

Кашул Сергій Віталійович,

*аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
serhii.kashul@bsmu.edu.ua
<https://orcid.org/0009-0006-7873-6466>
м. Чернівці, Україна*

Хухліна Оксана Святославівна,

*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>
м. Чернівці, Україна*

Коваленко Світлана Вікторівна,

*доктор медичних наук, професор,
професор кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
svetko@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-1289-8551>
м. Чернівці, Україна*

Гайдичук Володимир Стефанович,

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
wvlad63@bsmu.edu.ua
<http://orcid.org/0000-0001-6117-327X>
м. Чернівці, Україна*

Мандрик Ольга Євгенівна,

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
mandryk.olha@bsmu.edu.ua
<http://orcid.org/0000-0003-0184-4996>
м. Чернівці, Україна*

Вплив ожиріння на функцію щитоподібної залози та на хронічну запальну обструкцію дихальних шляхів через зміни кишкових бактеріальних популяцій

Гіпотиреоз є досить поширеною ендокринною патологією, і, відповідно, впливає на якість життя багатьох людей у загальній популяції, що, зокрема, проявляється у змінах метаболізму та перебігу різноманітних супутніх захворювань, як, приміром, стеатотичної хвороби печінки та хронічного обструктивного захворювання легень. Цим можна пояснити вищу поширеність синдрому гіпотиреозу за даних патологій. Метою нашого дослідження було вивчення впливу висококалорійного харчування з незбалансованим вмістом окремих нутрієнтів та участь щитоподібної залози у нейрогуморальній регуляції таких аспектів виникнення як системного, так і локалізованого в дихальних шляхах запального процесу, як зміни кишкового мікробіому та його різноманітних зв'язків з респіраторною бактеріальною флорою.

Матеріали і методи. Було проаналізовано 70 літературних джерел, з-поміж них 34 були опубліковані за останні 5 років.

Результати дослідження. Участь гормонів щитоподібної залози у запальних процесах може полягати як у своєму основному шляху реалізації своєї функції, а саме геномному, який полягає у зв'язуванні тиреоїдних гормонів з розміщеними у клітинному ядрі рецепторами, і для подальшої участі у регуляції експресії генів останні зв'язуються з рецептором ретиноїду X, за який можуть конкурувати також рецептори, які активуються проліфератором пероксисом, та печінкові X-рецептори; так і в другорядних, негеномних, ефектах, які можуть бути спричинені взаємодією з білком цитоплазматичної мембрани інтегрином $\alpha_3\beta_1$ та дією їх ендогенного катаболіту 3,5-дйодо-L-тироніну на мітохондріальний дихальний ланцюг, яка в експериментальних умовах сповільнювала або навіть зупиняла аліментарне ожиріння, та пов'язані з ним процеси. Було виявлено, що гіпотиреоз відображається на стані кишкового мікробіому: встановлено крім роди бактерій, які позитивно або негативно корелюють з параметрами аденогіпофізарно-тиреоїдної функції, а також зниження синтезу бактеріями коротколанцюгових жирних кислот, які сприяють бар'єрній функції кишківника, а також

справляють імуномодулюючий вплив на респіраторну систему, що було також встановлено і в осіб з хронічним обструктивним захворюванням легень з прозапальним харчовим раціоном. **Висновки.** Зміни в дієті та кишковому мікробіомі можуть впливати на перебіг гіпотиреозу та ХОЗЛ, як окремо, так і в коморбідності, тож дієтично зумовлену патологію слід також розглядати як негативний предиктор їхнього розвитку, який можна усунути.

Ключові слова: стеатотична хвороба печінки, лептин, гіпотиреоз, кишковий мікробіом, хронічне обструктивне захворювання легень.

Kashul Serhii Vitaliiyovych, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, serhii.kashul@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0006-7873-6466>, Chernivtsi, Ukraine

Khukhlina Oksana Sviatoslavivna, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>, Chernivtsi, Ukraine

Kovalenko Svitlana Viktorivna, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, cvetko@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-1289-8551>, Chernivtsi, Ukraine

Haidychuk Volodymyr Stefanovych, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, wvlad63@bsmu.edu.ua, <http://orcid.org/0000-0001-6117-327X>, Chernivtsi, Ukraine

Mandryk Olha Yevhenivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, mandryk.olha@bsmu.edu.ua, <http://orcid.org/0000-0003-0184-4996>, Chernivtsi, Ukraine

Influence of obesity on thyroid gland function and chronic inflammatory obstruction of respiratory tracts due to changes in intestinal bacterial populations

Hypothyroidism is a fairly common endocrine pathology, and, accordingly, affects the quality of life of many people in the general population, which is manifested in changes in metabolism and the course of various concomitant diseases, such as, first of all, steatotic liver disease and chronic obstructive pulmonary disease. This can explain the higher prevalence of hypothyroidism syndrome under these pathologies. **The aim of our study** was to explore the impact of high-calorie nutrition, unbalanced content of certain nutrients and thyroid gland function in the neurohumoral regulation of such aspects of the emergence of both systemic and localized inflammatory processes, as well as changes in the intestinal microbiome and its various relationships with the respiratory bacteria.

