го типу (чи предіабетом) й гіпотиреозом поява у більш ніж допустимій кількості *Staphylococcus aureus* є маркером зниженої захисної функції кишківника та прогностичною ознакою важких запальних захворювань шлунково-кишкового каналу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в наукових періодичних фахових виданнях:

1. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА, Ліщук БФ. Зміни чутливості до інсуліну в патогенезі дифузного токсичного зоба. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014;1(46):77–82. Доступно на: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(46\).2014.75373](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(46).2014.75373) (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю).

2. Москва ХА, Кіхтяк ОП, Макар РД. Вплив фіксованої комбінації йоду і селену на перебіг аутоімунного тиреоїдиту в йододефіцитному регіоні. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;8(64):38–42. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.64.2014.77861> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю).

3. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Особливості змін вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на дифузний токсичний зоб до початку медикаментозної терапії. Acta Medica Leopoliensia. 2015;21(3):26–29. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2015_21_3_7 (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю).

4. Ліщук ОЗ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Аналіз результатів застосування РРАР - γ агоніста піоглітазону у хворих на дифузний токсичний зоб та інсулінорезистентність. East European Scientific Journal. 2016;2(10):40–43. Доступно на: https://eesa-journal.com/wp-content/uploads/2017/01/EESJ_10_2.pdf (Здобувачем, проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)

5. Lishchuk O, Kikhtyak O, Moskva K. The peculiarities of correlation between insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism indices in patients with Graves' disease. Eureka: Health Sciences. 2017 Jan 31;1:3-8. Доступно на: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00272> (Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)

6. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Вивчення ефективності дії інсулінових сенситайзерів на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих з дифузним токсичним зобом та інсулінорезистентністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;4:51–55. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/7077> (Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)

7. Кіхтяк ОП, Москва ХА, Ліщук ОЗ. Ефекти блокатора триметил-N-оксиду в поєднанні з антихолінестеразним засобом у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Праці НТШ. Медичні науки. 2018;52(1):84–95. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pntsh_lik_2018_52_1_10 (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)

8. Москва ХА, Урбанович АМ, Лаповець ЛЄ. Мікробіота, як нова мішень патогенетичного лікування цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2018;4:85–90. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/per_2018_4_11 (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю) Індексований у Scopus

9. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Комбінація мельдонію з іпідакрином у терапії ускладнень цукрового діабету 2-го типу. Кардиология: от науки к практике. 2018;5-6:7–27. Доступно на : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Konkr_2018_5-6_4 (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)

10. Плешанов ЄВ, Урбанович АМ, Коломійцев ВІ, Довгань ЮП, Макар РД, Красний МР, Москва ХА. Сучасний підхід до діагностики та лікування пацієнтів з

еутиреоїдними вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Acta Medica Leopoliensia*. 2019;25(2-3):46–57. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2019_25_2-3_9 (Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку)

11. Moskva K., Kikhtyak O., Lapovets L, Urbanovych A. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. *Problems of Endocrine Pathology*. 2022;79(4):45-51. Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PER.2022.4.06> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю). Індексований у Scopus

12. Комариця ОЙ, Радченко ОМ, Москва ХА, Боровець МО. Зміни кишкової мікробіоти у пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатозом печінки. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(6):419–423. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1309> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку). Індексований у Scopus

13. Боровець М, Радченко О, Москва Х, Комариця О, Урбанович А. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. *Ендокринологія*. 2023;28(3):270–275. Доступно на : <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.270> (Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих даних, опрацьовано результати, сформульовано висновки та підготовлено статтю до друку). Індексований у Scopus

14. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(7):537–541. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1334> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю) Індексований у Scopus

15. Кондратюк М, Москва Х, Кіхтяк О, Лещук Я, Сорокопуд О, Беш О, Гавриш Я, Фармага М, Садова-Чуба З. Гендерні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з ожирінням та нормальною масою тіла. *Проблеми ендокринної патології*. 2024;81(2):21–28. Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PER.2024.2.03>. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю). Індексований у Scopus

16. Moskva K, Kikhtyak O, Farmaha M, Leshchuk Y, Horecha M. Non-alcoholic fatty liver disease: new additional non-invasive diagnostic markers and risks of comorbid diseases. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(2):99–104. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.2.2024.1370> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю). Індексований у Scopus

