

©Г. В. Козінчук <https://orcid.org/0000-0001-5102-1854>
©В. Г. Міщук <https://orcid.org/0000-0003-0428-3856>

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

ВІСЦЕРАЛЬНА ЧУТЛИВІСТЬ, РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ЗІ ЗМІНАМИ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ВИПОРОЖНЕННЯ

РЕЗЮМЕ. Порухення функції кишечника є частим супутником гіпотиреозу та поєднується з дисбіозом і підвищеною вісцеральною чутливістю, однак причинно-наслідкові механізми цього кластера залишаються недостатньо з'ясованими.

Мета роботи – визначити рівень вісцеральної чутливості, кортизолу в крові, зміни показників мікробіоти проксимального відділу тонкої та товстої кишок у хворих на гіпотиреоз з порушенням функції кишечника та проаналізувати їх можливий взаємозв'язок.

Матеріал і методи. Обстежено 42 хворих на гіпотиреоз (із запорами – 28, із діареєю – 14), 28 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (по 14 осіб у кожній підгрупі) та 18 практично здорових осіб контрольної групи. У всіх включених у дослідження хворих визначали рівень тиреоїдних гормонів стандартними імуноферментними методами, показник вісцеральної чутливості (VSI) – за валідованою шкалою, а рівень кортизолу в крові – методом твердофазного імуноферментного аналізу. Також проводили культуральне дослідження пристінкового мікробіому товстої кишки та порожнинної флори проксимального відділу тонкої кишки. Статистичну обробку виконано з використанням параметричних і непараметричних критеріїв, а також кореляційного аналізу ($p < 0,05$).

Результати. У пацієнтів із гіпотиреозом та запорами виявлено суттєве зниження *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* на тлі зростання *Clostridium*, *Escherichia coli* (у тому числі лактозонегативних штамів), *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae* і грибів *Candida* ($p < 0,01$). Такі зсуви супроводжувалися підвищенням рівня кортизолу ($(307,6 \pm 8,0)$ нмоль/л) та вісцеральної чутливості ($VSI = (75,1 \pm 2,4)$ бала). Виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнями *Clostridium*, *Klebsiella*, *E. coli* та концентрацією кортизолу ($r = 0,58-0,74$; $p < 0,05$). У хворих із діареєю зафіксовано ознаки надмірного бактеріального росту в тонкій кишці, що супроводжувалося нижчим рівнем кортизолу.

Висновки. Дисбіоз кишечника при гіпотиреозі тісно пов'язаний з підвищенням кортизолу та вісцеральної чутливості, що відображає активацію ГГН-осі й посилення нейроендокринного стрес-механізму. Отримані дані підтримують концепцію «мікробіота – щитоподібна залоза – стрес-вісь» і визначають необхідність інтегрованого підходу до терапії, який включає корекцію тиреоїдної функції, нормалізацію кишкової мікробіоти та контроль рівня стресових гормонів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоз; вісцеральна чутливість; кортизол; мікробіота кишечника; дисбіоз; синдром подразненого кишечника.

Вступ. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) включають низку розладів, серед яких неімунні та аутоімунні з різними патогенетичними механізмами розвитку та клінічними наслідками [1, 2]. Такі хвороби негативно впливають на регуляцію метаболізму та мають значний вплив на загальний стан здоров'я та самопочуття [3]. Найпоширенішими станами в кінцевому висновку є гіпо- та гіпертиреоз, неопластичні та вузлові утворення. Зокрема, гіпотиреоз реєструється в середньому у 5–10 % населення загалом, хоча в окремих країнах його поширеність може сягати 13,9 % (19,4 % у жінок та 6,3 % – у чоловіків) [4]. При цьому, за даними останніх авторів, у 21,9 % з них встановлений нелікований гіпотиреоз. Найчастішими його причинами є дефіцит йоду в навколишньому середовищі, що призводить до зниження функції щитоподібної залози і, як наслідок, рівня її гормонів в організмі, а в районах з достатньою його кількістю – до аутоімунного тиреоїдиту [5].

На нормальне функціонування щитоподібної залози впливає і мікробіом кишечника, що дало змогу висунути гіпотезу про кишково-щитоподібну вісь, як в контексті захворювань залози, так і дисбактеріозу кишечника [6]. З іншого боку, кишкові бактерії є відповідальними за імунітет людини та безперервно співпрацюють з імунною системою кишечника і утворюють кишковий бар'єр, який виключає лімфоїдну тканину, мікробіоту, кишковий епітелій, лімфу та лімфоїдну тканину, а також нервову систему у власній її пластинці. Мікроорганізми, що живуть у кишечнику людини, відіграють значну роль у розвитку різних захворювань щитоподібної залози, особливо таких, як гіпотиреоз та її аутоімунні стани [7]. З іншого боку, дисфункція щитоподібної залози може проявлятися різноманітними шлунково-кишковими симптомами, включаючи дискомфорт у животі, його здуття, запори або діарею та загальний дискомфорт з боку травлення, включаючи синдром по-

дразненої кишки [8, 9]. Зі станом метаболізму та багатством кишкових бактерій пов'язаний і час транзиту його вмісту [10]. Також такі бактерії, як *Bacteroides*, *Protobacteria* та *Actinobacteria*, можуть порушувати баланс коротколанцюгових жирних кислот, які мають вирішальне значення для регуляції імунітету, підтримання балансу гормонів щитоподібної залози та збереження цілісності кишкового бар'єру. Названі вище шкідливі бактерії можуть збільшувати проникність кишки і транслокацію ліпополісахаридів, що активують імунні клітини і викликають запалення [11]. Це потенційно може призводити до автоімунних захворювань щитоподібної залози, які характеризуються вираженим підвищенням антитіл до тиреоїдної перексидази та тиреоглобуліну [12]. Дослідженнями El-Zawewy et al. [13] при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози, таких як тиреоїдит Хашимото, встановлено зменшення кількості *Bifidobacterium* та збільшення *Bacteroidites*. В іншому ж дослідженні щодо ролі кишкової мікробіоти при тиреоїдиті Хашимото встановлено зростання кількості протео- та актинобактерій у порівнянні зі здоровими та хворими на хворобу Грейвса [14].