Materials and methods. 70 literary sources were analyzed, of which 34 were published during last 5 year-time.

Research results. The participation of thyroid hormones in inflammatory processes can be in its main way of its action, namely the genomic one, which consists in binding thyroid hormones to receptors located in the cell nucleus, and for further participation in the regulation of gene expression, they bind to the retinoid X receptor, for which peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors can also compete; as well as in secondary, non-genomic, effects that can be caused by the interaction with the cytoplasmic membrane protein $\alpha_3\beta_3$ integrin and the action of their endogenous catabolite 3,5-diiodo-L-thyronine on the mitochondrial respiratory chain, which in experimental conditions slowed down or even stopped dietary obesity, and related processes. It was found that hypothyroidism is reflected in the state of the gut microbiome: there are some genera of bacteria which positively or negatively correlate with pituitary and thyroid function parameters, as well as a decrease in the synthesis of short-chain fatty acids by bacteria, which contribute to the barrier function of the intestine, and also have an immunomodulatory effect, have been established on the respiratory system, which was also established in people with chronic obstructive pulmonary disease with a pro-inflammatory diet. **Conclusions.** Changes in diet and gut microbiome can influence the course of hypothyroidism and COPD, both individually and in comorbidity, so dietary-related pathology should also be considered as a negative predictor of their development that can be eliminated.

Key words: steatotic liver disease, leptin, hypothyroidism, gut microbiome, chronic obstructive pulmonary disease.

Вступ. Гіпотиреоз є другою за поширеністю з патологій ендокринної системи, причому близько у 5% загальної популяції він є діагностованим [1], а невиявленим може бути ще у стількох [2]. Утім, дані досліджень із деяких країн [3, 4] свідчать про суттєву динамічність цього показника: так, у США він із часом має тенденцію до зростання (з 9,5% у 2012 р. до 11,7% у 2019 р.) [4]. Нарівні із цим у світі стрімко зростає розповсюдженість іншої патології, що становить глобальну медико-соціальну проблему – неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), для якої у 2023 р. було затверджено нову назву – стеатотична хвороба печінки (СХП) [5, с. 1548] з метою уникнення в номенклатурі таких стигматизуючих слів, як «жирова» та «неалкогольна». Відповідно до одного з систематичних оглядів та його мета-аналізу, глобальна поширеність НАЖХП зросла

з 25,3% у 1990–2006 роках до 38,0% у 2016–2019 роках [6]. Існує прогноз, що до 2040 року глобальна поширеність СХП досягне 55,4% [7], як тим часом значно збільшиться тягар ускладнень СХП (декомпенсований цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, печінкова недостатність) навіть у розвинених економіках світу [8]. У етіопатогенетичній структурі СХП її найпоширенішим видом є зумовлена метаболічною дисфункцією (91,52%) [9], тобто спричинена ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією [5, с. 1551].

Дані мета-аналізів показують вищі показники поширеності гіпотиреозу серед хворих на НАЖХП/СХП в порівнянні з загальною популяцією [10–13].

З кожним десятиліттям хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) стає все більш розповсюдже-

ною в світі. Відомо, що у світі на ХОЗЛ хворіє близько 300 млн людей, а поширеність складає 12,2% [14, 15]. Згідно з даними популяційних досліджень, станом на 2019 рік ХОЗЛ займав третє місце у світі серед причин смерті за кількістю померлих, причому більшість смертей припадає на країни з низьким і середнім доходом [16], а, отже, із високим забрудненням довкілля. До 2050 р. прогнозується зростання розповсюдженості ХОЗЛ у світі на 23% до 600 млн осіб, причому його тягар стане все більшим серед жінок і в країнах, що розвиваються [17]. В останні роки його виявляють у віці, абсолютно відмінному від типових 40 років і старше, а саме у 20–30 років [18]. Відомо, що ХОЗЛ пов'язана зі значною кількістю супутніх захворювань, і оцінка витрат, які безпосередньо пов'язані з ХОЗЛ (від 2 до 10 тис. євро/рік на 1 пацієнта), не враховує їхнього тягара [19].

Стосовно коморбідного перебігу, існують дані про поширеність гіпотиреозу у 21,2% серед хворих на ХОЗЛ [20], що є також вищим за загальну популяцію.