17. Moskva K, Kikhtyak O, Kondratyuk M, Farmaha M, Leshchuk Ya, Fediaieva S, Leshchuk Ye, Kikhtyak T. Gut microbiota changes and novel markers associated with liver steatosis in obese patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(3):179–184. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1386> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю) Індексований у Scopus

18. Moskva KA, Kikhtyak OP, Lapovets LY. Different alterations in gut microbiota caused by combining with metformin liraglutide or pioglitazone in overweight individuals diagnosed with diabetes. *Sci Collect "InterConf+"*. May. 2024;45(201):380–386. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.05.2024.037> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)

19. Moskva K, Kikhtyak O, Kikhtyak T, Farmaha M, Leshchuk Ya, Leshchuk Ye. The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(4):292-296. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1408> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю) Індексований у Scopus

20. Moskva KA, Kikhtyak OP, Lapovets LY. The features of correlations between gut microbiota and biochemical markers in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. *Sci Collect "InterConf+"*. 2024;46(205):263-270. Доступно на: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.06.2024.027> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)

21. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Gut microbiota and its correlations with body mass index and age in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. *ScienceRise: Medical Science*. 2024;2(59),18-21. Доступно на: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.308331> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)

22. Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Лаповець Л.Є., Кіхтяк Т.А. Кореляційні зв'язки індексу маси тіла, віку, імуно-біохімічних показників тиреоїдної панелі з мікробіотою кишківника у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та дисфункцією щитоподібної залози. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2024;23(2/88),42–49. Доступно на: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.07> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження, аналіз даних, сформульовано висновки та написано статтю)

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Кіхтяк ОП, Ліщук ОЗ, Москва ХА. Корекція інсулінорезистентності у хворих на дифузний токсичний зоб та тлі базового лікування антитиреоїдними препаратами. VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини”. Вінниця, Україна. 2015. С. 144. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

24. Москва ХА, Кіхтяк ОП. Аналіз впливу супутньої терапії неврологічних та серцево-судинних уражень у хворих при автоімунному тиреоїдиті за наявної інсулінорезистентності. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань”. Львів, Україна. 2018. *Здоров'я України*. С. 43–44. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

25. Moskva KA, Kikkhtyak OP, Lapovets LY. The impact of metformin and levothyroxine on gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism. 56 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 622.; Diabetologia. 2020;63:299-300. Доступно на: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000565776600621> <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05221-5> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено). Індексовано у Web of Science Q1.

26. Москва ХА, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ОП. Оцінка стану мікробіому кишківника у хворих з ожирінням в порівнянні зі здоровими особами. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція “Young Science 2.0”. Київ, Україна. 2020. С. 50–52. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

27. Москва ХА, Лаповець ЛЄ, Кіхтяк ОП. Порівняння стану мікробіому кишківника хворих із встановленою інсулінорезистентністю та здорових осіб. XVIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. Львів, Україна. Галицька видавнича спілка, 2020. С. 93–94. (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

28. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Changes of gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism caused by Hashimoto’s thyroiditis. I International Scientific and Practical Conference “Grundlagen Der Modernen Wissenschaftlichen Forschung”, Zürich, Schweiz, Sept 10, 2021. Збірник наукових праць ЛОГОΣ. 2021;P.230-231. Доступно на: <https://doi.org/10.36074/logos-10.09.2021.68> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

29. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. State of the gut microbiome of patients with established insulin resistance in comparison to the healthy individuals. Scientia III International Scientific and Theoretical Conference “The driving force of science and trends in its development” [Internet]. 2022, Nov 12;(Nov 4, 2022; Coventry, UK):147-148. Доступно на: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/536> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

30. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Combination of metformin and empagliflozin can changes gut microbiota of type 2 diabetic patients with hypothyroidism and coronary artery disease. Scientific practice: modern and classical research methods [Інтернет]. Boston, USA: European Scientific Platform; 2022:P.145-146. Доступно на: <https://doi.org/10.36074/logos-16.09.2022.41> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

31. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L. Comparison of changes in the gut microbiota influenced by combinations of liraglutide with metformin and pioglitazone with metformin in overweight patients with diabetes. 59 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 656. Diabetologia. 2023;66:331. Доступно на: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001065473001061> <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05969-6> (Здобувачем самостійно проведено клінічне

обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено). Індексовано у Web of Science Q1.