Кишкова мікробіота також сприяє засвоєнню мікроелементів, необхідних для забезпечення нормального метаболізму тиреоїдних гормонів, таких як йод, залізо, селен, мідь, цинк, а у пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози має місце дефіцит цих мінералів [15]. Тим більше, що йод, залізо та мідь є ключовими для синтезу гормонів щитоподібної залози, а селен та цинк мають важливу роль у перетворенні тироксину у трийодтиронін. В той же час, як вказують цитовані вище дослідники, складно визначити, чи є дисбактеріоз причиною, чи наслідком дисфункції щитоподібної залози, але відомо, що мікробіом кишечника та його метаболіти впливають на її функцію на багатьох рівнях. Також метаболіти, зокрема, такі як коротколанцюгові жирні кислоти та інші, є енергетичним субстратом для ентероцитів, пом'якшують бактеріальну транслокацію, підтримують цілісність слизової кишечника та зменшують активність запалення в ній і можуть забезпечувати зв'язок між кишковою мікробіотою та гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібною віссю [16]. Гормони щитоподібної залози, на думку цих авторів, також беруть участь у диференціюванні клітин кишкового епітелію та зміцнюють щільні міжклітинні з'єднання. Однак, точний причинно-наслідковий зв'язок між кишковою мікробіотою та функцією щитоподібної залози залишається до кінця не з'ясованим. В той же час, зростає кількість доказів, що використання пробіотиків може відновити нормальну функцію щитоподібної за-

лози, а лакто- і біфідобактерії у поєднанні з левотироксином здатні зменшити дозу останнього у пацієнтів з первинним гіпотиреозом за рахунок запобігання коливанням гормонального фону сироватки [17] і навіть відновлювати нормальну функцію щитоподібної залози [18].

Ще однією системою, яка починає тісно взаємодіяти з кишковою мікробіотою, є нейроендокринна, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова, що контролює різноманітні процеси в організмі, особливо у відповідь на стреси [19]. Такий зв'язок також тісно пов'язаний з імунною, вегетативною нервовою системою та гормонами кишечника. Потенційний зв'язок між кишковою мікробіотою та нейроендокринною системою підтверджується розладами, пов'язаними з порушеннями в обох з них, наприклад, таких як депресія і синдром подразненого кишечника. Синдром подразненого кишечника може виникати на тлі гіпофункції щитоподібної залози, зокрема, субклінічного гіпотиреозу [20], особливо при його варіанті з запорами, а титр антитіл до щитоподібної залози був вищим при тиреоїдиті Хашимото і синдромі подразненого кишечника, ніж при тиреоїдиті без симптомів з боку кишечника [21].

Як видно з аналізу сучасної літератури, дані щодо змін характеру мікробіоти кишечника при гіпотиреозі та його поєднанні з ураженням кишечника не однорідні, а інколи і суперечливі. Потребує подальшого вивчення і зв'язок між станом мікробіоти і окремими показниками гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі.

Мета дослідження – визначити рівень вісцеральної чутливості, кортизолу в крові, зміни показників мікробіоти проксимального відділу тонкої та товстої кишок у хворих на гіпотиреоз з порушенням функції кишечника та проаналізувати їх можливий взаємозв'язок.

Матеріал і методи дослідження. Нами обстежено 42 хворих на гіпотиреоз, у 28 з яких в клінічній картині домінували запори, а у 14 – діарея. Також обстежено 28 пацієнтів із синдромом подразненої кишки, серед яких у 14 був варіант із запорами і у такої ж кількості – з діареєю. Відповідно, одночасно у 18 здорових осіб теж досліджували мікрофлору тонкої та товстої кишок. Умовою включення пацієнтів у дослідження була відсутність прийому впродовж одного року антимікробних препаратів. Серед інших критеріїв включення – відсутність цукрового діабету, запальних та дегенеративних захворювань нервової системи (інсульт, хвороба Паркінсона, неврити і невралгії). У всіх включених у дослідження брали письмову згоду на участь в ньому. Дослідження проводили відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої

організації охорони здоров'я етичних принципів медичних досліджень із залученням людей. Воно схвалене комісією з біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 20).

Серед обстежених з гіпотиреозом 69,04 % були у віці від 40 до 50 років, а 30,96 % – від 50 до 60. У 39,3 % пацієнтів із СПК був вік від 30 до 40, а у 60,7 % – від 40 до 50 років. Серед обстежених хворих на гіпотиреоз було 73,8 % жінок і 26,2 % чоловіків, а серед хворих на СПК, відповідно, 64,3 % і 35,7 %.

Діагноз гіпотиреозу підтверджували на основі визначення гормонального спектра (ТТГ, Т₃, Т₄), антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази, ультразвукового дослідження щитоподібної залози, а синдром подразненого кишечника – згідно з Римськими критеріями IV. Рівень тиреотропного гормону в крові у хворих з гіпотиреозом становив (5,82±1,29) мкМО/мг, тоді як у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника з запорами – (2,81±0,64) мкМО/мг. У обстежених хворих на гіпотиреоз з діареєю концентрація тиреотропного гормону в крові складала (5,97±1,26) мкМО/мл а при синдромі подразненого кишечника з діареєю – (2,22±0,76) мкМО/мл. Рівні Т₃ і Т₄ у хворих на гіпотиреоз з запорами і у хворих на синдром подразненого кишечника з запорами становив, відповідно, (1,9±0,26) нг/дл та (2,42±0,42) нг/дл і (2,82±0,12) нг/дл та (3,18±0,18) нг/дл. При гіпотиреозі з діареєю та відповідним варіантом синдрому подразненого кишечника ці показники дорівнювали (1,92±0,32) нг/дл та (2,99±0,44) нг/дл і (1,15±0,34) нг/дл та (3,34±0,16) нг/дл.

Вісцеральну чутливість визначали за допомогою індексу вісцеральної чутливості VSI [22], який продемонстрував надійність, хороший вміст, дивергентну та ковергентну прогностичну цінність. VSI – це одновимірна шкала з 15 пунктів, яка оцінює специфічну тривогу щодо симптомів шлунково-кишкового тракту. Пункти оцінювалися за шкалою Лайкерта від 0 до 5 балів. Надійність VSI була доведена за допомогою тесту Кронбаха, конструктивної та дискримінаційної валідності [23, 24].

Рівень кортизолу в сироватці крові визначали методом твердофазного імуоферментативного аналізу за допомогою наборів фірми Sunbeam (США).

Усім включеним у дослідження пацієнтам виконано бактеріологічне дослідження секрету дистального відділу дванадцятипалої кишки, отриманого під час фіброгастроудоденоскопії, та пристінкового вмісту товстої кишки, отриманого за допомогою товстого зонда. Бактеріологічне дослідження проведено згідно з наказом МОЗ України № 500 (в редакції 28 грудня 2002 року)