Мета дослідження – вивчити впливу незбалансованої дієти та підвищеного трофологічного статусу на зрушення осі гормональної регуляції «гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза (ЩЗ) – периферичні тканини» з розвитком гіпотиреозу та зміни кишкового мікробіому на цьому тлі, що можуть, своєю чергою погіршувати перебіг запального процесу в дихальних шляхах (ДШ), зокрема, за хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Методологія та методи дослідження. Було проаналізовано 70 літературних джерел, серед них 34 були опубліковані за останні 5 років, що були знайдені з застосуванням баз даних PubMed та Science Direct за такими пошуковими фразами та їх поєднаннями: “hypothyroidism”, “steatotic liver disease”, “nonalcoholic fatty liver disease”, “pro-inflammatory diet”, “obesity”, “leptin”, “gut microbiome”, “lung microbiome” та “chronic obstructive pulmonary disease”.

Виклад основного матеріалу дослідження. Як відомо, тиреоїдні гормони, трийодтиронін (T_3) та тироксин (T_4) відіграють критичну роль у рості, а також розвитку нервової системи у дітей та підлітків, а в усі вікові періоди – у перебігу метаболічних процесів [21]. Їхня метаболічна включає в себе регуляцію споживання кисню, а також обміну білків, вуглеводів і особливо ліпідів, зокрема синтезованих печінкою, і більшість ефектів на гомеостаз проявляється зміненою експресією, особливо на етапі транскрипції, генів внаслідок взаємодії з ядерними рецепторами. Розрізняють два основних види ядерних рецепторів тиреоїдних гормонів: зосереджені у жировій тканині, серці та скелетних м'язах α -рецептори, і розміщені в печінці β -рецептори. Саме останні і регулюють метаболізм холестерину та ліпопротеїнів [22] – через них реалізуються синтез і секреція жовчних кислот, утворюваних із холестерину, екскреція вільного холестерину в жовч, а також експресія рецепторів ліпопротеїдів у печінці. T_3 і T_4 пригнічують синтез тригліцеридів у печінці, а також посилюють зворотний транспорт холестерину, таким чином сприяючи активності антиатерогенного холестерину в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ) [25].

Що є не менш важливим, ці гормони можуть зв'язувати ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) [24].

Утім, рецептори тиреоїдних гормонів (РТГ) зазнають переходу у своїй сигнальній дії у зв'язку з можливістю перехресної передачі сигналів разом із рецепторами, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR) та печінковими X-рецепторами (LXR), зокрема через конкурентне зв'язування з рецептором ретиноїду X, разом із яким ядерний рецептор одного з зазначених видів стає гетеродимером з'єднується з регуляторними ділянками цільових генів, сприяючи їх експресії [26, 27]. У нормі РТГ зв'язуються з T_3 і T_4 з вищою спорідненістю, аніж PPAR та LXR, що забезпечує домінуючу порівняно з останніми експресію РТГ [27]. Експериментально було встановлено, що агоніст PPARу розиглітазон знижує рівні тиреоїдних гормонів у плазмі разом із експресією печінкових дейодиназ, таким чином зміщуючи енергообмін на анаболічний тип, що можна пояснити зниженням транскрипційної активності РТГ [28]. Утім, дані нещодавніх досліджень демонструють чимало корисних ефектів активації рецепторів PPARу піоглітазоном, а також такими харчовими продуктами, як куркума, цимбогон (більш відомий під назвами «лимонна трава», «лимонне сорго») та гранат звичайний, як: протизапальний через активацію ядерного фактора каппа-В, інсуліносенситизація периферичних тканин та нейропротекція [29], що вимагає подальшого вестороннього вивчення можливих впливів на PPAR.

В останні роки знання про дію тиреоїдних гормонів (ТГ), окрім давно відомих геномних ефектів, були суттєво доповнені її негеномними механізмами [30], зокрема, через зв'язування з інтегрином $\alpha_3\beta_1$ на цитоплазматичній мембрані [31, 32], за посередництва вторинного месенджера цАМФ [33]. Серед негеномних ефектів було досліджено проліферацію ендотеліоцитів [34], стимулювання росту гліобластом [35], регулювання стану актину в нейронах [36]. Також, згідно з одним із проаналізованих оглядів [23], позагеномна дія ТГ поширюється і на їх ендогенний катаболіт 3,5-дйодо-L-тиронін (3,5- T_2), утворюваний дейодиназами 1 і 2 типів [37], який зв'язується з субодиницею Va цитохром-С-оксидази мітохондріального дихального ланцюга, пригнічуючи її алостеричне інгібування АТФ [38]. Експериментальні дослідження, проведені на щурах з ожирінням, спричиненим дієтою, показали зниження жирової маси та рівня сироваткового лептину, підвищення енерговитрат за зниження рівня тиреотропного гормону (ТТГ) після отримання 3,5- T_2 впродовж 14 днів [39], а також усунення інсулінорезистентності (42) і відсутність стеатозу печінки при гістологічному дослідженні [40]. В двох еутиреоїдних пацієнтів застосування 3,5- T_2 призвело до зниження маси тіла без змін рівнів вільних T_3 та T_4 та ТТГ [41].

