

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ



№1
У 2022 РОЦІ



Декрістол® D₃ 2000 МО 4000 МО 5600 МО

30 таблеток 30 таблеток 30 таблеток

Декрістол® 500 МО	20 000 МО
-------------------	-----------

50 таблеток 20 капсул

**Tom 19,
Nº 2,
2023**



www.mif-ua.com



Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Hieservaux
www.dekristol.com.ua
 Представництво в Україні: ТОВ «Мібі Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-79-36

НАИБЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ[illegible][illegible]

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Після застосування ознайомтеся з повним текстом інструкції.

Форксіґа

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СН_{3n}ФВ

NEW ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІґА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН*

ЦД – цукровий діабет, СН_{3n}ФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.
1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.
* Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН, за даними Державного реєстру лікарських засобів України, <http://www.drz.gov.ua>, дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІґА (дапагліфлозин)*. Склад: діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої її допоміжної речовини. **Спосіб застосування та дози*.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як суффонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксіґа потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції*.** Найбільш часті побічні реакції (прогресування хронічної серцевої недостатності, підвищення частоти серцевих скорочень, набряки) спостерігалися у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідно до відомого профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування*.** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтів з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину зникає, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міокардіальної ріднини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міокардіальної ріднини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурунґе застосування препарату Форксіґа необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Форксіґа, затвердженою Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Інформація подана у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії «АстраЗенека», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «Повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «Заявити медичну інформацію»). Також запит можна надіслати електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. «ФОРКСІґА» – торговельна марка компанії «АстраЗенека»
© AstraZeneca 2013-2022**

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

В Україні зареєстровано НОВЕ ПОКАЗАННЯ
до препарату Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг):

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ НИРОК

РЕЄСТРАЦІЯ НОВОГО ПОКАЗАННЯ В УКРАЇНІ ДОЗВОЛИТЬ ЗМІНИТИ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

16.05.2022 року до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни — зареєстровано нове показання: лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дорослих [1]. Рішення про реєстрацію цього показання в Україні прийняте із врахуванням результатів дослідження III фази DAPA-CKD [2].

Дапагліфлозин (Форксіґа) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів з ХХН [3, 4].

Хронічна хвороба нирок — це стан, за якого видільна система людини перестає виконувати фізіологічні функції: через загигель нефронів нирки втрачають здатність підтримувати гомеостаз — сталість внутрішнього середовища. При даному захворюванні у чоловіків і жінок продукти розпаду повністю не виводяться з організму, що тягне за собою тяжкі ускладнення [5].

У 2021 році Управління державного контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA; Food and Drug Administration) та Європейська медична агенція (EMA; European Medicines Agency) схвалили дапагліфлозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної (СС) смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) > 25 мл/хв/1,73 м² [1, 3, 4].

У рамках знакового дослідження III фази DAPA-CKD оцінювали ефективність дапагліфлозину 10 мг щодо впливу на ризик розвитку ниркових та серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН з цукровим діабетом 2-го типу або без нього порівняно з плацебо.

У дослідження входили пацієнти з рШКФ > 25 до < 75 мл/хв/1,73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін (САК) сечі > 200 до < 5000 мг/г.

За результатами дослідження DAPA-CKD було продемонстровано ефективність дапагліфлозину 10 мг на додаток до стандартної терапії ХХН. **Дапагліфлозин 10 мг знижує відносний ризик погіршення функції нирок**, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) на 39 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51–0,72, P < 0,001) порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН 2–4-ї стадії та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею. Ефективність дапагліфлозину не залежала від гілікемічного статусу пацієнта [2].**

Дапагліфлозин 10 мг у дослідженні DAPA-CKD продемонстрував зниження відносного ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН на 29 % у порівнянні з контрольною групою (95% ДІ 0,55–0,92, P = 0,009).

У ході дослідження було досягнуто достовірне зниження відносного ризику загальної смерті на 31 % (95% ДІ 0,53–0,88, P = 0,004) у групі пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг, у порівнянні з групою плацебо [2]**.

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів з ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминуче призводить до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте завдяки новій терапії препаратом Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг) — високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 [1] — у значній частині дорослих пацієнтів з ХХН з'являється можливість зупинити прогресування ХХН та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

Стосовно показника NNT (number needed to treat) дослідження показало, що аби запобігти розвитку однієї несприятливої події у пацієнта з ХХН в рамках первинної кінцевої точки, необхідно пролікувати дапагліфлозином 19 пацієнтів з ХХН (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року) [2]. Профіль безпеки препарату Форксіґа в дослідженні DAPA-CKD відповідав вже встановленому профілю безпеки. Результати дослідження DAPA-CKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2]. Сукупний потенціал лікарського засобу Форксіґа, доведений результатами досліджень і підтверджений схваленням низки показань для лікування дорослих пацієнтів, сприятиме у подальшому зниженню тягаря відповідних захворювань для сфери охорони здоров'я як у світі, так і в Україні.

