

# LADA-діабет як орфанне захворювання та його зв'язок з іншими аутоімунними хворобами

А.В. Гарницька<sup>1</sup>, О.С. Орлик<sup>2</sup>

1. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
2. ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій» НАН України, м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Латентний аутоімунний діабет дорослих (LADA) – це тип діабету, що розвивається після 30 років і має ознаки цукрового діабету 1 та 2 типів. Його особливістю є те, що руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози відбувається повільніше й пацієнт може протягом певного часу не потребувати інсулінотерапії. Аутоімунні захворювання – це клас хвороб, за яких імунна система сприймає власні клітини як чужорідні й атакує їх. Хоча LADA й аутоімунні хвороби не пов'язані напряму між собою, дослідження показують, що люди з LADA-діабетом мають підвищений ризик розвитку інших аутоімунних захворювань.

**МЕТА.** За допомогою літературних джерел ознайомитися з клінічними проявами, аспектами діагностики та лікування LADA-діабету, а також дослідити взаємозв'язок LADA з іншими аутоімунними хворобами.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Об'єкт – LADA-діабет як орфанне захворювання, його зв'язок з іншими аутоімунними хворобами. Метод дослідження – огляд літературних джерел.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Комбінація LADA й аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) є досить поширеною: за даними досліджень, у 10-25 % пацієнтів з LADA виявляють АІТ. Також було виявлено взаємозв'язок LADA з іншими аутоімунними хворобами, як-от ревматоїдний артрит, хвороба Шегрена, периферична Т-клітинна лімфома, системний червоний вовчак. Цікавим і перспективним напрямом є дослідження мікробіому, адже існує глибокий зв'язок між кишковою мікробіотою й імунною системою, дисрегуляція котрої лежить в основі багатьох важливих захворювань.

**ВИСНОВКИ.** Кожен пацієнт з LADA має індивідуальні особливості, що накладає відбиток на прогноз хвороби та підходи до лікування. Головною метою є підтримка нормального рівня глюкози в крові, щоб уникнути ускладнень. Комбінація LADA-діабету з АІТ є досить поширеною (10-25 % випадків), тому пацієнтам з LADA доцільно пройти обстеження для підтвердження або виключення АІТ. Комбінація LADA-діабету з іншими аутоімунними хворобами трапляється досить рідко, проте може впливати на клінічний перебіг захворювань, погіршувати контроль глікемії та потребувати інтенсивнішого лікування діабету.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет, LADA, латентний аутоімунний діабет дорослих, мікробіом, аутоімунні хвороби, аутоімунний тиреоїдит.

## LADA diabetes as an orphan disease and its connection with other autoimmune diseases

A.V. Garnytska<sup>1</sup>, O.S. Orlyk<sup>2</sup>

1. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
2. SSI "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**BACKGROUND.** Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is a type of diabetes that develops after the age of 30 and has signs of type 1 and type 2 diabetes. Its feature is that the destruction of  $\beta$ -cells of the pancreas occurs more slowly and the patient can during do not need insulin therapy for a certain period of time. Autoimmune diseases are a class of diseases in which the immune system perceives its own cells as foreign and attacks them. Although LADA and autoimmune diseases are not directly related, research shows that people with LADA diabetes have an increased risk of developing other autoimmune diseases.

**OBJECTIVE.** To familiarize with the clinical manifestations, aspects of diagnosis and treatment of LADA diabetes with the help of literary sources, as well as to investigate the relationship of LADA with other autoimmune diseases.

**MATERIALS AND METHODS.** Object: LADA diabetes as an orphan disease and its relationship with other autoimmune diseases. Research method: a review of literary sources.

**RESULTS.** The combination of LADA and autoimmune thyroiditis (AIT) is quite common: according to studies, 10-25 % of patients with LADA have AIT. The relationship between LADA and other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, Sjögren's disease, peripheral T-cell lymphoma, and systemic lupus erythematosus was also revealed. The study of the microbiome is an interesting and promising direction, because there is a deep connection between the intestinal microbiota and the immune system, the dysregulation of which underlies many important diseases.

**CONCLUSIONS.** Each patient with LADA has individual characteristics, which leaves an imprint on the prognosis of the disease and approaches to treatment. The main goal is to maintain a normal level of glucose in the blood to avoid complications. The combination of LADA diabetes with AIT is quite common (10-25 % of cases), so it is advisable for patients with LADA to undergo an examination to confirm or exclude AIT. The combination of LADA diabetes with other autoimmune diseases is quite rare, but it can affect the clinical course of the disease, worsen glycemic control, and require more intensive diabetes treatment.

**KEY WORDS:** diabetes, LADA, latent autoimmune diabetes of adults, microbiome, autoimmune diseases, autoimmune thyroiditis.

### Вступ

Латентний автоімунний діабет дорослих (LADA) – це тип діабету, що зазвичай розвивається після 30 років і поєднує в собі ознаки цукрового діабету (ЦД) 1 та 2 типів, але відмінність полягає в тому, що руйнування клітин підшлункової залози відбувається повільніше й пацієнт може протягом певного часу не потребувати інсулінотерапії [9].

Автоімунні захворювання – це клас хвороб, за яких імунна система організму сприймає власні клітини як чужорідні й атакує їх. Це може призвести до пошкодження тканин та органів і спричинити різноманітні симптоми залежно від того, які системи організму залучені. До автоімунних захворювань належать: ревматоїдний артрит (РА), хвороба Шегрена (ХШ), вузликовий перетинчастий лімфоматоз, хвороба Грейвса, системний червоний вовчак (СЧВ) та багато інших [9, 29].