«Про затвердження примірних положень в бактеріологічній службі МОЗ України» та Державних санітарних правил – 995-200 МОЗ України «Правила влаштування та безпеки в лабораторіях мікробіологічного профілю». Дослідження проведено на кафедрі мікробіології Івано-Франківського національного медичного університету (завідуючий кафедрою доктор медичних наук професор Круцик Р. В.). Отриманий матеріал забирали спеціальними лопатками та поміщали в стерильні пробірки і закривали такими ж корками. Із отриманого матеріалу (1 грам) готували гомогенати з фізіологічним розчином у розведенні 1:10, та наступними серійними розведеннями 1:100, 1:1000, 1:10 000 та 1:100 000. По 1 мл з вказаних розведень, міняючи після кожного стерильну мікропіпетку, засівали на різні стерильні поживні середовища. Для визначення бактерій роду *Bifidobacterium* використовували *Bifidum* середовища (ТОВ «Фармактив»). Бактерії роду *Lactobacillus* культивували на середовищах Лактобакагар попередньої фірми та на середовищах А. А. Ланцнера. Анаеробні бактерії роду *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* на кров'яному та агарі Цейснера. Виділення та ідентифікацію облигатних анаеробних бактерій здійснювали за методами, розробленими у ДЗ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» АМН України. Стафілококи вирощували на молочно-жовтковому середовищі за Чистовичем, дріжджоподібні гриби роду *Candida* – на твердому середовищі Сабуро, а ентеробактерії (роду *Escherichia*, *Klebsiella*, та інші) – на диференційно-діагностичних середовищах Ендо, Левіна, Плоскірева. Облігатні анаеробні бактерії культивували в стаціонарному анааерості (CO₂-inductor T-125 фірми ASSAB (Швеція) впродовж 5–7 днів, а інші – в термостаті при температурі 37 °C впродовж 1–2 днів. Після культивування посівів підраховували однотипні колонії, з яких одержували чисті культури таксонів. Їх ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями згідно з рекомендаціями, викладеними у Bergeys Manual 2001 і Manual of Clin Microb-2003». Кількість мікроорганізмів кожного виду в 1 грамі досліджуваного матеріалу вираховували за формулою $K = E / (KVn)$, де K – кількість бактерій, E – сума колоній даного виду у всіх виконаних розведеннях, V – об'єм суспензії, що нанесена на чашку Петрі, n – ступінь розведення.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програмних пакетів Statistica для Windows 13 та статистичних функцій пакету програми Microsoft Excel. Використали параметричні та непараметричні методи оцінювання даних. Достовірність різниці між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою аналізу

ANOVA. Показники наведено як середнє значення $\pm$ статистична похибка середньої величини, медіана (МЕ), її верхній та нижній квартилі.

Результати. Оцінка показника вісцеральної чутливості засвідчила його більше підвищення в обстежених на гіпотиреоз з порушенням випорожнення та змінами мікробіоценозу товстої і тонкої кишок відповідно до (75,1 $\pm$ 2,4) і (60,0 $\pm$ 2,4) балів у порівнянні з пацієнтами без порушення мікробного спектра товстої і тонкої кишок, відповідно, (18,0 $\pm$ 2,0) і (15,0 $\pm$ 3,2) балів ($p_{1,2}<0,01$). У хворих на синдром подразненого кишечника із запорами і синдромом подразненого кишечника з діареєю показники вісцеральної чутливості складали, відповідно, (34,0 $\pm$ 3,2) і (55,0 $\pm$ 4,0) балів.

Рівень кортизолу в крові у хворих на гіпотиреоз із запорами та порушеннями складу кишкової мікробіоти склав (307,6 $\pm$ 8,0) nmol/l, а у випадках гіпотиреозу з діареєю – (289,5 $\pm$ 9,1) nmol/l, тоді як у обстежених без порушення складу мікробіоти кишечника – (140,8 $\pm$ 6,5) nmol/l. У хворих на синдром подразненого кишечника з запорами і синдром подразненого кишечника з діареєю рівень кортизолу в крові становив, відповідно, (197,5 $\pm$ 9,4) і (239,9 $\pm$ 20,6) nmol/l.

Статистичний аналіз отриманих змін окремих показників мікрофлори показав, що у хворих на гіпотиреоз, який проявився запорами, популяційний рівень біфідум-бактерій як найважливіших представників роду *Actinobacterium*, знижений у 1,4 раза ($p<0,01$), тоді як при синдромі подразненого кишечника із запорами – лише у 1,2 раза ($p<0,05$), порівняно з показником у здорових. Кількість лак-

тобактерій у хворих на гіпотиреоз із запорами теж була нижчою у 1,3 раза ($p<0,01$), тоді як при синдромі подразненого кишечника із запорами зниження рівня цього таксону було менш значущим (табл. 1). Рівень клостридій, що належать до типу *Firmicutes*, у хворих першої групи був підвищений у 2,8 раза ($p<0,01$), тоді як при синдромі подразненого кишечника із запорами – у 1,9 раза ($p<0,05$) при достовірній різниці між групами. Також у обстежених з запорами на тлі гіпотиреозу відмічено зростання в складі товстокишкової мікрофлори *E. coli* у 1,6 раза ($p<0,01$) при менш значущому збільшенні цього виду мікроорганізмів у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з запорами. Одночасно при цьому у мікробіомі товстої кишки збільшувалась кількість лактозонегативних штамів кишкової палички відповідно у 2,2 та 1,7 раза. В обстежених обох груп встановлено достовірне підвищення у фекальному мікробіомі товстої кишки кількості грибів роду *Candida* відповідно у 2,3 та 2 рази ($p_{1,2}<0,01$). Також у пацієнтів обох груп діагностовано достовірне зростання у 1,4 та 1,2 раза *Enterobacter cloacae*, які належить до сімейства *Enterobacteriaceae*, є опортуністичною бактерією і при певних умовах можуть викликати інфекційний процес, а також контролювати проникність кишкових мембран, забезпечуючи захист інших бактерій і експресію детоксикаційних ферментів [25]. Також у хворих на гіпотиреоз з запорами у мікробіомі товстої кишки виявлено підвищення у 1,5 раза ($p<0,01$) кількості *Clebsiella spp*, при відсутності достовірної різниці між її вмістом у хворих на синдром подразненої кишки і здорових осіб.

Таблиця 1. Популяційний рівень мікробіому товстої кишки у хворих на гіпотиреоз із запорами та синдром подразної кишки із запорами

Таксони мікробіоти (КУО)	Популяційний рівень		
	здорові	пацієнти з гіпотиреозом і запорами	пацієнти зі СПК і запорами
Біфідобактерії	6,61 $\pm$ 0,25	4,81 $\pm$ 0,16	5,73 $\pm$ 0,22
Лактобактерії	7,12 $\pm$ 0,18	5,35 $\pm$ 0,20	6,29 $\pm$ 0,12
Пептострептококи	3,61 $\pm$ 0,11	5,16 $\pm$ 0,16	5,62 $\pm$ 0,13
Клостридії	1,69 $\pm$ 0,17	4,80 $\pm$ 0,09	3,20 $\pm$ 0,32
Бактероїди	5,80 $\pm$ 0,15	6,50 $\pm$ 0,18	6,07 $\pm$ 0,15
Кишкова паличка	4,1 $\pm$ 0,27	6,52 $\pm$ 0,20	5,20 $\pm$ 0,29
Кишкова паличка (лактонегативна)	1,54 $\pm$ 0,18	3,42 $\pm$ 0,21	2,58 $\pm$ 0,21
<i>Klebsiella</i>	3.28 $\pm$ 0.24	5.08 $\pm$ 0.25	3.65 $\pm$ 0.26
<i>St. aureus</i>	1,49 $\pm$ 0,42	2,99 $\pm$ 0,16	2,22 $\pm$ 0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,68 $\pm$ 0,43	2,66 $\pm$ 0,20	3,36 $\pm$ 0,12
Гриби роду <i>Candida</i>	1,44 $\pm$ 0,15	3,26 $\pm$ 0,17	3,00 $\pm$ 0,22
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,94 $\pm$ 0,10	6,70 $\pm$ 0,22	5,97 $\pm$ 0,16

