

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 6, 2023

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

L-ТИРОКСИН

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

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмаллінколат (тип А), гідроксид довголанцинової парцеляни.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

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

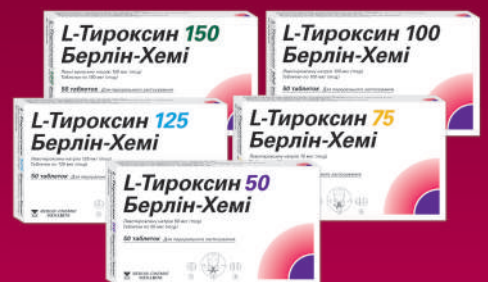
Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не змінює, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при загоді швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливі виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Представництво - БЕРЛІН-ХЕМІ А. МЕНАРІН УКРАЇНА ТОВ

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



Показання.

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

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

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

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

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

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Том 19,
№ 6,
2023



www.mif-ua.com

Буковинський державний медичний університет



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

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

Том 19, № 6, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif.ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 6, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Курпіненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 26.10.2023 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,14
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-ієґ-134.

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

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідчення суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

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

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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

© Буковинський державний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 19, № 6, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,

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

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (26.10.2023, Protocol № 3)

In Ukrainian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,14
Circulation 3000. Order 2023-iej-134.*

Editorial office address:

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

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board

of the International Journal of Endocrinology)

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko V.O.

(Kharkiv, Ukraine)

Vernyhorodskiy V.S.

(Vinnytsia, Ukraine)

Vlasenko M.V.

(Vinnytsia, Ukraine)

Gendeleka H.F. (Odesa, Ukraine)

Goncharova O.A.

(Kharkiv, Ukraine)

Didushko O.M.

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.

(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Kozakov O.V. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.

(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O.

(Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.

(Kyiv, Ukraine)

Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Pasiechko N.V.

(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.H. (Kyiv, Ukraine)

Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)

Sirenko Yu.M. (Kyiv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Khyzhniak O.O.

(Kharkiv, Ukraine)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M. (Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Minneapolis, USA)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. P. Zimmet

(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2023
© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

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

Огляд літератури

<i>Чернявська І.В., Дубовик В.М., Гончарова О.А., Ашуров Е.М.</i>	
Вплив стресу на морфофункціональний стан щитоподібної залози (огляд літератури)	43
<i>Муравльова О.В., Шаєнко З.О., Дворник І.Л., Сізова Л.М., Ільченко В.І., Пурденко Т.І., Шпетний О.А.</i>	
Цукровий діабет і COVID-19: життя з подвійним ризиком	49
<i>Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Чернявська І.В., Олейнікова С.П., Кривошапка О.В.</i>	
Нові можливості корекції автоімунних порушень у хворих на цукровий діабет 1-го типу та розсіяний склероз	56

Literature Review

<i>I.V. Chernyavska, V.M. Dubovik, O.A. Goncharova, E.M. Ashurov</i>	
The effect of stress on the thyroid morphofunctional status (literature review)	43
<i>O.V. Muravlova, Z.O. Shaienko, I.L. Dvornyk, L.M. Sizova, V.I. Ilchenko, T.I. Purdenko, O.A. Shpetnyi</i>	
Diabetes mellitus and COVID-19: living with double risk	49
<i>P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, I.V. Chernyavska, S.P. Oleynikova, O.V. Kryvoshapka</i>	
Emerging strategies for treating autoimmune disorders in patients with type 1 diabetes and multiple sclerosis	56

Клінічний випадок

<i>Ліщук О.З., Суслик Г.І., Урбанович А.М.</i>	
Рідкісний випадок медулярної карциноми	62
<i>Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Кітура Є.М., Іваницький І.В.</i>	
Проблема своєчасного діагнозу первинного гіперальдостеронізму. Клінічний випадок	65

Clinical Case

<i>O.Z. Lishchuk, H.I. Suslyk, A.M. Urbanovych</i>	
A rare case of medullary carcinoma	62
<i>V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, M.V. Tkachenko, O.A. Kiryan, Ye.M. Kitura, I.V. Ivanitsky</i>	
The problem of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clinical case	65

Рецензії

Рецензія на монографію «Їжа, харчування та хвороби людини. Еволюційний та історичний аспекти» (автор — Г.Ф. Генделека, доктор медичних наук, професор; Одеса: Поліграф, 2023. 496 с.)	70
--	----

Reviews

Review of the monograph “Food, nutrition, and human diseases. Evolutionary and historical aspects” (author — H.F. Hendeleka, MD, PhD, Professor; Odesa: Polygraph, 2023. 496 p.)	70
---	----

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Список літератури

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Отримано/Received 04.07.2023

Рецензовано/Revised 06.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2023 ■

Information about authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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