Хоча LADA й автоімунні хвороби не пов'язані напряму між собою, вони можуть виникати в людей з певною схильністю до автоімунних захворювань. Дослідження показують, що люди з LADA мають підвищений ризик розвитку інших автоімунних захворювань. Також є деякі генетичні чинники, що збільшують ризик розвитку як LADA, так й інших автоімунних захворювань.

### Аналіз літературних даних

#### LADA й автоімунний тиреоїдит

У пацієнтів з LADA може спостерігатися взаємозв'язок з іншими автоімунними захворюваннями, включаючи автоімунний тиреоїдит (АІТ). За цієї хвороби відзначається агресія імунної системи, спрямована на щитоподібну залозу (ЩЗ), що може призводити до зниження її функції та супутніх симптомів, як-от втрата чи набір ваги, втома, депресія тощо.

Комбінація LADA й АІТ є досить поширеною серед пацієнтів зі спектром автоімунних захворювань. Дослідження показують, що в 10-25 % пацієнтів з LADA виявляють АІТ. Це свідчить про значний взаємозв'язок між цими двома хворобами. За даними літератури, LADA й АІТ мають спільний механізм розвитку. Обидві хвороби виникають унаслідок атаки імунної системи на власні клітини організму, що призводить до пошкодження підшлункової залози (в разі LADA) чи ЩЗ (в разі АІТ). Деякі гени одночасно пов'язані як з LADA,

так і з АІТ. Наприклад, гени HLA-DR3 та HLA-DR4 вважаються генетичними чинниками ризику для обох захворювань [2]. Це свідчить про можливу генетичну спадковість цієї комбінації [9, 29, 43, 45].

Для діагностики LADA зазвичай використовують кілька тестів, зокрема:

- аналіз глікемії натще – допомагає запідозрити в пацієнта порушення вуглеводного обміну;
- пероральний глюкозо-толерантний тест – дає змогу визначити, як швидко пацієнт реагує на глюкозу та як його організм толерує глюкозу;
- тест на визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – дає змогу визначити середній рівень глюкози в крові протягом останніх 2-3 місяців.

Для діагностики АІТ можуть використовуватися такі тести:

- аналіз крові на наявність антитіл до тиреоглобуліну та пероксидази ЩЗ – підвищення цих антитіл може бути показником автоімунної атаки на ЩЗ;
- ультразвукове дослідження ЩЗ – може допомогти визначити розміри та структуру ЩЗ, а також наявність вузлів або інших ознак хвороби;
- тест на визначення рівнів тиреоїдних гормонів – допомагає визначити рівні гормонів, які виробляє ЩЗ, що свідчить про її функцію;
- імунні тести – можуть бути корисні при діагностиці LADA й АІТ, оскільки ці хвороби є автоімунними та спричинені порушенням функції імунної системи.

У разі LADA-діабету зазвичай проводять тести на наявність антитіл до GAD-65, IA-2 й інших антигенів підшлункової залози. Ці антитіла можуть бути виявлені в крові хворих на LADA та свідчити про розвиток автоімунного процесу в організмі.

Генетичні тести можуть допомогти встановити підвищений ризик розвитку LADA й АІТ. Однак наразі генетичні тести не є діагностичним інструментом для цих захворювань, оскільки не всі люди з високим ризиком розвитку хвороби внаслідок генетичних чинників страждатимуть на неї.

Для LADA було ідентифіковано декілька генетичних маркерів, які пов'язані з підвищеним ризиком розвитку хвороби. Наприклад, гени HLA-DR3 та HLA-DR4 асоціюються з підвищеним ризиком розвитку LADA. Також деякі гени,

що відповідають за функціонування підшлункової залози, можуть бути пов'язані з ризиком розвитку діабету.

Для АІТ також було ідентифіковано декілька генетичних маркерів, які пов'язані з підвищеним ризиком розвитку хвороби. Наприклад, гени HLA-DR3, HLA-DR5 і CTLA-4 асоціюються з підвищеним ризиком розвитку АІТ. Також деякі гени, що відповідають за функціонування ЩЗ, можуть бути пов'язані з ризиком розвитку цієї хвороби [9, 29, 43, 45].

Важливо зазначити, що на підставі генетичних тестів діагноз не встановлюється, але вони можуть допомогти встановити підвищений ризик розвитку хвороби та сприяти вчасному виявленню та профілактиці.

Існує обмежена кількість клінічних випробувань, які вивчали комбінацію LADA й АІТ. Одним з таких є дослідження, опубліковане в журналі *Journal of Diabetes Investigation* 2020 року. Автори провели систематичний огляд і метааналіз клінічних досліджень, що вивчали клінічні й імунологічні характеристики пацієнтів з LADA та їхніх близьких родичів. Установлено, що в пацієнтів з LADA частота АІТ була значно вищою порівняно з контрольними групами здорових осіб [9, 29].

Взаємозв'язок між цими хворобами підтверджено також у дослідженні, опублікованому в журналі *Frontiers in Endocrinology* 2020 року. Було виявлено співвідношення між генетичними чинниками та ризиком розвитку LADA й АІТ [9, 29, 43, 45].

### **Комбінація LADA й ревматоїдного артриту: автоімунні зв'язки та клінічні наслідки**

LADA й PA є двома хронічними автоімунними хворобами, які впливають на різні органи та системи організму. Останніми роками було виявлено зв'язок між цими двома захворюваннями, що викликало значний інтерес наукової спільноти.

Дослідження показують, що хворі на LADA мають ризик розвитку PA, і навпаки, хворі на PA мають підвищений ризик розвитку LADA. Це може бути пов'язано зі спільним патогенезом автоімунної реакції та генетичними чинниками, які підтримують розвиток обох захворювань. Наприклад, деякі гени, які відповідають за функціонування імунної системи, можуть бути спільними для LADA та PA.