Дані щодо характеру змін мікрофлори проксимального відділу тонкої кишки у хворих на гіпотиреоз з переважанням діареї та синдромом подразненої кишки з діареєю подані на рисун-

ку 1. При цьому встановлено достовірне підвищення в тонкій кишці таких пацієнтів кількості біфідо- та лактобактерій ($p_{1,2}<0,01$), в той час як рівень бактероїдів мав лише тенденцію до збіль-

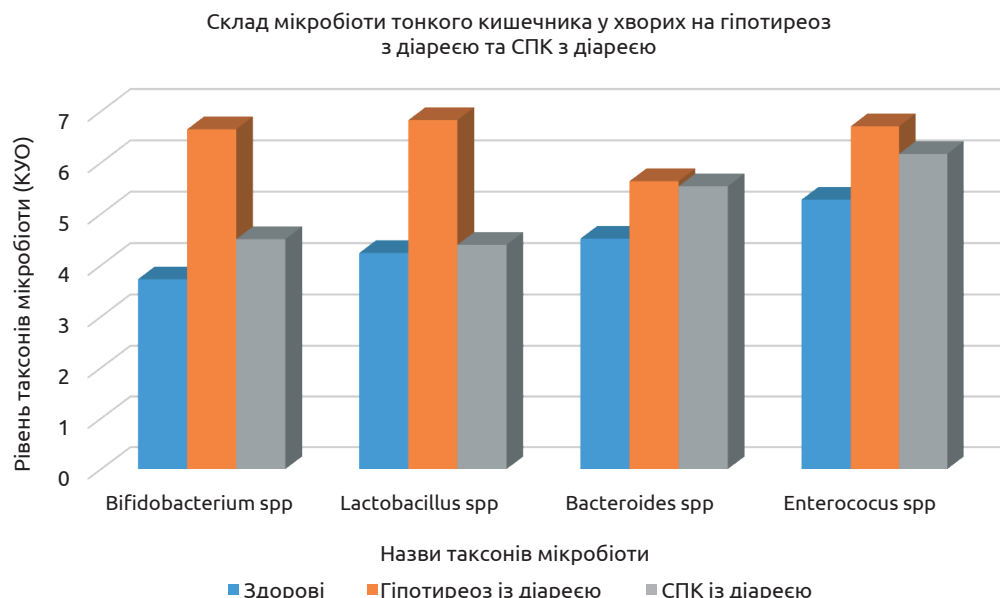


Рис. 1. Склад мікробіоти тонкої кишки у хворих на гіпотиреоз з діареєю та СПК з діареєю.

шення, тобто у тонкій кишці відмічається надмірний бактеріальний ріст.

Аналіз кореляційних зв'язків між показником вісцеральної чутливості та окремими представниками мікрофлори показав помірно-позитивну залежність між індексом вісцеральної чутливості і рівнем клостридій, клебсієл та *St. aureus* ($r_{1,2,3}$ 0,65; 0,68; 0,70, відповідно, $p_{1,2,3} < 0,05$).

Також проведений аналіз кореляційних зв'язків показав, що збільшення кількості умовно-патогенних бактерій супроводжується зростанням рівня кортизолу – основного гормону стресу. Зокрема, виявлено помірний позитивний зв'язок між рівнем *Clostridium* у калі та концентрацією кортизолу ($r=0,58$; $p<0,05$), а також подібний за силою зв'язок між *Klebsiella* і кортизолом ($r=0,63$; $p<0,05$). Найбільш виражений позитивний кореляційний зв'язок встановлений між рівнем *E. coli* у калі та концентрацією кортизолу ($r=0,74$; $p<0,05$).

Аналіз взаємозв'язків між підвищеним рівнем біфідо- і лактобактерій у тонкій кишці та показником вісцеральної чутливості і рівнем кортизолу засвідчив, що у хворих на гіпотиреоз в поєднанні з діареєю та надмірним бактеріальним ростом в тонкій кишці має місце негативний кореляційний зв'язок ($r=-0,68$; $p<0,05$) між рівнем *Bifidobacteria* у тонкокишковому вмісті та концентрацією кортизолу в крові. Отриманий факт може свідчити про потенційну стрес-моделюючу дію представників даного роду бактерій. Водночас підвищення концентрації ентеробактерій призводить до зниження концентрації кортизолу ($r=-0,60$; $p<0,05$), тобто підвищення рівня ентеробактерій зменшує негативний вплив мікрофлори на стан гіпоталамо-гіпофі-

зарно-наднирникової осі. Аналіз взаємозв'язку між рівнем *Bifidobacteria* та індексом вісцеральної чутливості у хворих на гіпотиреоз з діареєю показав позитивний кореляційний зв'язок ($r=0,71$; $p<0,05$), тобто відмічається залежність між підвищенням окремих показників мікрофлори та показників вісцеральної чутливості.

Обговорення. Незважаючи на віддалене розташування щитоподібної залози відносно кишечника, що може робити зв'язок між цими органами незначним, вони мають ендодермальне походження, що може свідчити про потенційний, хоча і недостатньо вивчений, взаємовплив [26].

За останні роки з'являються усе більше переконливих доказів того, що зміни в складі кишкової мікробіоти відіграють певну роль у виникненні та розвитку уражень щитоподібної залози, особливо аутоімунного тиреоїдиту [27]. Як було показано в огляді літератури, змінений склад мікробіоти кишечника впливає на поглинання L-тироксину, регулює всмоктування та ентерогепатичний цикл йоду [28]. Також метаболіти, що виробляються кишковою мікробіотою, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти, можуть служити енергетичними субстратами для ентероцитів, а у поєднанні з гормонами щитоподібної залози вони сприяють диференціюванню клітин кишкового епітелію та зміцнюють міжклітинні з'єднання. Мікробіота кишечника також здатна впливати на продукцію нейромедіаторів, гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що, в свою чергу, може змінювати секрецію тиреотропного гормону [29].

