

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ 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 Н03А А01.

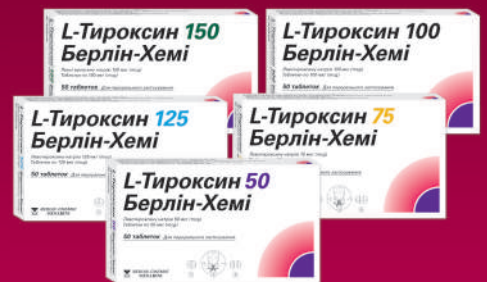
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Неповнений гіпертиреоз будь-якого походження. Неповнена недостатність кори надниркових залоз. Неповнена гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). 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. У окремі події повідомлення 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 супрессором та задоволення термінів раму щитовидної залози, повними чи частими тиреоїдними. 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, Danasekari 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)00837-9. 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 № 19313-9113HP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

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

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)
www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

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

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

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**Literature Review**

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

Клінічний випадок**Clinical Case**

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

Рецензії**Reviews**

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

УДК 616.441:159.944.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1314>Чернявська І.В.¹, Дубовик В.М.², Гончарова О.А.^{1,2}, Ашуров Е.М.²¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Вплив стресу на морфофункціональний стан щитоподібної залози (огляд літератури)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Список літератури

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

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

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

Отримано/Received 30.05.2023

Рецензовано/Revised 01.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2023 ■

Information about authors

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

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

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

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

I.V. Chernyavska¹, V.M. Dubovik², O.A. Goncharova^{1,2}, E.M. Ashurov²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

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

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

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

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