32. Laniush F, Urbanovych A, Moskva Kh. Night eating syndrome improvement after 3 months of liraglutide administration in obese diabetic 2 patients. 26th European Congress of Endocrinology. Endocrine Abstracts. Stockholm, Sweden. 2024;99:ep34. Доступно на: <https://doi.org/10.1530/endoabs.99.ep34> (Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження та підбір хворих, аналіз даних, сформульовано висновки та оприлюднено)

Наукові праці, що додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Томашевський ЯІ, Урбанович АМ, Сергієнко ОО, Зіменковський АБ, Сафонова ОВ, Вендзилович ЮМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Програма загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань: методичний посібник. Львів, 2014. 15 с.

34. Conceptual endocrinology: Textbook stud. of higher med. institution / Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M; 2017. 216 p.

35. Methodical guide in clinical pharmacology: Textbook stud. of higher med. Institution. Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M; 2017. 186 p.

36. Methodical principles in clinical pharmacology: Textbook stud. of higher med. Institution. Edited by prof. Olesya P. Kikhtyak. Lviv: Prostir-M; 2017. 135 p.

37. Нова модель скринінгових оглядів по групах ризику в ендокринології. За ред. ЯІ Томашевського. 5-те вид., доповн. Львів: НТШ; 2019. 26 с.

38. Рання діагностика “мітохондріального діабету” у програмі регулярних скринінгових оглядів в ендокринології. За ред. ЯІ Томашевського. 2-ге вид., оптимізоване. Львів: НТШ; 2020. 26 с.

39. Кіхтяк ОП, Москва ХА. Дисфункція щитоподібної залози й кардіоваскулярна патологія: проблема та шляхи розв’язання. Здоров’я України. 2021;4:54. Доступно на: <https://health-ua.com/article/64057-disfunktsiya-shitopodbno-zalozii-j-kardovaskulyarna-patologiya--problema-ta-s>

40. Urbanovych AM, Kikhtyak OP, Moskva KhA, Safonova OV. Methodical guide of practical classes on Internal medicine, including endocrinology, medical genetics, individual profile course: “Endocrine emergencies. Management of patients with endocrine diseases” for the sixth year students of medical faculty obstetrics and gynecology. Training second (master's) level of higher education field of knowledge 22 “Health” specialty 222 “Medicine”. Lviv, 2022. P. 95.

41. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”: індивідуальний профільний курс “Дитячі хвороби з дитячими інфекціями” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 88 с.

42. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”: індивідуальний профільний курс: “Профілактична медицина” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 222 “медицина”. Львів, 2022. 88 с.

43. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”; індивідуальний

профільний курс “Хірургія з дитячою хірургією” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 72 с.

44. Урбанович АМ, Кіхтяк ОП, Москва ХА. Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни “Ендокринологія”: індивідуальний профільний курс: “Профілактична медицина” для студентів 6 курсу підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 “Охорона здоров’я” спеціальності 228 “педіатрія”. Львів, 2022. 88 с.

45. Kikhtyak O, Urbanovych A, Moskva K, Kikhtiak T, Safonova O, Suslyk G, Lischuk O, Hotsko M, Kozlovska K. A guide to endocrinology with surgical aspects. Ed. Kikhtyak O. Primedia ELaunch LLC; 2024. 209 p. Доступно на: <https://publishing.logos-science.com/index.php/primedia/article/view/415>

АНОТАЦІЯ

Москва Х. А. Структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Чернівці, 2025.

Дисертація присвячена вивченню структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника (МК) в патогенезі цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) за умови дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) та оцінці патогенетично обґрунтованої прогностичної значущості бактеріологічних маркерів у розвитку порушень вуглеводного обміну за умов патології ЩЗ.

У дисертаційній роботі, відповідно до поставлених мети й завдань, наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення важливої науково-практичної проблеми, що полягає у з’ясуванні закономірностей МК на етапах розвитку найпоширеніших ендокринопатій, що розвиваються від ожиріння, предіабету до ЦД-2 на тлі йодної недостатності у вигляді ендемічного зоба і функціональних порушень роботи ЩЗ на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з інсуліновою резистентністю (ІР).