З іншого боку, лікування йодом і його препаратами мишей з ожирінням впливало на стан

кишкової мікробіоти, поряд з підвищенням концентрації гормонів щитоподібної залози, підвищуючи рівень патогенетичних (*Eutercoccus*, *Clostridium*) та зменшуючи кількість корисних (лакто- та біфідобактерій) [30]. Також мікробіота може моделювати функцію гіпофізарно-наднирникової осі, яка регулює реакцію на стрес, продукцію кортизолу та гормонів щитоподібної залози [31].

Таким чином, на даний час вважається, що мікробіом кишечника може відігравати роль у запуску захворювань щитоподібної залози, а найважливіше місце у цих процесах посідають *Firmicutes*, включаючи грампозитивні коки, бацили та клостридії [32]. Підвищення рівня останніх у 2,8 раза у хворих на гіпотиреоз з запорами у порівнянні зі збільшенням даного таксону у 1,9 раза при синдромі подразненого кишечника з запорами мало місце у обстежених нами хворих на гіпотиреоз з запорами. На думку В. К. Rodino-Janciro et al. [33], надмірна кількість клостридій продукують метан, підвищена концентрація якого у просвіті товстої кишки зумовлює повільніший транзит фекальних мас по ній і виникнення запорів. Одночасно у хворих з гіпотиреозом і запорами відмічено достовірне підвищення кількості кишкової палички та її лактозонегативних штамів. Цитованими вище авторами встановлено зменшення в мікробіоті товстої кишки *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *Prevotella*, а зниження рівня перших двох мікроорганізмів встановлено і у нашому дослідженні. А якщо врахувати, що *Lactobacillus* беруть участь у метаболізмі селену та мають антиоксидантний вплив на щитоподібну залозу, їх зменшення у мікробіомі може розглядатися як одна з ланок патогенезу розвитку гіпотиреозу [34]. У хворих на гіпотиреоз з запорами також спостерігалось підвищення у 1,5 раза ($p < 0,05$) мікробів роду *Clebsiella*, що підтверджують і інші дослідники [35], які вказують, що дані мікроорганізми можуть впливати на вироблення жовчних кислот та цитокінів. Достовірне підвищення в тонкій кишці біфідо- і лактобактерій та у певній мірі ентерококів, встановили й інші дослідники [36]. На думку М. Wei et al. [37], існує зв'язок між гіпотиреозом та надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці, але точні механізми такого зв'язку до кінця не встановлені. За даними цих дослідників, надмірний бактеріальний ріст мав місце у 32,65 % пацієнтів з гіпотиреозом, причому за рахунок ешерихій та клебсієл. Також, при порушенні функції кишечника на тлі гіпотиреозу спостерігається низька мікробна різноманітність, особливо при їх поєднанні з синдромом подразненої кишки [30]. Зростання рівнів мікроорганізмів у проксимальних відділах тонкої кишки може бути пов'язане з порушенням її моторики, а отже і довшим часом проходження харчового вмісту через шлунково-кишковий тракт

на тлі гіпотиреозу [38], а численність *Bacteroidetes* була вищою у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом Хашимото, а кількість *Firmicutes* не відрізнялась, порівняно зі здоровими суб'єктами.

Як відомо, кишкова мікробіота є важливим фактором, що моделює вісцеральну чутливість [39]. Було встановлено, що відсутність кишкової мікробіоти підвищувала вісцеральну гіперчутливість. Отримані нами результати щодо наявності кореляційних зв'язків середньої сили між підвищенням рівня клостридій, клебсієл та *St. aureus* якраз і підтверджує дані факти. Також збільшення кількості умовно патогених та патогених бактерій, зокрема клостридій, клебсієл та особливо, *E. coli*, корелювало з підвищенням рівня кортизолу в крові, що підтверджує зв'язок між гіпотиреозом і стресом, на що вказують і інші дослідники [40]. На важливу роль мікробіоти в патогенезі вісцеральної чутливості та стресу як патогенетичних механізмів порушення функції кишечника у хворих на гіпотиреоз вказують і дослідження *E. Lucarini* et al. [41] щодо впливу трансплантації фекальної мікробіоти на ці показники.

Таким чином, у хворих на гіпотиреоз із запорами відмічаються зміни в характері мікробіоценозу товстої кишки з підвищенням рівня фірмікутів на тлі зниження показників біфідо- і лактобактерій, а також зміни супроводжуються підвищенням вісцеральної чутливості та рівня кортизолу. У випадках надмірного росту бактерій в проксимальному відділі тонкої кишки у хворих на гіпотиреоз з діареєю залишається підвищеною вісцеральна чутливість, але рівень кортизолу є зниженим.

Висновки. Підвищення рівня кортизолу в крові і зростання VSI асоціюються з мікробними змінами, зокрема підвищенням рівня *Clostridii*, *Klebsiella* та *E. coli*.

У пацієнтів із гіпотиреозом і запорами встановлений характерний дисбіотичний профіль із зменшенням *Bifidobacterium/Lactobacillus* та зростанням умовно-патогенних таксонів.

Встановлені позитивні кореляційні зв'язки між змінами рівня окремих представників фірмікутів та посиленням вісцеральної чутливості і рівня кортизолу свідчать про можливу роль мікробіоти в регуляції цих процесів.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Г. В. Козінчук – проведення дослідження; проведення огляду літератури та написання тексту, виконання аналізу результатів;