ПРО КОМПАНІЮ «АСТРАЗЕНЕКА»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних галузях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та автоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується у Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі [6].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном +38 (044) 391-52-82 або за електронною поштою ukraina@astrazeneca.com.

Відвідайте веб-сторінку компанії, щоб більше дізнатися про її діяльність в Україні: www.astrazeneca.ua

ПРО ПРЕПАРАТ ФОРКСІґА

Препарат Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) — селективний інгібітор НЗКТГ-2 за наступними показаннями [1]:

- 1 Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:**
 - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
 - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.
- 2 Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду.**
- 3 Показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.**

* Серцево-судинна смерть та госпіталізація з приводу серцевої недостатності і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,71 (95% довірчий інтервал 0,55–0,92) та 0,69 (95% довірчий інтервал 0,53–0,88) відповідно. ** Погіршення функції нирок означає стійке зниження рШКФ > 50 %.

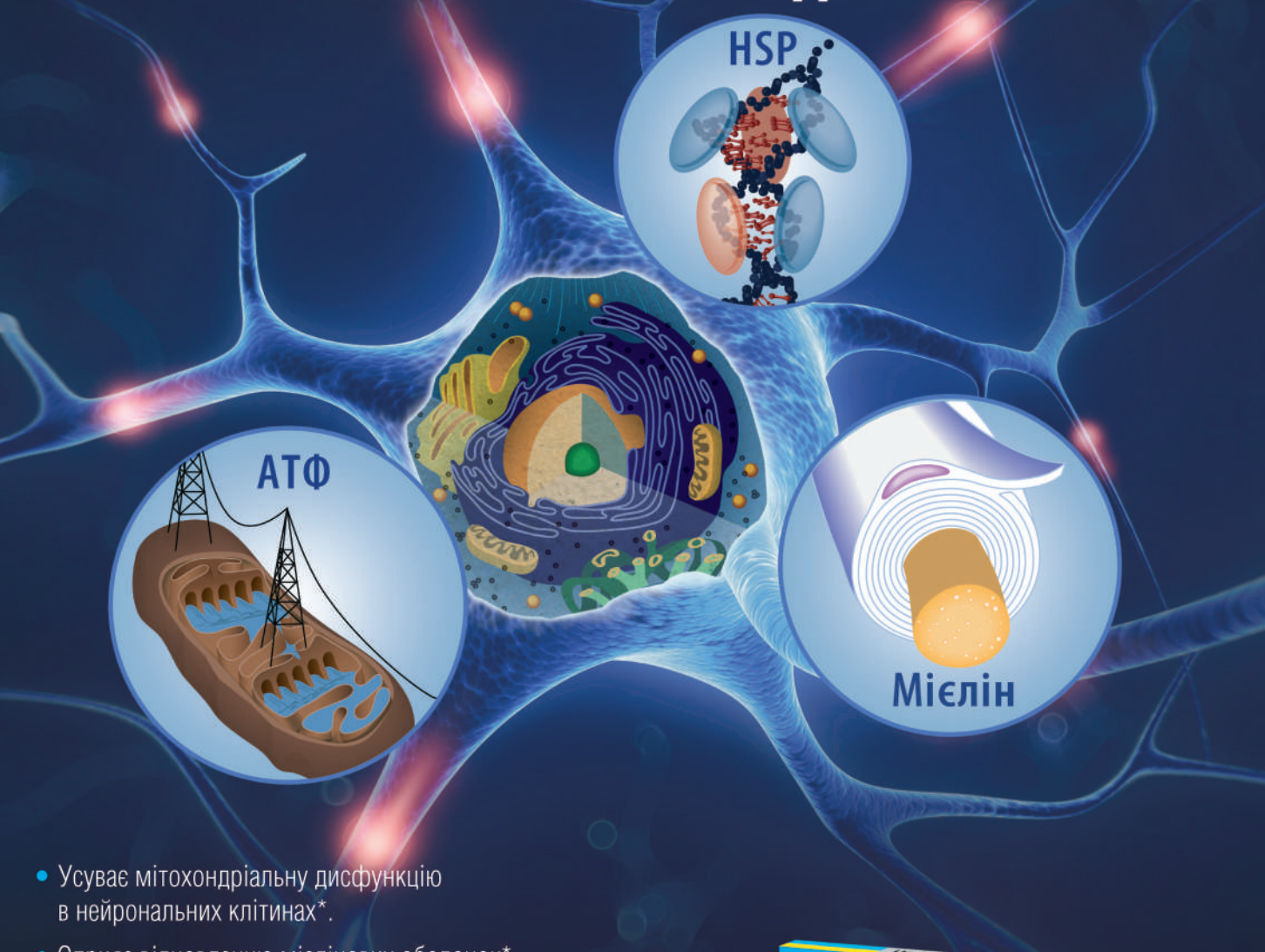
Список використаної літератури: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. 2. Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. October 8, 2020. N Engl J Med 2020; 383:1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. 3. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>. Дата останнього перегляду 21.05.2022. 4. EMA 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf. 5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Vol. 98. Issue 45. October 2020. 6. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>