Виявлено, що співвідношення маси і зросту чинить більший вплив на облігатну МК, ніж вік. Зростання індексу маси тіла (ІМТ) негативно впливає на кількість бактерій що зазвичай зараховують до маркерів здоров’я. У хворих із ожирінням і ендемічним зобом, на відміну від здорових людей, частіше фіксували збільшену кількість *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus spp.*, *Shigella spp*, *Enterobacter spp.* і/або *Citrobacter spp.*

Ми визначили, що раннім маркером імовірного розвитку на етапах патогенезу хвороби Грейвса є виявлений *Clostridium perfringens*, що також не лише прямо та з великою вірогідністю корелює з титром антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТА/рТТГ), а й асоціюється з усіма ключовими показниками тиреоїдної панелі, а саме – з вільним тироксином (вТ4), вільним трийодтироніном (вТ3), а також із титрами антитіл до тиреоглобуліну (ТА/ТГ). З’ясовано, що автоімунний процес, який найчастіше є патогенетичним тлом розвитку функціональних порушень ЩЗ у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу, характеризується наростанням колоній грибів *Candida*, *Clostridium*

perfringens, *Helicobacter pylori* та *Fusobacterium nucleatum* на прикладі досліджуваних хворих.

Виявлено, що поряд із показником оцінки вуглеводного обміну, глікованим гемоглобіном – *Actinobacteria* також можна використовувати з цією метою. Для хворих, у яких ЦД-2 (та наявна ІР) поєднується з дисфункцією ЩЗ, МК характеризується збагаченням представників типу *Bacteroidetes* та збідненням родів типу *Firmicutes*, що вказує на ранні етапи в патогенезі коморбідних ендокринопатій.

У хворих із аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) та ІР виявлено високу частоту перевищення референтних меж *Parvimonas micra spp.*, сприятливі умови для росту й розмноження *Helicobacter pylori*, яку фіксували з високою частотою у хворих із хворобою Грейвса. Констатовано, що у хворих із гіпотиреозом та ІР частота наявних підвищених рівнів *Staphylococcus aureus* вища, ніж у здорових людей.

На відміну від здорових людей у хворих із порушеним вуглеводним обміном і дисфункцією ЩЗ *Candida albicans* виявляли частіше. Уперше виявлено зв'язок між МК та титрами антитіл до ЩЗ, а саме ТА/рТТГ прямо корелює з *Candida krusei* і з *Helicobacter pylori*.

Ключові слова: патогенез цукрового діабету, мікробіота кишківника, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Грейвса, інсулінорезистентність, ожиріння, ендемічний зуб, йодна недостатність, багатофакторні захворювання, холестерин, ліпідограма, дієта.

ANNOTATION

Moskva K.A. Structural and functional state of intestinal microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in the condition of thyroid dysfunction. – Manuscript.

Dissertation for the academic degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.03.04 "Pathological Physiology". - Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

The dissertation is devoted to the study of the structural and functional state of the intestinal microbiota in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus under the condition of thyroid dysfunction and the assessment of the pathogenetically grounded prognostic significance of bacteriological markers in the development of carbohydrate metabolism disorders in the conditions of thyroid pathology.

In accordance with the goals and objectives, the dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to a significant scientific and practical problem, which consists in clarifying the patterns of the intestinal microbiota at the stages of development of the most common endocrinopathies that develop from obesity, prediabetes to type 2 diabetes mellitus against the background of iodine deficiency, which is typical for the Lviv region in the form of endemic goiter and functional disorders of the thyroid gland using examples hypothyroidism and Graves' disease with insulin resistance.

It has been found that the ratio of mass to height has a greater effect on the obligate microbiota of the intestine than age. An increase in body mass index negatively affects the number of bacteria in the direction of decreasing those genera that are usually counted as health markers. To clarify the conclusion, the results of the trend towards a probable difference in correlations with the body mass index, namely, the direct one from *Bacteroides*

thetaiotaomicron, inverse from *Faecalibacterium prausnitzii*, were also used. In patients with obesity and endemic goiter, in contrast to healthy individuals, an increased amount of *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.* and/or *Citrobacter spp.*

We determined that an early marker of probable development at the stages of pathogenesis of Graves' disease is *Clostridium perfringens*, which was detected more often than in healthy individuals, which also not only directly and with high probability correlates with the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone, but is also associated with all key indicators of the thyroid panel, namely, with free thyroxine, free triiodothyronine, as well as with antibody titers to thyroglobulin. It was found that the autoimmune process, which is most often the pathogenetic background of the development of functional disorders of the thyroid gland in the form of hypo- or hyperthyroidism, is characterized by an increase in colonies of fungi *Candida*, *Clostridium perfringens*, *Helicobacter pylori* and *Fusobacterium nucleatum* on the example of study patients.