В. Г. Міщук – розробка ідей та дизайну дослідження; написання тексту; формування концепції дослідження; обговорення результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Vargas-Uricoechea H. Autoimmune thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma: a review of the mechanisms that explain an intriguing and exciting relationship. *World Journal of Oncology*. 2024. No. 15 (1). P. 14–27. DOI: 10.14740/wjon1728.
2. Prevalence of thyroid disorders among the diabetic population in Arar, Saudi Arabia / Alanazi M. S. et al. *Saudi Medical Journal*. 2024. No. 45 (6). P. 591–597. DOI: 10.15537/smj.2024.45.6.20240144.
3. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving Hashimoto thyroiditis / Zhu X. et al. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2024. No. 21. DOI: 10.1007/s10238-024-01304-4.
4. Prevalence and risk factors of untreated thyroid dysfunctions in the older Caucasian adults: results of PolSenior 2 survey / Kocetak P. et al. *PLoS One*. 2022. No. 17 (8). P. e0272045. DOI: 10.1371/journal.pone.0272045.
5. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / Taylor P. N. et al. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. No. 14 (5). P. 301–316. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18.
6. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction / Bargiel P. et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. No. 10 (16). P. 3609. DOI: 10.3390/jcm10163609.
7. Microbiota and thyroid disease: an updated systematic review / Stramazzo I. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. No. 24 (6). P. 5795. DOI: 10.3390/ijms24065795.
8. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association / Xu G. M. et al. *Frontiers in Physiology*. 2024. No. 15. P. 1389113. DOI: 10.3389/fphys.2024.1389113. PMID: 38803365; PMCID: PMC11129086.
9. Borrego-Ruiz A., Borrego J. J. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2024. No. 128. P. 110861. DOI: 10.1016/j.pnpb.2023.110861.
10. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut / Roager H. M. et al. *Nature Microbiology*. 2016. No. 1 (9). P. 16093. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.93.
11. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development / Ghosh S. S. et al. *Journal of the Endocrine Society*. 2020. No. 4 (2). P. bvz039. DOI: 10.1210/jendso/bvz039.
12. Structural and functional differences in auto-antibody positive compared to auto-antibody negative hypothyroid patients with chronic thyroiditis / Iwamoto Y. et al. *Scientific Reports*. 2023. No. 13. P. 15542. DOI: 10.1038/s41598-023-42765-z.
13. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases / El-Zawawy H. T. et al. *International Journal of Clinical Practice*. 2021. No. 75 (5). P. e14038. DOI: 10.1111/ijcp.14038.
14. Alterations and mechanism of gut microbiota in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis / Zhao H. et al. *Polish Journal of Microbiology*. 2022. No. 71 (2). P. 173–189. DOI: 10.33073/pjm-2022-016.
15. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction / Bargiel P. et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. No. 10 (16). P. 3609. DOI: 10.3390/jcm10163609.
16. The conspiring role of gut microbiota as primer of autoimmune thyroid diseases: a scoping focus / Sessa L. et al. *Autoimmunity Reviews*. 2025. No. 24 (5). P. 103780. DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103780.
17. Probiotics ingestion does not directly affect thyroid hormonal parameters in hypothyroid patients on levothyroxine treatment / Spaggiari G. et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2017. No. 8. P. 316. DOI: 10.3389/fendo.2017.00316.
18. Protocol for a double-blinded randomised controlled trial to assess the effect of faecal microbiota transplantations on thyroid reserve in patients with subclinical autoimmune hypothyroidism in the Netherlands: the IMITHOT trial / Fenneman A. C. et al. *BMJ Open*. 2023. No. 13 (9). P. e074556. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074556.
19. Farzi A., Fröhlich E. E., Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*. 2018. No. 15 (1). P. 5–22. DOI: 10.1007/s13311-017-0600-5.
20. Khadka M., Kafle B., Sharma S. Prevalence of thyroid dysfunction in irritable bowel syndrome. *Journal of Universal College of Medical Sciences*. 2018. No. 4 (2). P. 1. DOI: 10.3126/jucms.v4i2.19082.
21. Yeşilova A., Bilge M., Gökden Y., Adaş M. Irritable bowel syndrome in women with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: is there any relationship between thyroid autoimmunity and irritable bowel syndrome? *Cerrahpasa Medical Journal*. 2023. No. 47. P. 123–128. DOI: 10.5152/cjm.2022.22054.
22. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale / Labus J. S. et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004. No. 20 (1). P. 89–97. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
23. Gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: validation of the Japanese version of the visceral sensitivity index for university students / Saigo T. et al. *BioPsychoSocial Medicine*. 2014. No. 8 (1). P. 10. DOI: 10.1186/1751-0759-8-10.
24. Neverovskyi A., Shypulin V., Mikhnova N. Translation and validation of the Ukrainian version of the visceral sensitivity index for patients with irritable bowel syndrome. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2023. No. 18 (3). P. 313–319. DOI: 10.5114/pg.2023.131391.
25. Davin-Regli A., Pagès J. M. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*: versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Frontiers in Microbiology*. 2015. No. 6. P. 392. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00392.
26. Parveen N., Chittawar S., Khandelwal D. Gut-thyroid axis and emerging role of probiotics in thyroid disorders. *Thyroid Research and Practice*. 2025. No. 21 (1). P. 4–12. DOI: 10.4103/trp.trp_12_24.
27. Xiong Y., Zhu X., Luo Q. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune thyroiditis: a Mendelian study. *Heliyon*. 2024. No. 10 (3). P. e25652. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25652.
28. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521. PMID: 28536577; PMCID: PMC5422478.

29. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients / Liu J. et al. *BMC Microbiology*. 2022. No. 22 (1). P. 318. DOI: 10.1186/s12866-022-02739-z.
30. The human microbiota in endocrinology: implications for pathophysiology, treatment, and prognosis in thyroid diseases / Docimo G. et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. No. 11. P. 586529. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529.
31. Microbiota dysbiosis impact on the metabolism of T3 and T4 hormones and its association with thyroid cancer / Cadena-Ullauri S. et al. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2025. No. 13. P. 1589726. DOI: 10.3389/fcell.2025.1589726.
32. Legakis I., Chrousos G. P., Chatzipanagiotou S. Thyroid diseases and intestinal microbiome. *Hormone and Metabolic Research*. 2023. No. 55 (12). P. 813–818. DOI: 10.1055/a-2190-3847.
33. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies / Rodiño-Janeiro B. K. et al. *Advances in Therapy*. 2018. No. 35 (3). P. 289–310. DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5.
34. Probiotics and prebiotics in subclinical hypothyroidism of pregnancy with small intestinal bacterial overgrowth / Ouyang Q. et al. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2024. No. 16 (2). P. 579–588. DOI: 10.1007/s12602-023-10068-4.
35. Fang L., Ning J. Recent advances in gut microbiota and thyroid disease: pathogenesis and therapeutics in autoimmune, neoplastic, and nodular conditions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024. Vol. 14. P. 1465928. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1465928.
36. Onofrijchuk J. A., Svintsitskyi I. A., Solovyova G. A. Склад кишкового мікробіому й частота синдрому надмірного бактеріального росту в пацієнтів із синдромом подразненої кишки із закріпами та тиреоїдитом Хашимото з гіпотиреозом: пілотне одноцентрове кроссекційне дослідження. *Endokrynologia*. 2024. No. 29 (4). P. 324–330. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324.
37. Relationship between hypothyroidism, risk of small intestinal bacterial overgrowth, and duodenal microbiome alterations / Wei M. et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2025. No. 5. dgaf495. DOI: 10.1210/clinem/dgaf495.
38. Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: a systematic review / Sawicka-Gutaj N. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. No. 23 (21). P. 13450. DOI: 10.3390/ijms232113450.
39. Gut microbiota modulates visceral sensitivity through calcitonin gene-related peptide (CGRP) production / Pujo J. et al. *Gut Microbes*. 2023. No. 15(1). P. 2188874. DOI: 10.1080/19490976.2023.2188874.
40. Association of stress and primary hypothyroidism / Singh M. et al. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2024. No. 13 (3). P. 1073–1078. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_845_23.
41. Visceral sensitivity modulation by faecal microbiota transplantation: the active role of gut bacteria in pain persistence / Lucarini E. et al. *Pain*. 2022. No. 163 (5). P. 861–877. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002438.