Для поширення у спеціалізованих виданнях для медичних та фармацевтичних працівників

UA-3497 Approved June 2022

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitroline Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріблені великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочні руйнування яких відбуваються при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадково детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромом Ратта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічу з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хореоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньочинним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Знутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

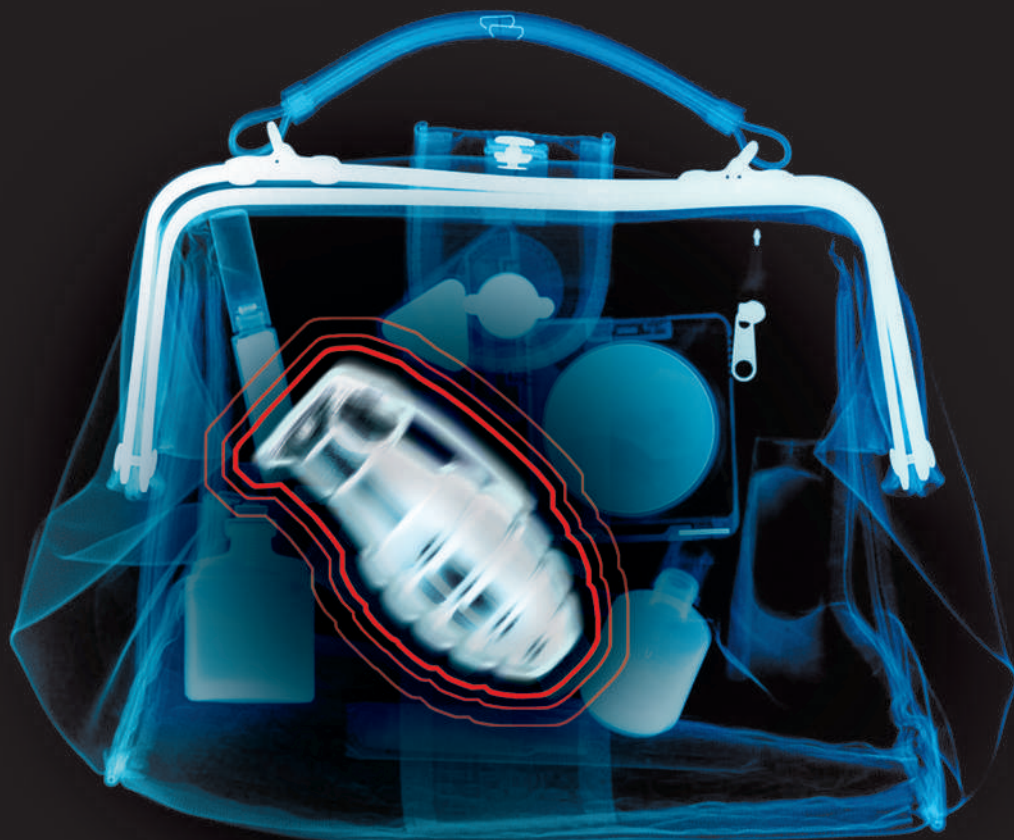
IGP
pharm



Рестрація посвідчення № UA75160107 від 17.07.2016

ПРОПЕС[®]

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС[®] – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

**IGP
pharm**





«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Буковинський державний медичний університет



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

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

Том 19, № 2, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif.ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 2, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 23.03.2023 р., протокол № 8

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,84
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-іє-130.

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

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідчення суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці, Україна)

Заступник головного редактора

Андрієць Оксана Анатоліївна (Чернівці, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

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

Відповідальний секретар

Паньків Іван Володимирович (Чернівці, Україна)

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

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



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 19, № 2, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,

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

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (23.03.2023, Protocol № 8)

In Ukrainian and English

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

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,84
Circulation 3000. Order 2023-iej-130.