Згідно з дослідженнями приблизно 1-3 % пацієнтів з PA також мають LADA, що свідчить про низьку частоту виникнення цієї комбінації [37].

**Спільні механізми.** Обидві хвороби виникають внаслідок дисрегуляції імунної системи, що призводить до атаки на власні клітини організму й запалення в органах і тканинах.

**Генетичні чинники.** Деякі гени, як-от HLA-DRB1 і PTPN22, пов'язані з ризиком розвитку як LADA, так і PA [15, 19, 21]. Це підкреслює можливу генетичну причину співвідношення між цими двома хворобами.

**Спільні клінічні прояви.** Пацієнти з комбінацією LADA та PA можуть мати спільні клінічні ознаки, як-от суглобовий біль, ранкова жорсткість суглобів, утомля й набряки.

**Клінічні наслідки комбінації LADA та PA.** Комбінація LADA й PA може мати вплив на клінічний перебіг обох захворювань. Наявність обох захворювань може погіршити контроль глюкози в крові та потребувати інтенсивнішого лікування діабету.

**Генетичні тести на асоційовані маркери:** генетичний аналіз HLA-DRB1. Деякі підтипи гена HLA-DRB1, зокрема HLA-DRB104 і HLA-DRB103:01, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку LADA. Своєю чергою, такі підтипи гена HLA-DRB1, як HLA-DRB104:01 і HLA-DRB104:04, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку PA.

Генетичний аналіз PTPN22, STAT4, CTLA-4, PADI4 тощо показав, що ці гени були пов'язані з ризиком розвитку PA.

Важливо пам'ятати, що генетичні тести не можуть однозначно передбачити розвиток хвороби, а лише вказати на підвищений ризик. Інші чинники, як-от спадковість, середовище й імунологічні взаємодії, також впливають на появу цих захворювань.

Перед проходженням генетичного тестування рекомендується проконсультуватися з лікарем-генетиком.

Для LADA-діабету дослідження генетичних чинників є важливим напрямом, оскільки більшість людей з LADA мають генетичну схильність до цієї хвороби. Дослідження показали, що гени, пов'язані з імунною системою, як-от HLA-DRB1, HLA-DQB1 і PTPN22, можуть бути асоційовані з ризиком розвитку LADA.

Щодо PA також існує генетична складова. За даними досліджень, гени, що кодують білки, пов'язані з імунною системою, як-от HLA-DRB1, PTPN22, STAT4 та TRAF1-C5, можуть бути асоційовані з ризиком розвитку PA.

Генетичні тести допомагають виявити наявність генетичних чинників ризику для LADA та PA. Такі тести можуть знайти зміни в генах, які збільшують ризик розвитку цих захворювань. Проте важливо пам'ятати, що генетичний тест не може точно передбачити, чи виникне хвороба.

**Імунні тести** відіграють важливу роль у діагностиці та моніторингу LADA й PA. Деякі з них включають:

- антитіла до глутаматдекарбоксилази (GAD) – є чутливим і специфічним маркером для діагностики LADA. Високі рівні цих антитіл можуть свідчити про автоімунну руйнацію β-клітин підшлункової залози;
- антитіла до інсуліну – можуть бути присутні в пацієнтів з LADA-діабетом, а їхні рівні можуть варіювати залежно від стадії хвороби й індивідуальних особливостей;
- ревматоїдні фактори (RF) – є важливими біомаркерами для PA. Їх виявлення в крові може підтвердити наявність хронічного запалення в суглобах;
- антитіла до циклічних цитрулінових пептидів (CCP) – є біомаркерами, які дуже специфічні для PA. Виявлення антитіл до CCP допомагає в ранній діагностиці та диференціюванні його від інших форм артриту.

Важливо зазначити, що діагноз LADA та PA зазвичай встановлюється на підставі комплексного оцінювання клінічних симптомів, лабораторних досліджень та імунологічних тестів. Тільки лікар може призначити необхідні тести й інтерпретувати їхні результати, враховуючи всі інші клінічні дані [10, 15, 21, 23, 25, 26, 30, 33, 37, 39].

### **LADA та хвороба Шегрена:**

#### **патогенез, діагностика й лікування**

Комбінація LADA й ХШ є рідкісним клінічним явищем. ХШ є системним автоімунним захворюванням, яке характеризується пошкодженням екзокринних залоз, зокрема

слъзовидільних і слинних. Обидва стани мають спільний етіологічний чинник – порушення імунної толерантності, що призводить до розвитку автоімунних реакцій [9, 25-27, 29, 33, 34, 38].

Патогенез комбінації LADA та ХШ не повністю з'ясований, але деякі спільні механізми можуть пояснити зв'язок між цими двома хворобами. Автоімунна реакція, спрямована проти екзокринних залоз у разі ХШ, може активувати імунну систему, що спричиняє розвиток автоімунної руйнації β-клітин підшлункової залози при LADA. Порушення імунної толерантності, генетичні й екзогенні чинники можуть відігравати роль у спільному патогенезі цих захворювань. Обидві ці хвороби, хоч і різні за своєю природою, можуть співіснувати в одній особі, що може призвести до складних клінічних наслідків і потребувати комплексного лікування [9, 25-27, 29, 33, 34, 38].

**Частота співвідношення.** Популяційні дослідження вказують, що у 2-10 % пацієнтів з ХШ також може бути діагностовано LADA. Це свідчить про певну асоціацію між двома хворобами.