Як відомо, жирова тканина також здійснює гуморальну регуляцію метаболізму, виділяючи адипокіни, зокрема лептин, який активує гіпоталамічний центр насичення, викликаючи в аркуатному ядрі зниження синтезу нейропептиду-У, стимулюючого апетит. При ожирінні гіпоталамічні центри стають лептинорезистентними, що спричиняє гіперфагію, незважаючи на підвищений рівень циркулюючого лептину [43]. Також

лептин є важливим нейроендокринним регулятором осі «гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ», що підвищує експресію тироліберину в паравентральному ядрі гіпоталамуса, що стимулює синтез ТТГ аденогіпофізом, і, навпаки, сам ТТГ посилює секрецію лептину жировою тканиною людини [44]. Про існування можливого зворотного зв'язку між лептином і ТТГ свідчить і модуляція активності дейодинази, завдяки якій інтенсифікується експресія Т4 у Т3 [45].

Ожиріння, разом із характерними для нього інсуліно- та лептинорезистентністю, є не лише предиктором гіпотиреозу, а й фактором ризику розвитку аутоімунітету ЩЗ. Так, у одному з проведених крос-секційних досліджень було показано, що рівні лептину були вищі у тих пацієнтів із ожирінням, які мали аутоімунну патологію ЩЗ. Також були достовірно підвищені рівні загального холестерину (ХС) та ХС ЛПНЩ за впливу аутоімунітету ЩЗ та гіпотиреозу [46]. Також підвищений рівень лептину виявлявся у пацієнток з післяпологовим тиреоїдитом [47]. Відомо, що як адипоцитокін, лептин на рівні з прозапальним ІЛ-6 через пригнічення Th1-хелперів посилює аутоімунне пошкодження ЩЗ, а саме через зниження проліферації стимульованих антитілами до CD3 та CD28 регуляторних Т-лімфоцитів (Treg), які мали б виступати супресорами аутоімунних реакцій і апоптозу Th1-хелперів [48].

Іншим аспектом впливу дієти на організм, особливо за коморбідного перебігу захворювань, прийнятним одне з яких має запальний компонент, як наприклад ХОЗЛ, є здатність окремих нутрієнтів позитивно або негативно регулювати запалення. Так, було розроблено харчовий запальний індекс (Dietary Inflammatory Index, ДІІ) на основі даних із майже двох тисяч публікацій у медичних часописах [49], і завдяки цьому можна розрахувати сумарний прозапальний потенціал різних дієтичних режимів [50, 51]. Кишечник, який першим контактує з продуктами деградації їжі, володіє надзвичайною бар'єрною функцією, яка є унікальною завдяки автохтонній мікробіоті, Пеєровим бляшкам, а також білковим молекулам адгезії між ендотеліоцитами [52] і глікопротеїнам, що секретуються келихоподібними клітинами в просвіт кишки [53]. За впливу прозапальних нутрієнтів, змін множинності та різноманітності кишкової мікробіоти, в тому числі за ХОЗЛ, про що буде згадано нижче, бар'єрні властивості кишкової стінки знижуються, що знаходить відображення у терміні «нещільна кишка». І саме через неї безліч антигенів надмірно атакують імунну систему – це, зокрема, антигени кишкової палички, глютену, казеїну, що є подібними до антигенної структури ЩЗ і зумовлюють ризик виникнення аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) [54, с. 221], що певною мірою визначає терапевтичну та навіть профілактичну тактику.

В одному з досліджень, яке вивчало кишковий дисбіоз за первинного гіпотиреозу методами секвенування 16S рРНК у калі та трансплантації фекального мікробіому мишам [55], було виявлено збільшення індексів множинності Chao 1, Ace, а індекси різноманітності Шеннона і Сімпсона були значно нижчими за первинного гіпотиреозу у порівнянні з контрольною групою, а також наступних маркерних бактерій: Veillonella,

Paraprevotella, які були зниженими та мали позитивну кореляцію з рівнями вільних Т3 і Т4 та негативну ТТГ, а підвищеними були Rheinheimera та Neisseria, причому множинність останньої мала зворотню кореляцію з вільними Т3 та Т4 і ТТГ. Також в кишковому вмісті була значно знижена за гіпотиреозу експресія генів ферментів, які відповідають за синтез коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК): бутирил-КоА-трансферази, лактоїл-КоА-дегідратази, пропіональдегідегідрогенази, метилмалоніл-КоА-декарбоксилази. КЛЖК відіграють роль джерела енергії для колоноцитів та підтримують бар'єрну функцію кишечника. На користь останнього свідчить знижена експресія мРНК білків зона occludens-1 (ZO-1), junctional adhesion molecule A (JAM-A) та оклюдину в мишей, яким трансплантували фекальну мікрофлору пацієнтів із гіпотиреозом. Через це в кровообіг надходить все більше ліпополісахаридів (ЛПС), що, у свою чергу, інгібує печінкову дейодиназу [55], порушуючи регуляцію в осі «гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ». Не слід забувати і про те, що чинником надмірного бактеріального росту в таких випадках може слугувати і характерна для гіпотиреозу гіпоперистальтика кишечника. Також слід відзначити результати ще одного дослідження кишкової мікрофлори вже у хворих на АІТ, де була знижена присутність бактерій Prevotella, яка негативно корелювала з прозапальною активністю Th17-клітин та позитивно – з диференціацією Treg-клітин [56].