Editorial office address:

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

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

E-mail: medredactor@i.ua

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

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

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Oksana Andriiets (Chernivtsi, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko V.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia, Ukraine)

Vlasenko M.V.
(Vinnytsia, Ukraine)

Gendeleka H.F. (Odesa, Ukraine)

Goncharova O.A.
(Kharkiv, Ukraine)

Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.
(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Kozakov O.V. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.
(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.
(Kyiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Pasiechko N.V.
(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.H. (Kyiv, Ukraine)

Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)

Sirenko Yu.M. (Kyiv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Khyzhniak O.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv, Ukraine)

Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M. (Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.
(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.
(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.
(Minneapolis, USA)

Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland)

Prof. P. Zimmet
(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Ivan Pankiv (Chernivtsi, Ukraine)

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

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

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

*Камишина І.І., Павлович Л.Б., Паньків І.В.,
Паньків В.І., Камишний О.*
Оцінка впливу одонуклеотидних
поліморфізмів генів рецептора
вітаміну D (rs2228570), BDNF (rs6265)
та NMDA (rs4880213)
на експресію генів у різних тканинах 8

Каспрук Н.М., Батрановська С.О.
Особливості діагностичного пошуку
та досвід лікування хронічної
кропивниці у хворих на ожиріння
з легеневою патологією 14

*Прибила О.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М.,
Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О.*
Визначення функціональної активності
надниркових залоз у пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу з різними
гормонально-метаболічними фенотипами 19

*Коцюбійчук З.Я., Хухліна О.С.,
Антонів А.А., Мандрик О.Є.*
Вплив неалкогольного стеатогепатиту
на функціональний стан нирок у пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу
і діабетичною хворобою нирок 25

Дунаєва І.П.
Кардіотрофін-1 — прогностичний біомаркер
артеріальної гіпертензії та ключовий регулятор
серцевого метаболізму глюкози 31

*I. Kamyshna, L. Pavlovych, I. Pankiv,
V. Pankiv, A. Kamyshnyi*
Evaluation of the influence
of single-nucleotide polymorphisms
of vitamin D receptor (rs2228570),
BDNF (rs6265), and NMDA (rs4880213) genes
on gene expression in different tissues 8

N.M. Kaspruk, S.O. Batranovska
Features of diagnostic search
and experience in the treatment
of chronic urticaria in obese patients
with pulmonary pathology 14

*O.V. Prybyla, O.V. Zynych, N.M. Kushnarova,
A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova*
Functional activity
of the adrenal glands
in type 2 diabetes patients with different
hormonal and metabolic phenotypes 19

*Z.Ya. Kotsiubiichuk, O.S. Khukhlina,
A.A. Antoniv, O.Ye. Mandryk*
Influence of non-alcoholic steatohepatitis
on the renal functional status
in patients with type 2 diabetes
and diabetic kidney disease 25

I.P. Dunaieva
Cardiotrophin-1 as a prognostic biomarker
of hypertension and a key regulator
of cardiac glucose metabolism 31

Експериментальна
ендокринологія

Experimental
Endocrinology

Тодорів Т.В., Воронич-Семченко Н.М., Дідушко О.М.
Зміни ендотеліальної функції та оксидантного
статусу при інсулінорезистентності й ожирінні
за умов йодного дефіциту 36

T.V. Todoriv, N.M. Voronych-Semchenko, O.M. Didushko
Changes of endothelial function and oxidant
status in insulin resistance and obesity under
the conditions of iodine deficiency 36

Оленович О.А.

Особливості іонорегулювальної функції
нирок щурів у динаміці розвитку
експериментального цукрового діабету 43

O.A. Olenovych

Peculiarities of ionoregulatory renal function
of rats in the dynamics of experimental
diabetes mellitus development 43

Огляд літератури

Бойчук Т.М., Попова І.С.

Особливості циркадіанної регуляції
роботи щитоподібної залози 50

T.M. Boichuk, I.S. Popova

Peculiarities of circadian regulation
of the thyroid gland 50

Семенюк Л.М., Паньків В.І.,
Чернуха Л.В., Юзвенко Т.Ю.

Підліткова менструальна дисфункція
як маркер майбутніх розладів сексуального
та репродуктивного здоров'я жінок 56

L.M. Semeniuk, V.I. Pankiv,
L.V. Chernukha, T.Yu. Yuzvenko

Adolescent menstrual dysfunction
as a marker of future disorders
of women's sexual and reproductive health 56

Маркін Л.Б., Коритко О.О., Фартушок Т.В.,
Фартушок Н.В., Федевич Ю.М.,
Джалілова Е.А., Жуковський В.С.