**Спільні автоімунні механізми.** Як LADA, так і ХШ є автоімунними захворюваннями, за яких імунна система атакує власні клітини організму. Характерною особливістю ХШ є атака на слинні та слізні залози, а при LADA мішенню є підшлункова залоза.

Дослідження організму та його реакції на хвороби допомагають лікарям краще розуміти їх причини, симптоми й лікування. Деякі дослідження зосереджені на зв'язку між LADA та ХШ, вивчаючи можливі механізми й чинники ризику [9, 25-27, 29, 33, 34, 38].

Одне з таких досліджень, опубліковане в журналі *Diabetes Care* 2018 року, показало, що пацієнти з ХШ мали вищий ризик розвитку LADA, ніж пацієнти без ХШ. У цьому дослідженні було проаналізовано дані 11 555 хворих на ХШ та 46 220 осіб групи контролю, які не мали цієї хвороби. Крім того, дослідження виявило, що пацієнти з комбінацією LADA та ХШ мали серйозніші клінічні прояви, як-от вищий рівень глікемії, зниження функції підшлункової залози та погіршення симптомів ХШ [38].

В іншому дослідженні, опублікованому в журналі *Rheumatology* 2020 року, вивчали зв'язок між ХШ та РА, проте без асоціації з LADA. Було показано, що пацієнти з ХШ мали підвищений ризик розвитку РА порівняно з пацієнтами без цієї хвороби. Висновки дослідження підтверджують наявність зв'язку між ХШ та РА, проте подальші дослідження необхідні для вивчення специфічного зв'язку між LADA та ХШ [38].

Загалом ці дослідження підкреслюють важливість подальшого вивчення співвідношення між LADA та ХШ. Розуміння цього зв'язку може вплинути на діагностику, лікування й управління цими хворобами, забезпечуючи кращу клінічну практику для пацієнтів.

Дослідження генетичних чинників у разі LADA та ХШ може допомогти в розумінні причинно-наслідкового взаємозв'язку, прогнозуванні ризику розвитку й індивідуалізації лікування. Генетичні тести за цих захворювань дають змогу ідентифікувати специфічні генетичні варіанти, які можуть бути пов'язані з вищим ризиком виникнення та прогресування цих хвороб.

**Генетичні чинники.** Дослідження показують, що деякі гени, зокрема HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ8, можуть бути пов'язані з ризиком розвитку як LADA, так і ХШ. Це підкреслює можливу генетичну причину співвідношення між цими хворобами.

**Спільні клінічні прояви.** Пацієнти з комбінацією LADA та ХШ можуть мати спільні клінічні симптоми, як-от сухість слизових оболонок рота й очей, збільшення сечовиділення, погіршення зору.

У разі LADA генетичне тестування може допомогти виявити певні варіанти, які пов'язані з ризиком розвитку цього типу діабету. Наприклад, дослідження показали, що певні генетичні мутації в генах HLA (Human Leukocyte Antigen) асоційовані з підвищеним ризиком LADA-діабету. Генетичні тести можуть ідентифікувати ці мутації та допомогти встановити індивідуальний ризик розвитку цієї хвороби.

За ХШ також вивчається генетична складова. Дослідження вказують на наявність генетичної складової в регуляції імунної відповіді при цьому захворюванні. Генетичні тести можуть допомогти виявити ці варіанти та сприяти ранньому виявленню й лікуванню ХШ.

Проте важливо зауважити, що виключно генетичні тести не використовуються для діагностики LADA чи ХШ, оскільки ці хвороби мають комплексну природу, яка включає не лише генетичні й імунологічні чинники, а й фактори довкілля [9, 25-27, 29, 33, 34, 38].

**Імунні тести** відіграють важливу роль у діагностиці й оцінюванні активності хвороби при LADA та ХШ. Ці тести дають змогу виявити наявність автоімунних антитіл, які спрямовані проти власних тканин організму, що є характерними для цих захворювань.

У разі LADA імунні тести можуть виявити наявність автоантитіл проти β-клітин підшлункової залози, зокрема антитіл проти GAD і тирозинфосфатази. Позитивні результати цих тестів свідчать про наявність автоімунного процесу, який спричиняє руйнування β-клітин підшлункової залози та розвиток LADA.

Щодо ХШ, то імунні тести можуть виявити різні типи автоантитіл, які спрямовані проти різних тканин організму. Найхарактернішими автоантитілами при ХШ є антитіла проти ядерних антигенів (ANA), реактивні антитіла (RF), антитіла IgG Ro60/SS-A (автоантитіла з групи антинуклеарних антитіл) і анти-SS-B(LA) – антитіла до білка, пов'язаного з РНК-полімеразою-3. Ці антитіла виявляються в сироватці крові пацієнтів і вказують на наявність автоімунного процесу, характерного для ХШ.

Імунні тести є важливими інструментами для підтвердження діагнозу LADA та ХШ, а також для визначення стадії хвороби й оцінювання активності процесу [9, 25-27, 29, 33, 34, 38].

### Комбінація LADA та периферичної Т-клітинної лімфоми

LADA й периферична Т-клітинна лімфома (ПТКЛ) є двома різними хворобами, але в деяких випадках можуть спостерігатися в пацієнтів одночасно. LADA має автоімунний характер, подібний до такого за ЦД 1 типу. ПТКЛ належить до групи агресивних (які швидко зростають) раків крові, що вражають лімфатичну систему й можуть поширюватися

(метастазувати) в інші частини тіла. ПТКЛ є формою негоджкінської лімфоми.

Комбінація LADA та ПТКЛ є рідкісним явищем, і дані про її поширеність обмежені. Дослідження показують, що 1-5 % пацієнтів з ПТКЛ також мають діагноз LADA. Це вказує на можливий взаємозв'язок між цими двома хворобами.