Зміни мікробіому кишківника, і, відповідно, зміни мікробіомної осі «кишківник – ЩЗ», можуть бути спричинені ХОЗЛ на фоні прозапального харчування, через парадигму осі «кишківник – легені», необхідно розглядати як один зі шляхів патогенетичного зв'язку коморбідності ХОЗЛ і гіпотиреозу.

За відправну точку вивчення легеневого мікробіому слід брати 2010 р., відколи дослідники почали послідовно визначати склад мікробіоти ДШ [57]. І за цей час було з'ясовано, що аналогічно кишківнику, в мікробіомі ДШ домінують бактерії, що продукують КЛЖК [58]. Його склад визначається імміграцією мікроорганізмів у ДШ, їх елімінацією і відтворенням. Основним локусом, звідки відбувається мікробна імміграція, є ротова порожнина та глотка. Елімінація же досягається через мукоциліарний кліренс, який саме порушується при ХОЗЛ. Дисбаланс імміграції та елімінації призводить до надмірного росту певних видів бактерій, які зумовлюють загострення ХОЗЛ [58]. Зростає кількість таких умовно-патогенних бактерій, як *Paeruginosa*, *Lactobacillus*, причому з позитивною кореляцією до ступеня обмеження повітряного потоку [57]. Окрему увагу слід звернути на зростання колонізації патогенними стрептококами, зокрема *S.parasanguinis* B – як у ДШ [59], так і в кишковій мікрофлорі хворих на ХОЗЛ, особливо курців [60]. Слід врахувати, що, аналогічно ШКТ, патогени пошкоджують фактори адгезії ендотеліоцитів і в ДШ. Так, при ХОЗЛ виявлено зниження експресії білків оклюдинів і клаудинів [58]. Також це може відбуватися і через зв'язування бактеріальних патогенів з фактором активації тромбоцитів і рецепторами маноно-6-фосфату [58]. Було експериментально доведено транслокація легеневої мікро-

біоти в периферичний кровотік із подальшою зміною кишкового мікробіому при інтратрахеальному введенні ЛПС [61].

Порушення кишкового бар'єру, зокрема пов'язане з дією нутрієнтів, можуть спричинити переміщення мікроорганізмів через кровотік, викликаючи тривале системне запалення, що призводить до пошкодження легеневої паренхіми, включаючи фіброз [62]. Так, при ХОЗЛ системне запалення пригнічується під впливом дієти з високим вмістом харчових волокон, причому високий вміст пектину достовірно більше, ніж високий вміст целюлози, сприяє продукції кишковою мікробіотою КЛЖК, які відіграють імуномодулюючу функцію в легенях, пригнічуючи гіперреактивне запалення ДШ, зумовлене вродженими лімфоїдними клітинами 2 типу (ILC2), а також можуть пригнічувати прогресування емфіземи [63,64]. Також було показано зменшення ризику захворюваності на ХОЗЛ за підвищеного споживання омега-3 жирних кислот [65]. Були проведені популяційні дослідження, що показали зв'язок із загальним ДП добового дієтичного режиму із підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ [66], захворюванням на ХОЗЛ впродовж 11 років спостереження [67], а також з вищим ризиком раннього виникнення ХОЗЛ і зниженням функції зовнішнього дихання [68]. Так, збалансований режим харчування з підвищеним вмістом фруктів і таких білкових продуктів, як птиця, яйця, риба та морепродукти, а також так звана «середземноморська» дієта, збагачена рослинними продуктами та оливковою олією, пов'язані з меншим ризиком ХОЗЛ [67], отже, можуть мати протизапальні властивості, тоді як високоенергетична дієта з високим вмістом цукру та жирів разом із низьким споживанням фруктів

та овочів є прозапальною [68], і особливу роль у підвищенні ризику ХОЗЛ відіграє оброблене та необроблене червоне м'ясо, які містять у високих кількостях кінцеві продукти посиленого глікування, які є прозапальними та інтенсифікують оксидативний стрес [69].