Взаємозв'язок синдрому полікістозних
яєчників із певними чинниками
та несприятливим перебігом вагітності 62

L.B. Markin, O.O. Korutko, T.V. Fartushok,
N.V. Fartushok, Yu.M. Fedevych,
E.A. Dzhaililova, V.S. Zhykovskiy

Association of polycystic ovary syndrome
with multiple health factors
and adverse pregnancy outcomes 62

Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Кравчун Н.О.

Особливості застосування мелатоніну
продовженого вивільнення у хворих
на цукровий діабет 2-го типу 68

P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, N.O. Kravchun

Features of using prolonged-release
melatonin in patients
with type 2 diabetes 68

Клінічний випадок

Перцева Н.О., Чурсінова Т.В., Гришнякова А.А.

Гіпоренімічний гіпоальдостеронізм
як прояв вегетативної нейропатії у пацієнта
з цукровим діабетом 2-го типу
на фоні коронавірусної хвороби COVID-19.
Клінічний випадок 74

N.O. Pertseva, T.V. Chursinova, A.A. Gryshniakova

Hyporeninemic hypoaldosteronism
as a manifestation of autonomic neuropathy
in a patient with type 2 diabetes mellitus against
the background of coronavirus disease.
A clinical case 74

Clinical Case

I. Kamyshna¹, L. Pavlovych², I. Pankiv², V. Pankiv³, A. Kamyshnyi¹
¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Evaluation of the influence of single-nucleotide polymorphisms of vitamin D receptor (rs2228570), BDNF (rs6265), and NMDA (rs4880213) genes on gene expression in different tissues

Abstract. Background. Questions regarding the association of individual and combined gene variations and mutations with thyroid disease and nervous system disorders remain insufficiently researched and require further study to facilitate early diagnosis of nervous system damage on the background of thyroid pathology, disease prognosis, and timely treatment and prevention. An important issue is the identification of the influence of individual polymorphisms in these genes on the functional activity of cells, including gene expression. Currently, gene expression genetics largely depends on the identification of expression quantitative trait loci (eQTL), which are the links between gene expression and genotype at a locus. The purpose of the study was to search for eQTL in single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the BDNF gene (rs6265), VDR gene (rs2228570), and NMDA gene (rs4880213). The results were presented as nominal p-values for each SNP of the BDNF, VDR, and NMDA genes. **Materials and methods.** We use publicly available databases (QTLbase: <http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>, GTExPortal: <https://gtexportal.org>). **Results.** Using the QTLbase, we identified statistically significant ($p \leq 0.05$) associations of rs6265 with the expression of 17 genes (BDNF-AS, BDNF, LDHC, AC104563.1, BBOX1, SPTY2D1OS, YWHABP2, LINC00678, LIN7C, GTF2H1, METTL15, IMMPL1, KIF18A, HPS5, NAV2, LGR4, CCDC34) in various tissues. For rs4880213, we found a significant association with the expression levels of 49 genes (ARRDC1-AS1, TPRN, SSNA1, SAPCD2, UAP1L1, NPDC1, MAN1B1, PTGDS, SNHG7, NDOR1, TRAF2, PHPT1, EGFL7, EHMT1, RNF208, PNPLA7, LCNL1, DPP7, LCN12, STPG3, CCDC183-AS1, ABCA2, RNF224, ENTPD2, PAXX, CLIC3, C9orf163, LCN15, MAN1B1-DT, FAM166A, FAM166A, LRRC26, STPG3-AS1, AGPAT2, ANAPC2, DPH7, ZMYND19, NSMF, MRPL41, EXD3, TUBB4B, NELFB, ARRDC1, EDF1, FBXW5, DIPK1B, MAMDC4, RABL6, TMEM141, TMEM203) in 16 different tissues. Additionally, we identified statistically significant ($p \leq 0.05$) associations of rs2228570 with the expression of 29 genes (ASB8, TMEM106C, KANSL2, DDX23, CCNT1, HDAC7, RPAP3, PFKM, SENP1, RND1, PCED1B, AC004466.1, AMIGO2, ZNF641, ENDOU, RAPGEF3, VDR, AC004241.1, AC004801.2, AC121338.1, LINC02354, SNORA2A, LINC02416, AC074029.3, AC004241.5, AC008083.3, COL2A1, CCDC184, SLC48A1) in 17 different tissues. **Conclusions.** Single nucleotide polymorphisms of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA genes (rs4880213) affect gene expression in various cells and tissues. The use of this extensive eQTL catalog provides an important resource for understanding the molecular basis of common genetic diseases.