Патогенетичні механізми комбінації LADA та ПТКЛ не повністю зрозумілі. Проте відомо, що обидві хвороби мають автоімунний компонент. Вплив імунної системи на розвиток цих захворювань може бути спільним чинником, який зумовлює їх одночасне виникнення [2, 4, 5, 11-13, 16, 17, 20, 22, 28, 32, 38, 40, 42, 44].

### Клінічні ознаки

LADA:

- поступове зростання глюкозозалежного підвищення рівня цукру в крові;
- поява симптомів гіперглікемії, як-от часте сечовиділення, постійна спрага, втрата ваги без видимих причин;
- наявність автоімунних антитіл проти  $\beta$ -клітин підшлункової залози, як-от антитіла до GAD, інсуліну тощо.

ПТКЛ:

- поступове збільшення лімфатичних вузлів, часто безболісне;
- загальні симптоми, як-от слабкість, втрата апетиту, нездужання, нездоровий вигляд;
- локалізовані симптоми залежно від місця розташування уражених вузлів, як-от біль і набряклість.

### Діагностика

LADA:

- визначення рівня глюкози в крові натщесерце та після прийому їжі;
- визначення рівня автоімунних антитіл проти  $\beta$ -клітин підшлункової залози, зокрема антитіл до GAD та ін.

ПТКЛ:

- фізичний огляд, включаючи пальпацію лімфатичних вузлів та оцінювання їхніх розмірів і структури;
- ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів;
- біопсія лімфатичного вузла для підтвердження діагнозу та визначення типу ВПЛ.

### Лікування LADA

**Дієта.** Раціон харчування має бути добре збалансованим з урахуванням умісту вуглеводів, білків і жирів. Рекомендується обмежити споживання простих вуглеводів, вільних цукрів і збільшити споживання складних вуглеводів, які розщеплюються повільно.

**Фізична активність.** Регулярна фізична активність, як-от ходьба, плавання, їзда на велосипеді або інші види аеробних вправ, може допомогти знизити рівень цукру в крові та поліпшити чутливість до інсуліну.

**Протидіабетичні препарати.** Використовуються пероральні протидіабетичні препарати, в деяких випадках може бути необхідне призначення інсулінотерапії.

**Моніторинг рівня глікемії.** Регулярний контроль рівня глюкози в крові допомагає визначити ефективність лікування та можливої корекції терапії.

### Лікування ПТКЛ

Зазвичай залежить від стадії хвороби, загального стану пацієнта й інших чинників. Основні методи лікування ПТКЛ перелічені нижче.

**Хіміотерапія.** Є основним методом лікування ПТКЛ. Використовуються різні хіміотерапевтичні препарати для зниження кількості та розміру злоякісних лімфоцитів у вузлах. Типи хіміотерапії можуть варіювати залежно від стадії хвороби та протоколу лікування.

**Імунотерапія.** Деякі пацієнти можуть бути кандидатами для імунотерапевтичного лікування, котре передбачає використання моноклональних антитіл, які спрямовані на специфічні молекули на поверхні злоякісних лімфоцитів, або імуномодуляторів, які активують імунну систему організму для боротьби з онкологічними клітинами.

**Лімфомоспецифічне лікування.** Деякі види ПТКЛ можуть мати специфічні мутації або аномалії, які можуть бути мішенями для нових видів лікування, як-от терапія інгібіторами білків-кіназ тощо. Ці види лікування спрямовані на певні молекулярні мішені в ракових клітинах, що дає змогу проводити більш цілеспрямовану терапію.

**Лікування опорного стану.** За потреби можуть бути призначені симптоматичні препарати, що спрямовані на полегшення симптомів ПТКЛ, як-от біль, свербіння, посилене потовиділення [2, 4, 5, 11-13, 16, 17, 20, 22, 28, 32, 38, 40, 42, 44].

### LADA та системний червоний вовчак: клінічні особливості й управління

Комбінація LADA та СЧВ являє собою складну клінічну ситуацію, яка потребує спеціалізованого підходу до діагностики й лікування. Поєднання автоімунних захворювань є викликом для клінічної практики, оскільки вони можуть співіснувати в організмі та взаємодіяти, впливаючи на характеристики хвороби, терапевтичну стратегію та прогноз. Комбінація LADA та СЧВ потребує додаткового вивчення й розуміння.

На сьогодні обсяг епідеміологічних даних про поєднання цих двох захворювань є обмеженим. Проте наявні дослідження свідчать про можливу асоціацію між цими двома хворобами зі звітами про поодинокі випадки та малий відсоток співвідношення в пацієнтів.

Комбінація LADA та СЧВ може мати різноманітні клінічні прояви, оскільки обидві хвороби мають свої характеристики й можуть взаємодіяти між собою [3, 6, 19, 31, 36].

**Діабетичні симптоми.** Пацієнти можуть відчувати класичні симптоми діабету, як-от рясне сечовиділення, виражену спрагу та загальну слабкість, які можуть бути спричинені LADA.

**Загальні симптоми СЧВ.** Характерні симптоми включають висипку на шкірі, біль у суглобах, утому, лихоманку, біль у м'язах та ін. Ці симптоми можуть супроводжувати комбінацію LADA та СЧВ.

**Автоімунні ознаки.** Як LADA, так і СЧВ є автоімунними хворобами, тому пацієнти можуть мати імунологічні ознаки, як-от підвищений рівень антитіл (наприклад, антитіл до  $\beta$ -клітин підшлункової залози в разі LADA) чи позитивні результати аналізу на антинуклеарні антитіла (ANA) в разі СЧВ.

## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

**Ускладнення.** Комбінація LADA та СЧВ може призводити до підвищеного ризику ускладнень обох захворювань. Наприклад, пацієнти можуть мати гіперглікемію через взаємодію інсуліну та кортикостероїдів [3, 6, 19, 31, 36].

Діагностика комбінації LADA та СЧВ потребує комплексного підходу, оскільки обидва захворювання мають свої унікальні ознаки та спільні аутоімунні механізми.

**Анамнез і фізичне обстеження.** Лікар проводить докладне опитування пацієнта щодо симптомів, тривалості та характеру проявів. Фізичне обстеження може виявити ознаки СЧВ, як-от висипка, лімфаденопатія тощо.

**Лабораторні тести.** Діагностика LADA передбачає визначення рівня глюкози в крові, а також виявлення антитіл до  $\beta$ -клітин підшлункової залози, зокрема антитіл до інсуліну, GAD і тирозинфосфатази. Для діагностики СЧВ можуть бути проведені тестування на виявлення підвищеного рівня ANA, антитіл до двоспиральної ДНК (dsDNA) та ін.

**Інструментальні дослідження.** Залежно від симптомів і показань можуть бути призначені рентгенографія суглобів, ультразвукове дослідження, комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія органів для виявлення ознак СЧВ.

Лікування комбінації LADA та СЧВ має бути індивідуальним і залежить від клінічних проявів, ступеня вираженості захворювання й потреб пацієнта. Оскільки обидві хвороби є аутоімунними, лікування має бути спрямоване на зниження запалення, контроль симптомів і запобігання ускладненням [3, 6, 19, 31, 36].

### Фармакотерапія

**Ліки для контролю запалення при СЧВ.** Нестероїдні протизапальні препарати або препарати, що модифікують перебіг хвороби (наприклад, кортикостероїди), можуть бути застосовані для зниження запалення.

**Імуномодулятори.** У тяжких випадках можуть використовуватися препарати, що модифікують імунну відповідь, для контролю аутоімунних реакцій.

### Лікування супутніх симптомів

**Самоконтроль.** Регулярний моніторинг глікемії, раціональне харчування, регулярна фізична активність і прийом лікарських препаратів згідно з призначенням лікаря.

**Симптоматичне лікування СЧВ.** Застосування протизапальних препаратів, ліків для контролю болю та запалення [3, 6, 19, 31, 36].

### Кишкова мікробіота, ЦД 1 типу та LADA: потенційний взаємозв'язок

Існує багато доказів, які підтверджують вирішальну роль кишкової мікробіоти в модулюванні імунної системи та виникненні аутоімунних захворювань. Кишкова мікробіота починає розвиватися з перших місяців життя, як і наша імунна система, тому гіпотеза про наявну взаємодію між ними є цілком зрозумілою.

Мікробіота кишківника – це складна екосистема, що складається з бактерій, грибів, архей і вірусів, які живуть у симбіозі з організмом людини. Ця колекція бактерій, архей та еукаріотів, які колонізують травну систему, протягом тисячоліть розвинула захопливі симбіотичні відносини зі своїм

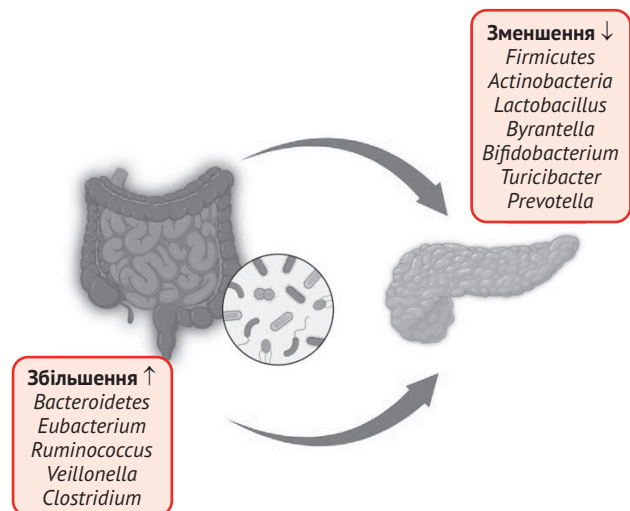
господарем, які характеризуються складною взаємовигідною взаємодією [1].

Багато дослідників припускають, що в патогенезі ЦД 1 типу ключову роль можуть відігравати віруси за кількома механізмами. Згідно з деякими віруси діють шляхом руйнування  $\beta$ -клітин, тоді як для інших вони активують відповідь аутоімунного типу, спрямовану проти цих інсуліносекретувальних клітин [35].

Дослідники давно висунули гіпотезу про те, що пацієнти з ЦД 1 типу мають інший склад мікробіоти кишківника, ніж здорові люди. Ця гіпотеза пов'язана з підвищеною частотою діагностики ЦД 1 типу в розвинених країнах; вважається, що чинники довкілля можуть бути залучені в патогенез [8, 34].

Відомо, що існує глибокий зв'язок між кишковою мікробіотою й імунною системою, дисрегуляція котрої лежить в основі багатьох важливих захворювань. Вважається, що дисбіоз є причиною порушення регуляції розвитку запальної відповіді, що лежить в основі виникнення запального захворювання кишківника [1]. Порушення регуляції імунної системи також бере участь у виникненні інших основних захворювань аутоімунного типу, як-от РА, псоріаз, розсіяний склероз і ЦД 1 типу [1].