Нарівні з «нешільною кишкою» та нутрієнтами власний вплив на легені має і сама кишкова мікробіота. Прямий її ефект полягає у посиленні бактеріальними пептидогліканами та ЛПС імунної відповіді макроорганізму, непрямими ж впливами є стимуляція розвитку імунних клітин неметаболізованими КЛЖК, які потрапляють у периферичний кровообіг, міграцією з кишківника в легені ILC2 і Th17-клітин у легені, а також захисна функція мікробного метаболіту деамінотирозину, яка запобігає інфікуванню вірусами грипу через посилення синтезу інтерферону α [70].

Висновки з дослідження. Завдяки даним численних досліджень, проведених в останні роки, присвячених як паралельним, так і взаємопов'язаним впливам харчового раціону та змін кишкового мікробіому на перебіг та навіть виникнення гіпотиреозу та ХОЗЛ, ми маємо можливість виявляти та вивчати спільні етіопатогенетичні ланки саме комплексно вивчаючи стиль життя, шкідливі звички, динаміку клінічної картини, параметри метаболізму, функціонування ендокринної системи, а також кишковий мікробіом та метаболізм у коморбідних пацієнтів. Таким чином, за подальшого розвитку даного напрямку вивчення даних захворювань ми будемо здатні розробляти нові, значно ефективніші заходи їхньої фармакотерапії та вторинної профілактики – і за ізольованого перебігу кожного з них, і, що найважливіше, за їх коморбідності.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Кашул С.В. – ідея, мета, пошук та відбір літературних джерел, підготовка тексту статті;

Хухліна О.С. – ідея, мета, описання результатів, формулювання висновків, участь в обговоренні матеріалу, редагування змісту та тексту статті;

Коваленко С.В. – участь в опрацюванні та обговоренні матеріалу;

Гайдичук В.С. – участь в опрацюванні та обговоренні матеріалу;

Мандрик О.С. – участь в опрацюванні та обговоренні матеріалу, обробка статті для подачі на публікацію.

ЛІТЕРАТУРА

- Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019 Sep;36(Suppl 2):47-58. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8.
- Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J.* 2019 Jun;8(3):130-43. doi: 10.1159/000499751.
- Strikić Đula I, Pleić N, Babić Leko M, Gunjača I, Torlak V, Brdar D, et al. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. *Biology (Basel).* 2022 Mar 2;11(3):394. doi: 10.3390/biology11030394.
- Wyne KL, Nair L, Schneiderman CP, Pinsky B, Antunez Flores O, Guo D, Barger B, Tessnow AH. Hypothyroidism Prevalence in the United States: A Retrospective Study Combining National Health and Nutrition Examination Survey and Claims Data, 2009-2019. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 10;7(1):bvac172. doi: 10.1210/endo/bvac172
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwa F et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520
- Younossi ZGP, Paik J, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023 Apr 1;77(4): 1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.

7. Le MH, Yeo YH, Zou B, Barnet S, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022 Oct;28(4):841-850. doi: 10.3350/cmh.2022.0239.
8. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
9. Lee BP, Dodge JL, Terrault NA. National prevalence estimates for steatotic liver disease and subclassifications using consensus nomenclature. *Hepatology*. 2023 Sep 20. doi: 10.1097/HEP.0000000000000604.
10. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 7;20(25):8102-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8102.
11. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros CS, et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018 Oct;28(10):1270-84. doi: 10.1089/thy.2018.0257.
12. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50:1153-1162. doi: 10.1016/j.dld.2018.08.012.
13. Loosen SH, Demir M, Kostev K, Luedde T, Roderburg C. Incidences of hypothyroidism and autoimmune thyroiditis are increased in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e1008-e1012. doi: 10.1097/MEG.0000000000002136.
14. Ruvuna L, Sood A. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2020 Sep;41(3):315-327. doi: 10.1016/j.ccm.2020.05.002.
15. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019 Mar 19;25(1):47-57. doi: 10.26719/emhj.18.014.
16. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
17. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2346598. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.46598
18. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 447-58. doi: 10.7189/jogh.12.04052
19. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Doyle-Waters MM, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Jan;20(1):11-23. doi: 10.5588/ijtld.15.0472.
20. Terzano C, Romani S, Paone G, Conti V, Oriolo F. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung*. 2014 Feb;192(1):103-9. doi: 10.1007/s00408-013-9537-6.
21. Braverman LE, Cooper D, Kopp S, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2021. 912p.
22. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):259-69. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
23. Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G, Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 10;21(11):4140. doi: 10.3390/ijms21114140.
24. McLean TR, Rank MM, Smooker PM, Richardson SJ. Evolution of thyroid hormone distributor proteins. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 25;459:43-52. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.038.
25. Angelin B, Rudling M. Lipid lowering with thyroid hormone and thyromimetics. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Dec;21(6):499-506. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283402e9c
26. Lu C, Cheng SY. Thyroid hormone receptors regulate adipogenesis and carcinogenesis via crosstalk signaling with peroxisome proliferator-activated receptors. *J Mol Endocrinol*. 2010 Mar;44(3):143-54. doi: 10.1677/JME-09-0107.
27. Kouidhi S, Clerget-Froidevaux MS. Integrating Thyroid Hormone Signaling in Hypothalamic Control of Metabolism: Crosstalk Between Nuclear Receptors. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 11;19(7):2017. doi: 10.3390/ijms19072017.
28. Festuccia WT, Oztezcan S, Laplante M, Berthiaume M, Michel C, Dohgu S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated positive energy balance in the rat is associated with reduced sympathetic drive to adipose tissues and thyroid status. *Endocrinology*. 2008 May;149(5):2121-30. doi: 10.1210/en.2007-1553.
29. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR- γ as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 Disease. *Molecules*. 2020; 25(9):2076. doi: 10.3390/molecules25092076
30. Flamant F, Cheng SY, Hollenberg AN, Moeller LC, Samarut J, Wondisford FE, et al. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. *Endocrinology*. 2017 Jul 1;158(7):2052-57. doi: 10.1210/en.2017-00250.
31. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):139-70. doi: 10.1210/er.2009-0007.
32. Hercbergs A. Clinical Implications and Impact of Discovery of the Thyroid Hormone Receptor on Integrin $\alpha\beta3$ -A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:565. doi: 10.3389/fendo.2019.00565.
33. Shih A, Zhang S, Cao HJ, Tang HY, Davis FB, Davis PJ, et al. Disparate effects of thyroid hormone on actions of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are mediated by 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase II. *Endocrinology*. 2004 Apr;145(4):1708-17. doi: 10.1210/en.2003-0742.