Keywords: genotype; expression; nucleotide polymorphisms; BDNF gene (rs6265); VDR gene (rs2228570); NMDA gene (rs4880213)

Introduction

The modern search for effective targeted therapy for endocrine diseases is based on transcriptome [1], variome [2, 3], and proteome data [4]. Our previous studies have verified that diversities in gene expression and variomes may stipulate the appearance of neurological complications resulting from thyroid pathology [5, 6].

The exploitation of genotype-phenotype causality can enhance our understanding of the genetic basis of complex traits [7]. Currently, expression quantitative trait loci (eQTLs) are the most abundant and systematically surveyed class of functional consequence for genetic variation [8].

Recent genetic studies on gene expression have discovered thousands of eQTLs in various tissue types for the majority of human genes.

The availability of this extensive eQTL catalog provides an essential resource for investigating the molecular basis of common genetic diseases [9]. The establishment of reference datasets for eQTLs and other molecular phenotype variants will significantly reinforce the interpretation of personalized genomes and provide a valuable framework for understanding phenotypic variability and disease risk.

A standard eQTL analysis typically involves a direct association test between genetic variation markers and gene

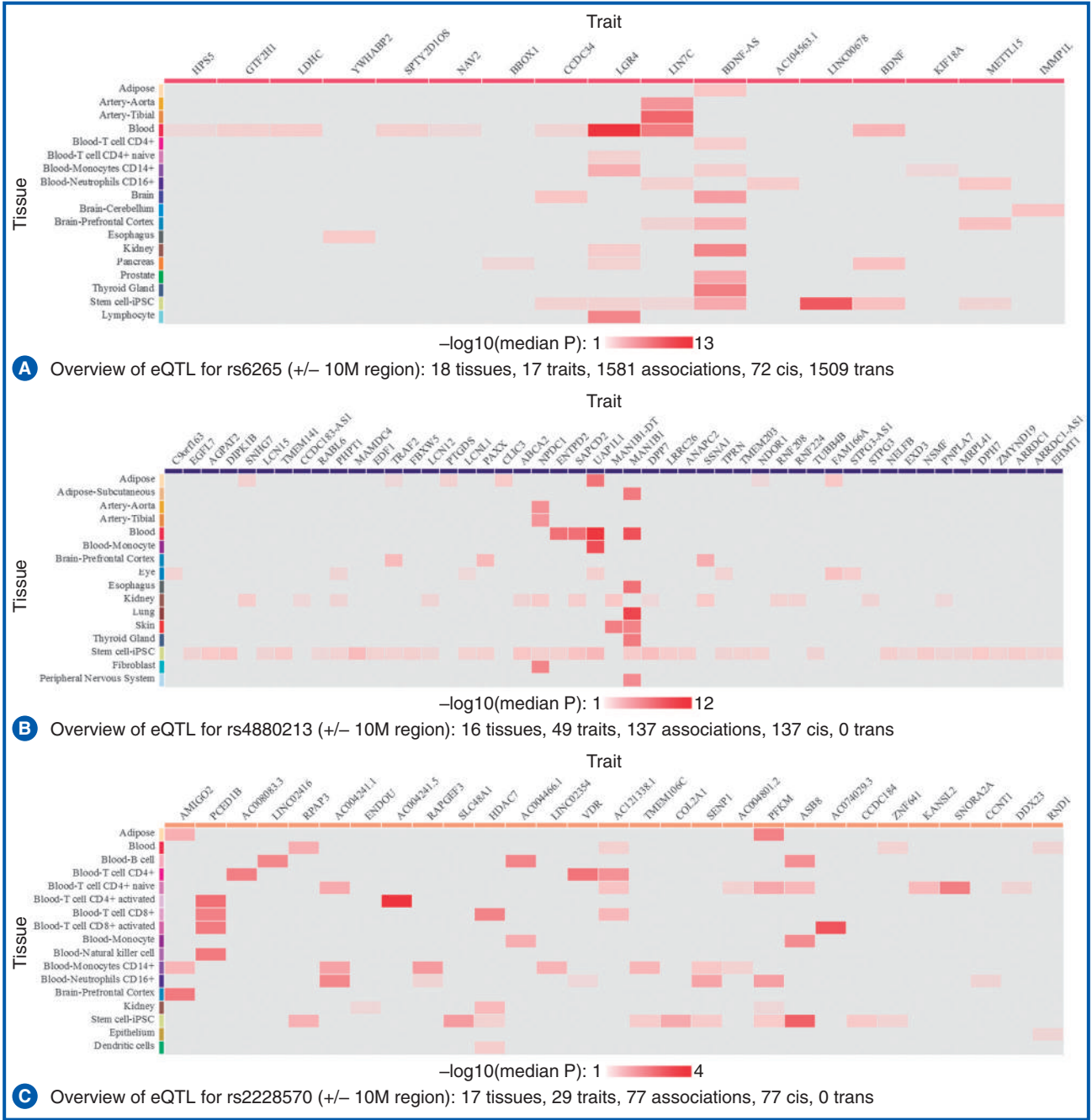


Figure 1. The heatmap plot displays the distribution of associated molecular traits across different tissue/cell types, comparing them to eQTL-associated traits (genes). Each row represents a distinct tissue/cell type, while each column represents a different eQTL-associated trait (gene). The color of each grid indicates the median P-value of the eQTLs associated with a specific tissue and trait