У пацієнтів з аутоантитілами було виявлено збільшення частки бактерій, що належать до типу *Bacteroidetes*, тоді як у здорових осіб було виявлено збільшення частки *Firmicutes* (рис.). Окрім того, в пацієнтів із ЦД 1 типу було виявлено зниження мікробіоти, що виробляє коротколанцюгові жирні кислоти [1, 14], і з цієї причини деякі автори припускають, що її поповнення за допомогою трансплантації фекального мікробіому може сповільнити руйнування  $\beta$ -клітин.



**Рис.** Короткий опис основних відмінностей між кишковою мікробіотою пацієнтів із ЦД 1 типу та здорових пацієнтів, за даними, отриманими як від пацієнтів, так і від щурів

Ця гіпотеза також підтверджується результатами експериментів на мишах, у яких трансплантація фекальної мікробіоти зменшила захворюваність на ЦД 1 типу лише в тих, кому трансплантували відібрані фекалії з великою

## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

кількістю *Akkermansia muciniphila* – штаму, який виробляє коротколанцюгові жирні кислоти [1, 24].

У 2021 році було проведено дослідження за участю чотирьох груп людей: перша включала пацієнтів із ЦД 1 типу, друга – з ЦД 2 типу, третя – з LADA-діабетом і контрольна група зі здоровими пацієнтами, яким вводили сироваткові та фекальні метаболіти [2]. Було встановлено, що в мікробіоті хворих на LADA спостерігається зменшення *Faecalibacterium spp.*, *Roseburia spp.*, *Blautia spp.* Це бактерії, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти, котрі, ймовірно беруть участь у патогенезі діабету. Отже, в пацієнтів з LADA спостерігається зміна кишкової мікробіоти, яка дуже нагадує таку в пацієнтів із ЦД 1 типу та має значні відмінності порівняно з мікробіотою здорових людей [1].

Ці важливі та багатонадійні результати мають на меті підтвердити в дослідженні, що проводиться в Китаї [1, 46], в якому оцінюють зв'язок між LADA, берберином і пребіотиком інуліном. Якщо в пацієнтів, які отримують цей пребіотик, буде продемонстровано покращення контролю глікемії, це стане додатковим підтвердженням величезного терапевтичного потенціалу ретельного вивчення мікробіоти.

На думку авторів, на імунну систему суттєво впливають зовнішні чинники, і важливість мікробіому як одного з таких чинників стає дедалі визнанішою. Ці аспекти є цікавими з кількох причин. По-перше, це може допомогти виявити людей з ризиком розвитку діабету в ранньому віці та створити програму скринінгу. Тоді, очевидно, це могло б запропонувати комплексний підхід до лікування. Втручання в мікробіом можуть змінити перебіг і природну історію діабету в молодих пацієнтів, відстрочивши інсулінотерапію та сприяючи збереженню β-клітин підшлункової залози.

Якщо можна визначити чинники ризику цих захворювань, то можна взяти заходів для запобігання їх виникненню. Крім того, нещодавні відкриття про зв'язок між кишковою мікробіотою й розвитком ЦД 1 типу та LADA використовуються для розроблення нових терапевтичних стратегій, як-от використання пребіотиків і трансплантація фекальної мікробіоти.

Наближається ера прецизійної медицини, і, здається, мікробіому призначено відіграти ключову роль.

### Висновки

Кожен пацієнт з LADA має індивідуальні особливості, що накладає відбиток на прогноз хвороби та підходи до лікування. Головною метою є підтримка нормального рівня глюкози в крові, щоб уникнути ускладнень. Комбінація LADA-діабету з АІТ є досить поширеною (10-25 % випадків), тому пацієнтам з LADA доцільно пройти обстеження для підтвердження або виключення АІТ. Комбінація LADA з іншими аутоімунними хворобами, як-от РА, ХШ, ПТКЛ, СЧВ, трапляється досить рідко, проте може впливати на клінічний перебіг захворювань, погіршувати контроль глікемії та потребувати інтенсивнішого лікування діабету.

На імунну систему суттєво впливають зовнішні чинники, і важливість мікробіому як одного з таких чинників стає дедалі визнанішою. Втручання в мікробіом можуть змінити перебіг і природну історію діабету в молодих пацієнтів, відстрочивши інсулінотерапію та сприяючи збереженню β-клітин підшлункової залози. Наразі науковці розробляють нові терапевтичні стратегії, як-от використання пребіотиків і трансплантацію фекальної мікробіоти.

### Література/References

- Piccioni A., et al. Gut microbiota, LADA, and type 1 diabetes mellitus: an evolving relationship. *Biomedicines*. 2023 Mar; 11 (3): 707. DOI: 10.3390/biomedicines11030707. PMID: PMC10045633. PMID: 36979685.
- Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2015; 90 (5): 431-436.
- Aringer M., Costenbader K., Daikh D., et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (9): 1400-1412.
- Armitage J.O. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *Am. J. Hematol*. 2017; 92 (7): 706-715.
- Armitage J.O. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378 (19): 1811-1819.
- Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis*. 2008; 67 (2): 195-205.
- Boddu S.K., Aurangabadkar G., Kuchay M.S. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. 2020; 14: 2211-2217. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.11.012.
- Brown C.T., Davis-Richardson A.G., Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B., et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*. 2011; 6: e25792. DOI: 10.1371/journal.pone.0025792.
- Buzzetti R., Zampetti S., Maddaloni E. Latent autoimmune diabetes in adults: current status and new horizons. *Endocrine*. 2020; 68 (2): 251-262.
- Chatzidionysiou K., Emamikia S., Nam J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis*. 2020; 79 (6): 685-699.
- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (27): 3059-3068.
- Connors J.M. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30 (45): 4459-4467.
- d'Amore F., Gaulard P., Trümper L., et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2015; 26 (Suppl. 5): v108-v115.
- De Groot P., Nikolic T., Pellegrini S., Sordi V., Imangaliyev S., et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut*. 2020; 70: 92-105. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322630.
- Di Franco M., Bazzichi L., Atzeni F., et al. Autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis: biological role and clinical significance. *Autoimmun. Rev*. 2012; 11 (11): 762-766.
- Eichenauer D.A., Aleman B.M., André M., Federico M., Hutchings M., et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020; 31 (6): 733-747.
- Evens A.M., Hutchings M., Diehl V., Brice P. How I manage patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015; 125 (7): 879-887.
- Fang Y., Zhang C., Shi H., Wei W., Shang J., et al. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: a case-control study. *Diabetes Care*. 2021; 44: 2738-2746. DOI: 10.2337/dc20-2975.
- Fanouriakos A., Kostopoulou M., Alunno A., et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*. 2019; 78 (6): 736-745.
- Foss F.M., Zinzani P.L., Vose J.M., Gascoyne R.D., Rosen S.T., Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 117 (25): 6756-6767.
- Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther*. 2009; 11 (3): 229.
- Gallamini A., Zaja F., Patti C., et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004; 103 (7): 2474-2479.
- Greenberg J.D., Reed G., Kremer J.M., et al. Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORONA registry. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69 (2): 380-386.