34. Davis FB, Mousa SA, O'Connor L, Mohamed S, Lin HY, Cao HJ, et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface. *Circ Res*. 2004 Jun 11;94(11):1500-6. doi: 10.1161/01.RES.0000130784.90237.4a.
35. Davis FB, Tang HY, Shih A, Keating T, Lansing L, Hercbergs A, et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res*. 2006 Jul 15;66(14):7270-5. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4365.
36. Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA, Pietrzykowski AZ, Stachelek SJ, Leonard JL. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine. *Brain Res Dev Brain Res*. 2005 Jan 1;154(1):121-35. doi: 10.1016/j.devbrainres.2004.07.016.
37. Morris J.C., Galton V.A. The isolation of thyroxine (T4), the discovery of 3,5,3'-triiodothyronine (T3), and the identification of the deiodinases that generate T3 from T4: An historical review. *Endocrine*. 2019;66:3–9. doi: 10.1007/s12020-019-01990-1.
38. Arnold S., Goglia F., Kadenbach B. 3,5-Diiodothyronine binds to subunit Va of cytochrome-c oxidase and abolishes the allosteric inhibition of respiration by ATP. *Eur. J. Biochem*. 1998;252:325–30. doi: 10.1046/j.1432-1327.1998.2520325.x.
39. Jonas W, Lietzow J, Wohlgemuth F, Hoefig CS, Wiedmer P, Schweizer U, et al. 3,5-Diiodo-L-thyronine (3,5-t2) exerts thyromimetic effects on hypothalamus-pituitary-thyroid axis, body composition, and energy metabolism in male diet-induced obese mice. *Endocrinology*. 2015 Jan;156(1):389-99. doi: 10.1210/en.2014-1604.
40. Giammanco M, Aiello S, Casuccio A, La Guardia M, Cicero L, Puleio R, et al. Effects of 3,5-diiodo-L-thyronine on the liver of high fat diet fed rats. *J Biol Res [Internet]*. 2016 Jun. 27 [cited 2024 Feb. 9];89(1). Available from: <https://pagepressjournals.org/index.php/jbr/article/view/5667>
41. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Di Domenicantonio A, Moreno M, Lanni A, et al. 3,5-diiodo-L-thyronine increases resting metabolic rate and reduces body weight without undesirable side effects. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Oct-Dec;25(4):655-60.
42. de Lange P, Cioffi F, Senese R, Moreno M, Lombardi A, Silvestri E, et al. Nonthyrototoxic prevention of diet-induced insulin resistance by 3,5-diiodo-L-thyronine in rats. *Diabetes*. 2011 Nov;60(11):2730-9. doi: 10.2337/db11-0207.
43. Suriagandhi V, Nachiappan V. Therapeutic Target Analysis and Molecular Mechanism of Melatonin – Treated Leptin Resistance Induced Obesity: A Systematic Study of Network Pharmacology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 22;13:927576. doi: 10.3389/fendo.2022.927576.
44. Menendez C, Baldelli R, Camiña JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol*. 2003 Jan;176(1):7-12. doi: 10.1677/joe.0.1760007.
45. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):165-71. doi: 10.1016/j.mce.2009.06.005
46. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3965-72. doi: 10.1210/jc.2009-2798.
47. Mazziotti G, Parkes AB, Lage M, Premawardhana LD, Casanueva FF, Lazarus JH. High leptin levels in women developing postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Feb;60(2):208-13. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01966.x.
48. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 2007 Feb;26(2):241-55. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.011.
49. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014 Aug;17(8):1689-96. doi: 10.1017/S1368980013002115.
50. Steck SE, Shivappa N, Tabung FK, Harmon BE, Wirth MD, Hurley TG, et al. The Dietary Inflammatory Index: A New Tool for Assessing Diet Quality Based on Inflammatory Potential. *The Digest: The Research Dietetic Practice Group of the Academy of Nutrition and Dietetics [Internet]*. 2014 [Cited 2024 Feb 7];49:1–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/264554956_The_Dietary_Inflammatory_Index_A_New_Tool_for_Assessing_Diet_Quality_Based_on_Inflammatory_Potential
51. Ardini W, Bardosono S. Using the Dietary Inflammatory Index for Assessing Inflammatory Potential of Traditional Cuisine from Four Ethnic Groups in Indonesia. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2020; 8(4): 168-71. doi: 10.12691/jfnr-8-4-2
52. Litwińczuk M, Szydełko J, Szydełko M. The role of gut microbiota in patients with autoimmune thyroid diseases – current status and future perspectives. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(9):816-27. doi: 10.5281/zenodo.3460391
53. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Front Microbiol*. 2018 Mar 12;9:432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.
54. Shidlovskiy VO, Pankiv VI, editors. Avtoimunnyi tyreoidyt u novii realnosti (intryhuiucha khvoroba cherez stolittia pislia pershoho opysu). Ternopil : Ukrmedknyha; 2021. 277 p. [In Ukrainian].
55. Su X, Zhao Y, Li Y, Ma S, Wang Z. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Jun 26;134(12):1521-35. doi: 10.1042/CS20200475.
56. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid*. 2018 Feb;28(2):175-86. doi: 10.1089/thy.2017.0395.
57. Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Sig Transduct Target Ther* 9, 19 (2024). doi: 10.1038/s41392-023-01722-y
58. Invernizzi R, Lloyd CM, Molyneaux PL. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology*. 2020 Jun;160(2):171-82. doi: 10.1111/imm.13195.
59. Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, Lachner N, Budden KF, Kim RY, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun*. 2020 Nov 18;11(1):5886. doi: 10.1038/s41467-020-19701-0.