expression levels, which are usually measured in tens or hundreds of individuals [9, 10]. This association analysis can be performed either proximally or distally to the gene. Regulatory variants have been characterized as either cis or trans-acting, depending on the predicted nature of interactions and physical distance from the gene they regulate. Studies suggest that most of the regulatory control takes place locally, in the vicinity of genes.

However, it is important to note that gene expression signatures are cell-type specific, raising the question of whether regulatory control of expression is also cell-type dependent. While most human eQTL studies have been performed on

blood-derived cells or cell lines, a significant tissue-specific component of cis regulation has been systematically reported [11]. Typically, variants within 1 Mb (megabase) on either side of a gene's TSS (transcription start site) are called cis-acting (cis-QTL) in conventional eQTL mapping literature.

The aim of the study was to conduct a search for expression quantitative trait loci (eQTL) for single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the BDNF gene (rs6265), VDR gene (rs2228570), and NMDA gene (rs4880213). The results were presented as nominal p-values for each SNP of the BDNF, VDR, and NMDA genes.

Table 1. EQTL data for SNPs association in tissues

Trait (gene)	CHR	Effective allele	Tissue	Effect_Size	Standard error	P-value	PMID
rs6265							
BDNF	11	T	Blood	NA	NA	0.00135	24013639
BDNF	11	T	Pancreas	-0.194734	0.071125	0.00647	32999275
BDNF	11	T	Stem cell-iPSC	0.324904844	0.0400774	1.89E-13	33664507
BDNF-AS	11	T	Adipose	-0.243795	0.093392	0.00936	31564431
BDNF-AS	11	T	Blood-T cell CD4+	-2.1996243	0.9673891	0.0278	29610479
BDNF-AS	11	T	Blood-monocytes CD14+	-0.03878	0.0186905	0.0393	27863251
BDNF-AS	11	T	Brain	-0.19	0.0467781	0.0000563	29036324
BDNF-AS	11	T	Kidney	-0.28	0.0569335	1.17E-06	29036324
BDNF-AS	11	T	Prostate	-0.23	0.0618068	0.000221	29036324
BDNF-AS	11	T	Thyroid gland	-0.150308	0.0362774	0.0000435	25954001
BDNF-AS	11	T	Thyroid gland	-0.28	0.047181	5.49E-09	29036324
rs4880213							
UAP1L1	9	T	Blood	0.383073	0.052937	3.83E-12	25954001
MAN1B1	9	T	Lung	0.194606	0.029986	3.32E-10	25954001
SAPCD2	9	T	Blood	0.294696	0.055581	2.22E-07	25954001
ENTPD2	9	T	Blood	0.279913	0.052915	2.36E-07	25954001
UAP1L1	9	T	Adipose	0.354279	0.06811	3.06E-07	31564431
MAN1B1	9	T	Esophagus	0.164205	0.031969	5.22E-07	25954001
MAN1B1	9	T	Thyroid gland	0.163848	0.032624	8.35E-07	25954001
MAN1B1	9	T	Skin	0.146558	0.030606	2.49E-06	25954001
NPDC1	9	T	Fibroblast	-0.16411	0.034567	3.48E-06	25954001
MAN1B1	9	T	Peripheral nervous system	0.148436	0.032843	8.99E-06	25954001
NPDC1	9	T	Artery-aorta	-0.18897	0.042786	1.59E-05	25954001
FAM166A	9	T	Eye	-0.08843	0.033203	0.00814	32870927
rs2228570							
HDAC7	12	G	Blood-T cell CD8+	0.142087	0.040023	0.000429	33930287
PCED1B	12	G	Blood-T cell CD4+ activated	0.089901	0.029799	0.00271	33930287
VDR	12	A	Blood-T cell CD4+	2.932884	0.946962	0.00336	29610479
RAPGEF3	12	A	Blood-monocytes CD14+	0.1981	0.067106	0.00354	27863251
PCED1B	12	G	Blood-NK cell	0.132926	0.04585	0.00394	33930287
AC008083.3	12	G	Blood-T cell CD4+	0.158868	0.056334	0.00503	33930287
PCED1B	12	G	Blood-T cell CD8+	0.133375	0.047413	0.00514	33930287
PFKM	12	G	Adipose	0.207704	0.073975	0.00521	31564431
AC004241.1	12	A	Blood-neutrophils CD16+	0.0405	0.014698	0.00641	27863251
LINC02416	12	G	Blood-B cell	0.145428	0.053308	0.00664	33930287
ASB8	12	G	Blood-monocytes	-0.16431	0.061477	0.00782	33930287
AC121338.1	12	A	Blood-T cell CD4+	2.582107	0.957528	0.00982	29610479