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-4-43-50

24. Hänninen A., Toivonen R., Pöysti S., Belzer C., Plovier H., et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. *Gut*. 2018; 67: 1445-1453. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314508.
25. Hawa M.I., Kolb H., Schloot N., et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013; 36 (4): 908-913.
26. Hessner M.J., Wang X., Meyer L., et al. GAD65 autoantibodies detected by electrochemiluminescence assay identify high risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013; 62 (12): 4174-4178.
27. Hu J., Zhang R., Zou H., Xie L., Zhou Z., Xiao Y. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): from immunopathogenesis to immunotherapy. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 917169. DOI: 10.3389/fendo.2022.917169.
28. International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer / T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (25): 4124-4130.
29. Liu H., Yang Y., Wang L., Qu Y., Wu X., Lu Y. Clinical and immunological characteristics of patients with latent autoimmune diabetes in adults and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 167: 108354.
30. Lundgren V.M., Isomaa B., Lyssenko V., et al. GAD antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population. *Diabetes*. 2010; 59 (2): 416-422.
31. Merrill J.T., Wallace D.J., Petri M., et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 222-233.
32. National Comprehensive Cancer Network (2021). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma (Version 2.2021).
33. Paltrinieri B., Alberiche M., De Almeida R.C., et al. Prevalence of LADA and frequency of GAD antibodies in newly diagnosed diabetes mellitus aged 20-50 years in the ACTOD cohort study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 104 (3): e70-e73.
34. Patterson C.C., Dahlquist G., Soltész G., Green A., on behalf of the EURO-DIAB ACE Study Group. Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia*. 2001; 44: B9-B16. DOI: 10.1007/PL00002961.
35. Quinn L.M., Wong F.S., Narendran P. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality. *Front. Immunol.* 2021; 12: 737964. DOI: 10.3389/fimmu.2021.737964.
36. Rahman A., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (9): 929-939.
37. Rojas-Villarraga A., Ortega-Hernandez O.D., Gomez L.F., et al. Risk factors associated with different clinical forms of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (9): 1956-1965.
38. Song Wen, et al. Islet autoantibodies in the patients with Sjogren's syndrome and thyroid disease and risk of progression to latent autoimmune diabetes in adults: a case series. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021; 14: 1025-1033. DOI: 10.2147/DMSO.S295847. PMID: PMC7943329. PMID: 33707961.
39. Skapenko A., Kalden J.R., Lipsky P.E., Schulze-Koops H. The IL-4 receptor alpha-chain-binding cytokines, IL-4 and IL-13, induce forkhead box P3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells from CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> precursors. *J. Immunol.* 2005; 175 (9): 6107-6116.
40. Skoetz N., Trelle S., Rancea M., Haverkamp H., Diehl V., Engert A. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2012; 13 (10): 1024-1034.
41. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127 (20): 2375-2390.
42. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer / T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (25): 4124-4130.
43. Yang L., Gao L., Guo X., Zheng X. Relationship between latent autoimmune diabetes in adults and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020; 67 (3): 485-494.
44. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zinzani P.L., Timmerman J.M., et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (13): 1459-1466.
45. Yu L., Song W., Cheng Y. Research progress on the association between latent autoimmune diabetes in adults and autoimmune thyroid diseases. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020; 11 (6): 1415-1423.
46. Zhang R., Xiao Y., Yan J., Yang W., Wu X., Mei Z., Zhou Z. Effects of berberine plus inulin on diabetes care in patients with latent autoimmune diabetes in adults: protocol for a randomized controlled trial. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 876657. DOI: 10.3389/fendo.2022.876657.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Гарницька Анна Володимирівна

Доцентка кафедри терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.  
Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.  
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-3554-8864

#### Орлик Ольга Сергіївна

Провідна наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Канд. мед. наук.  
22, вул. Вознесенський узвіз, м. Київ, 02000, Україна.  
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0040-1579

#### Garnytska Anna Volodymyrivna

Associate Professor of the Department of Therapy, Age-Related Diseases and diabetology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.  
PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.  
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-3554-8864

#### Orlyk Olha Serhiivna

Leading Researcher of the Department of Diagnostics and Treatment of Metabolic Diseases, SSI "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine.

PhD.  
22, Voznesenskyi uzviz st., Kyiv, 02000, Ukraine.  
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0040-1579

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Гарницька Анна Володимирівна

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.  
E-mail: agarnytska@yahoo.com