It was found that *Actinobacteria* can also be used, along with glycated hemoglobin, as a marker of the course of diabetes mellitus and a means of monitoring the effectiveness of treatment. This is because a direct correlation was recorded with a high probability of average strength between glycated hemoglobin and *Actinobacteria*.

For patients with type 2 diabetes mellitus (and existing insulin resistance) combined with thyroid dysfunction, the gut microbiota is characterized by enrichment of *Bacteroidetes* and impoverishment of *Firmicutes genera*, indicating early stages in the pathogenesis of comorbid endocrinopathies. At further stages of pathogenesis, a high frequency of exceeding the reference limits of *Parvimonas micra spp.* was found in patients with autoimmune thyroiditis and insulin resistance, which indicates the activation of pathological processes in the gastrointestinal canal, leading to a false start of the production of autoantibodies in the immune system, followed by a cascade of pathological reactions, which in turn create favorable conditions for the growth and reproduction of *Helicobacter pylori*, which was recorded with high frequency in patients with Graves' disease.

It was found that in patients with hypothyroidism and insulin resistance, the frequency of elevated levels of *Staphylococcus aureus* is higher than in healthy people; similar results have also occurred in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. We can conclude that in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and hypothyroidism, the appearance of a greater than acceptable amount of *Staphylococcus aureus* is a marker of a reduced protective immune response and a prognostic sign of the appearance of severe inflammatory diseases of the gastrointestinal canal in people with endemic goiter.

It was found that patients living in the Lviv region, which is endemic for goiter, have a tendency towards the probability of an inverse relationship between the body mass index and fungi of the genus *Candida spp.*, as well as an inverse probable relationship between *Helicobacter pylori* and the body mass index. In contrast to healthy individuals, patients with impaired carbohydrate metabolism and thyroid dysfunction have *Candida albicans*, detected 32.1% more often. An increase in the frequency of detection and the presence of an inverse correlation may indicate a change in positions and struggles not only between species and types, but also between the kingdoms of microorganisms in the intestine in the conditions of the studied diseases and the prescribed treatment.

For the first time, a connection between the gut microbiota and thyroid antibody titers has been identified, namely the thyroid-stimulating hormone antibody titer directly correlates with *Candida krusei* and *Helicobacter pylori*. An increase in the thyroid-stimulating hormone antibody titer signals the onset of Graves' disease and at the same time indicates weight loss accompanying this category of patients, which is a consequence of the overproduction of thyroid hormones. In this category of patients, the frequency of detection of *Candida krusei* is increased. Therefore, we can assume that the constant leaching of healthy flora from the intestine creates conditions for the growth of *Candida krusei*, which in turn captures larger layers, preventing the restoration of the previous balance of the intestinal microbiota, even if there is a therapeutic effect at the hormonal level from the prescribed treatment.

Keywords: pathogenesis of diabetes mellitus, gut microbiota, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, insulin resistance, obesity, endemic goiter, iodine deficiency, multifactorial diseases, cholesterol, lipid profile, diet

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІТ	Автоімунний тиреоїдит
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
вТ ₃ (fT ₃)	вільний трийодтиронін
вТ ₄ (fT ₄)	вільний тетраїодтиронін (тироксин)
ЖК	жирні кислоти
ЗХ	Загальний холестерин
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
КА	коефіцієнт атерогенності
КЛЖК	Коротколанцюгові жирні кислоти
КНП ЛОР	Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради
ЛПВЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
МК	мікробіота кишківника
МАЖХП	метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ТА/ (ТПО, ТГ, рТТГ)	титри антитіл до (тиреопероксидази, тиреоглобуліну, рецептора тиреотропного гормону)
ТТГ (TSH)	тиреотропний гормон
Т ₃	трийодтиронін
Т ₄	тироксин
ЦД	цукровий діабет
ЦД-2	цукровий діабет 2-го типу
ШКК	шлунково-кишковий канал
ЩЗ	щитоподібна залоза
GLUT4	транспортер глюкози 4
HbA _{1c}	глікований гемоглобін A _{1c}
НОМА (-IR, -β)	гомеостатична модель оцінки (-інсулінорезистентності, -чутливості β-клітин острівців Лангерганса)