60. Shanahan ER, Shah A, Koloski N, Walker MM, Talley NJ, Morrison M, et al. Influence of cigarette smoking on the human duodenal mucosa-associated microbiota. *Microbiome*. 2018 Aug 29;6(1):150. doi: 10.1186/s40168-018-0531-3.
61. Sze MA, Tsuruta M, Yang SW, Oh Y, Man SF, Hogg JC, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs. *PLoS One*. 2014 Oct 21;9(10):e111228. doi: 10.1371/journal.pone.0111228.
62. Wang G, Hu YX, He MY, Xie YH, Su W, Long D, et al. Gut-Lung Dysbiosis Accompanied by Diabetes Mellitus Leads to Pulmonary Fibrotic Change through the NF- κ B Signaling Pathway. *Am J Pathol*. 2021 May;191(5):838-56. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.02.019.
63. Lewis G, Wang B, Shafiei Jahani P, Hurrell BP, Banie H, Aleman Muench GR, et al. Dietary Fiber-Induced Microbial Short Chain Fatty Acids Suppress ILC2-Dependent Airway Inflammation. *Front Immunol*. 2019 Sep 18;10:2051. doi: 10.3389/fimmu.2019.02051.
64. Jang YO, Kim OH, Kim SJ, Lee SH, Yun S, Lim SE, et al. High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism. *Sci Rep*. 2021 Mar 26;11(1):7008. doi: 10.1038/s41598-021-86404-x.
65. Wood LG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Mar;18(2):128-32. doi: 10.1097/MCO.0000000000000142.
66. Liu H, Tan X, Liu Z, Ma X, Zheng Y, Zhu B, et al. Association Between Diet-Related Inflammation and COPD: Findings From NHANES III. *Front Nutr*. 2021 Oct 18;8:732099. doi: 10.3389/fnut.2021.732099.
67. Yu W, Pan L, Cao W, Lv J, Guo Y, Pei P, et al. Dietary Patterns and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Chinese Adults: An 11-Year Prospective Study. *Nutrients*. 2022; 14(5):996. doi: 10.3390/nu14050996
68. Chen C, Yang T, Wang C. The Dietary Inflammatory Index and Early COPD: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients*. 2022; 14(14):2841. doi: 10.3390/nu14142841
69. Salari-Moghaddam A, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Processed red meat intake and risk of COPD: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1109-16. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.020.
70. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol*. 2019 Oct;20(10):1279-90. doi: 10.1038/s41590-019-0451-9.