REFERENCES

1. Vargas-Uricoechea H. Autoimmune thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma: a review of the mechanisms that explain an intriguing and exciting relationship. *World J Oncol*. 2024 Feb;15(1):14-27. DOI: 10.14740/wjon1728
2. Alanazi MS, Alanazi AS, Alruwaili AA, Alshalan MJ, Alanazi WA, Alanazi FS. Prevalence of thyroid disorders among the diabetic population in Arar, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2024 Jun;45(6):591-7. DOI: 10.15537/smj.2024.45.6.20240144.
3. Zhu X, Zhang C, Feng S, He R, Zhang S. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving Hashimoto thyroiditis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024 Feb 21. DOI: 10.1007/s10238-024-01304-4. PMID:38386169; PMCID:PMC10884059.
4. Koceták P, Mossakowska M, Puzianowska-Kuźnicka M, Sworczak K, Wyszomirski A, Handzlik G, et al. Prevalence and risk factors of untreated thyroid dysfunctions in the older Caucasian adults: results of PolSenior 2 survey. *PLoS One*. 2022 Aug 22;17(8):e0272045. DOI: 10.1371/journal.pone.0272045.
5. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301-16. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18.
6. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czapla N, Markowska M, Petriczko J, Kledzik J, Jędrzejczyk-Kledzik A, Palma J, Zabielska P, Maciejewska-Markiewicz D. Microbiome Metabolites and Thyroid Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3609. DOI: 10.3390/jcm10163609
7. Stramazzo I, Colaïori I, Ralli M, Latini G, Gatta A, Angeletti D, Fiore M, Minni A, Ciofalo A, Polimeni A, Artico M, Lambiase A, De Vincentiis M, Greco A. Microbiota and thyroid disease: an updated systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 17;24(6):5795. DOI: 10.3390/ijms24065795. PMID:36971966; PMCID:PMC10047262.
8. Xu GM, Hu MX, Li SY, Ran X, Zhang H, Ding XF. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association. *Front Physiol*. 2024 May 2;15:1389113. DOI: 10.3389/fphys.2024.1389113. PMID: 38803365; PMCID: PMC11129086.
9. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024;128:110861. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110861.
10. Roager HM, Hansen LBS, Bahl MI, Frandsen HL, Carvalho V, Gøbel RJ, Dalgaard MD, Plichta DR, Sparholt MH, Vestergaard H, Hansen T, Sicheritz-Pontén T, Nielsen HB, Pedersen O, Lauritzen L, Kristensen MB, Gupta R, Licht TR. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. *Nat Microbiol*. 2016;1(9):16093. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.93.
11. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *J Endocr Soc*. 2020 Feb 20;4(2):bvz039. DOI: 10.1210/jendso/bvz039. PMID: 32099951; PMCID: PMC7033038.

12. Iwamoto Y, Kimura T, Itoh T, Mori S, Sasaki T, Sugisaki T, et al. Structural and functional differences in auto-antibody positive compared to auto-antibody negative hypothyroid patients with chronic thyroiditis. *Sci Rep*. 2023 Sep 20;13:15542. DOI: 10.1038/s41598-023-42765-z.
13. El-Zawawy HT, Ahmed SM, El-Attar EA, Ahmed AA, Roshdy YS, Header DA. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. *Int J Clin Pract*. 2021 May;75(5):e14038. DOI: 10.1111/ijcp.14038. PMID: 33482041.
14. Zhao H, Yuan L, Zhu D, Sun B, Du J, Wang J. Alterations and mechanism of gut microbiota in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Pol J Microbiol*. 2022;71(2):173-89. DOI: 10.33073/pjm-2022-016.
15. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czapla N, Markowska M, Petriczko J, Kledzik J, Jędrzejczyk-Kledzik A, Palma J, Zabielska P, Maciejewska-Markiewicz D. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med*. 2021;10(16):3609. DOI: 10.3390/jcm10163609.
16. Sessa L, Malavolta E, Sodero G, Cipolla C, Rigante D. The conspiring role of gut microbiota as primer of autoimmune thyroid diseases: a scoping focus. *Autoimmun Rev*. 2025 Apr 30;24(5):103780. DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103780. Epub 2025 Feb 17. PMID:39971108.
17. Spaggiari G, Brigante G, De Vincentis S, Cattini U, Roli L, De Santis MC, et al. Probiotics ingestion does not directly affect thyroid hormonal parameters in hypothyroid patients on levothyroxine treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Nov 14;8:316. DOI: 10.3389/fendo.2017.00316. PMID:29184537.
18. Fenneman AC, van der Meulen N, van Hunsel F, van Wijk F, Boekholdt SM, Kootte RS, Nieuwdorp M, Fliers E, Netea MG, van Trosenburg ASP, la Fleur SE, van Vliet-Ostapchouk JV, Keestra S, van Schaik RHN, de Ruiter K, Swaab DF, Biermasz NR, Koot BG, Kors JA, van der Spek AH, van Rossum EFC, van der Spoel E. Protocol for a double-blinded randomised controlled trial to assess the effect of faecal microbiota transplantations on thyroid reserve in patients with subclinical autoimmune hypothyroidism in the Netherlands: the IMITHOT trial. *BMJ Open*. 2023 Sep;13(9):e074556. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074556. PMID:37721713; PMCID:PMC10509240.
19. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan; 15(1):5-22. DOI:10.1007/s13311-017-0600-5.
20. Khadka M, Kafle B, Sharma S. Prevalence of thyroid dysfunction in irritable bowel syndrome. *J Univ Coll Med Sci*. 2018;4(2):1. DOI: 10.3126/jucms.v4i2.19082.
21. Yeşilova A, Bilge M, Gökden Y, Adaş M. Irritable bowel syndrome in women with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: is there any relationship between thyroid autoimmunity and irritable bowel syndrome? *Cerrahpasa Med J*. 2023;47:123-8. DOI:10.5152/cjm.2022.22054.
22. Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, Naliboff BD. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jan 1;20(1):89-97. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
23. Saigo T, Tayama J, Hamaguchi T, Nakaya N, Tomie T, Bernick PJ, Kanazawa M, Labus JS, Naliboff BD, Shirabe S, Fukudo S. Gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: validation of the Japanese version of the visceral sensitivity index for university students. *Biopsychosoc Med*. 2014 Mar 21;8(1):10. DOI: 10.1186/1751-0759-8-10.
24. Neverovskyi A, Shypulin V, Mikhnova N. Translation and validation of the Ukrainian version of the visceral sensitivity index for patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol*. 2023;18(3):313-9. DOI: 10.5114/pg.2023.131391.
25. Davin-Regli A, Pagès JM. Enterobacter aerogenes and Enterobacter cloacae: versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front Microbiol*. 2015 May 18;6:392. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00392. PMID: 26042091; PMCID: PMC4435039.
26. Parveen N, Chittawar S, Khandelwal D. Gut-thyroid axis and emerging role of probiotics in thyroid disorders. *Thyroid Res Pract*. 2025 Jan-Apr;21(1):4-12. DOI: 10.4103/trp.trp_12_24
27. Xiong Y, Zhu X, Luo Q. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune thyroiditis: a Mendelian study. *Heliyon*. 2024 Feb 15;10(3):e25652. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25652.
28. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol*. 2017 May 9;8:521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521. PMID: 28536577; PMCID: PMC5422478.
29. Liu J, Qin X, Lin B, Cui J, Liao J, Zhang F, Lin Q. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC Microbiol*. 2022 Dec 24;22(1):318. DOI: 10.1186/s12866-022-02739-z. PMID: 36564707; PMCID: PMC9789560.
30. Docimo G, Cangiano A, Romano RM, Filograna Pignatelli M, Offi C, Amoresano Paglionico V, et al. The human microbiota in endocrinology: implications for pathophysiology, treatment, and prognosis in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 4;11:586529. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529. PMID: 33343507; PMCID: PMC7746874.
31. Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Paz-Cruz E, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Zambrano AK. Microbiota dysbiosis impact on the metabolism of T3 and T4 hormones and its association with thyroid cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Jun 2;13:1589726. DOI: 10.3389/fcell.2025.1589726. PMID: 40530335; PMCID: PMC12171323.
32. Legakis I, Chrousos GP, Chatzipanagiotou S. Thyroid diseases and intestinal microbiome. *Horm Metab Res*. 2023 Dec;55(12):813-818. DOI: 10.1055/a-2190-3847. PMID: 37820693.
33. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: Future in therapies. *Adv Ther*. 2018 Mar;35(3):289-310. DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5. PMID: 29498019.
34. Ouyang Q, Xu Y, Ban Y, Li J, Cai Y, Wu B, Hao Y, Sun Z, Zhang M, Wang M, Wang W, Zhao Y. Probiotics and prebiotics in subclinical hypothyroidism of pregnancy with small intestinal bacterial overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2024 Apr;16(2):579-588. DOI: 10.1007/s12602-023-10068-4.
35. Fang L, Ning J. Recent advances in gut microbiota and thyroid disease: pathogenesis and therapeutics in autoimmune, neoplastic, and nodular conditions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Dec 24;14:1465928. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1465928.

36. Onofrijchuk JA, Svintsitskyi IA, Solovyova GA. Sklad kyshkovoho mikrobiomu y chastota syndromu nadmirnoho bakterial'noho rostu v patsiyentiv iz syndromom podraznenoyi kyshky iz zakrepamy ta tyreoyidytom Khashimoto z hipotyreozom: pilotne odnotsentrove kros sektsiynе doslidzhennya [Gut microbiome composition and incidence of bacterial overgrowth syndrome in patients with irritable bowel syndrome with constipation and Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism: a pilot single-center cross-sectional study]. *Endokrynologia*. 2024;29(4):324–330. Ukrainian. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324.
37. Wei M, Mehravar S, Leite G, Naji P, Barlow GM, Hosseini A, et al. Relationship between hypothyroidism, risk of small intestinal bacterial overgrowth, and duodenal microbiome alterations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Sep 5;dgaf495. DOI: 10.1210/clinem/dgaf495. PMID: 40908532.
38. Sawicka-Gutaj N, Gruszczyński D, Zawalna N, Nijakowski K, Muller I, Karpiński T, Salvi M, Ruchata M. Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 3;23(21):13450. DOI: 10.3390/ijms232113450. PMID: 36362236; PMCID: PMC9654225.
39. Pujo J, De Palma G, Lu J, Galipeau HJ, Surette MG, Collins SM, Bercik P. Gut microbiota modulates visceral sensitivity through calcitonin gene-related peptide (CGRP) production. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2188874. DOI: 10.1080/19490976.2023.2188874. PMID: 36939195; PMCID: PMC10038053.
40. Singh M, Narayan J, Thakur R, Bhattacharya S, Sonkar SK, Ali W. Association of stress and primary hypothyroidism. *J Family Med Prim Care*. 2024 Mar;13(3):1073–1078. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_845_23. PMID: 38736825; PMCID: PMC11086806.
41. Lucarini E, Di Pilato V, Parisio C, Micheli L, Toti A, Pacini A, et al. Visceral sensitivity modulation by faecal microbiota transplantation: the active role of gut bacteria in pain persistence. *Pain*. 2022 May;163(5):861–877. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002438. PMID: 34393197; PMCID: PMC9009324.

H. V. Kozinchuk, V. H. Mishchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

VISCERAL SENSITIVITY, CORTISOL LEVEL, AND THEIR ASSOCIATION WITH GUT MICROBIOTA CHANGES IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND DISORDERED BOWEL HABITS

SUMMARY. Intestinal dysfunction frequently accompanies hypothyroidism and co-occurs with dysbiosis and heightened visceral sensitivity; however, causal mechanisms within this cluster remain insufficiently clarified.

The aim – to determine visceral sensitivity, serum cortisol, and alterations of the proximal small-intestinal and colonic microbiota in patients with hypothyroidism and disordered bowel function, and to assess their potential interrelationships.

Material and Methods. We examined 42 patients with hypothyroidism (constipation, n=28; diarrhea, n=14), 28 patients with irritable bowel syndrome (14 with constipation, 14 with diarrhea), and 18 apparently healthy controls. Thyroid hormones were measured using standard immunoassays; cortisol was quantified by solid-phase ELISA; visceral sensitivity was assessed with the validated Visceral Sensitivity Index (VSI). Culture-based analysis was performed on the mucosa-associated colonic microbiota and the luminal flora of the proximal small intestine. Statistical processing applied parametric and nonparametric tests and correlation analysis ($p < 0.05$).

Results. In hypothyroid patients with constipation, marked reductions in *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* were observed alongside increases in *Clostridia*, *Escherichia coli* (including lactose-negative strains), *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, and *Candida* yeasts ($p < 0.01$). These shifts coincided with elevated cortisol (307.6 ± 8.0 nmol/L) and higher VSI scores (75.1 ± 2.4 points). Positive correlations were identified between *Clostridia*, *Klebsiella*, *E. coli* and cortisol concentration ($r = 0.58–0.74$; $p < 0.05$). In the diarrhea subgroup, features of small-intestinal bacterial overgrowth were documented and were accompanied by lower cortisol levels.

Conclusions. In hypothyroidism, intestinal dysbiosis is closely linked to increased cortisol and visceral sensitivity, reflecting activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and amplification of neuroendocrine stress mechanisms. The findings support the concept of a “microbiota–thyroid–stress axis” and justify an integrated therapeutic approach that combines optimization of thyroid function, normalization of gut microbiota, and control of stress hormones.

KEY WORDS: hypothyroidism; visceral sensitivity; cortisol; gut microbiota; dysbiosis; irritable bowel syndrome.

Отримано 05.10.2025

Електронна адреса для листування: hkozinchuk@ifnmu.edu.ua