Materials and methods

We assessed expression quantitative trait loci (eQTL) for SNPs by utilizing a publicly available database (QTLbase: <http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>). The outcomes were reported as nominal p-values for each SNP. The results were presented as nominal p-values for each SNP of the BDNF, VDR, and NMDA genes.

Results

Expression of BDNF, VDR, and GRIN1 genes is observed in a large number of cells and tissues (Fig. 1). However, a more important question is to determine the impact of individual SNPs in these genes on the functional activity of cells, including gene expression, DNA methylation, histone modification, protein expression, and microRNA expression.

The current understanding of gene expression genetics heavily relies on identifying eQTLs, which refer to the association between gene expression and the genotype at a specific locus. Genome-wide studies on eQTLs have demonstrated that these loci account for a substantial portion of gene expression variation, with up to 90 % of the variation in some genes attributed to nucleotide variants. To assess whether the three aforementioned SNPs act as eQTLs in different tissues, we investigated the QTLbase database. The eQTL analysis revealed statistically significant ($p < 0.05$) effective alleles and p values for all three SNPs (Table 1).

Using the QTLbase database, we established statistically significant ($p \leq 0.05$) associations between rs6265 and the expression of 17 genes (BDNF-AS, BDNF, LDHC, AC104563.1, BBOX1, SPTY2D1OS, YWHABP2, LINC00678, LIN7C, GTF2H1, METTL15, IMMP1L, KIF18A, HPS5, NAV2, LGR4, CCDC34) in various tis-

sues (Fig. 1A). Some of them are presented in Table 1. Specifically, the T allele of rs6265 is associated with increased expression of the BDNF gene in stem cell-iPSC ($\beta = 0.32$, $p = 1.89E-13$), decreased expression of BDNF genes in the pancreas ($\beta = -0.19$, $p = 0.00647$), BDNF-AS in the thyroid gland ($\beta = -0.28$, $p = 5.49E-09$), brain ($\beta = -0.19$, $p = 0.0000563$), kidney ($\beta = -0.28$, $p = 1.17E-06$), and other tissues (Table 1).

We identified a significant association between rs4880213 and the expression level of 49 genes (ARRDC1-AS1, TPRN, SSNA1, SAPCD2, UAP1L1, NPDC1, MAN1B1, PTGDS, SNHG7, NDOR1, TRAF2, PHPT1, EGFL7, EHMT1, RNF208, PNPLA7, LCNL1, DPP7, LCN12, STPG3, CCDC183-AS1, ABCA2, RNF224, ENTPD2, PAXX, CLIC3, C9orf163, LCN15, MAN1B1-DT, FAM166A, FAM166A, LRRC26, STPG3-AS1, AGPAT2, ANAPC2, DPH7, ZMYND19, NSMF, MRPL41, EXD3, TUBB4B, NELFB, ARRDC1, EDF1, FBXW5, DIPK1B, MAMDC4, RABL6, TMEM141, TMEM203) in 16 different tissues (Fig. 1B, Table 1). For example, the T allele of rs4880213 is associated with the induction of transcriptional activity of the MAN1B1 gene in the thyroid gland ($\beta = 0.16$, $p = 8.35E-07$), peripheral nervous system ($\beta = 0.15$, $p = 8.99E-06$), and the SAPCD2 ($\beta = 0.29$, $p = 2.22E-07$) and ENTPD2 ($\beta = 0.28$, $p = 2.36E-07$) genes in blood. At the same time, the T allele of rs4880213 is associated with the transcriptional repression of the NPDC1 gene in fibroblasts ($\beta = -0.16$, $p = 3.48E-06$) and in the artery-aorta ($\beta = -0.19$, $p = 1.59E-05$), as well as the FAM166A gene in the eyes ($\beta = -0.09$, $p = 0.00814$) (Table 1).

Additionally, we identified statistically significant ($p \leq 0.05$) associations of rs2228570 with the expression of 29 genes (ASB8, TMEM106C, KANSL2, DDX23, CCNT1,

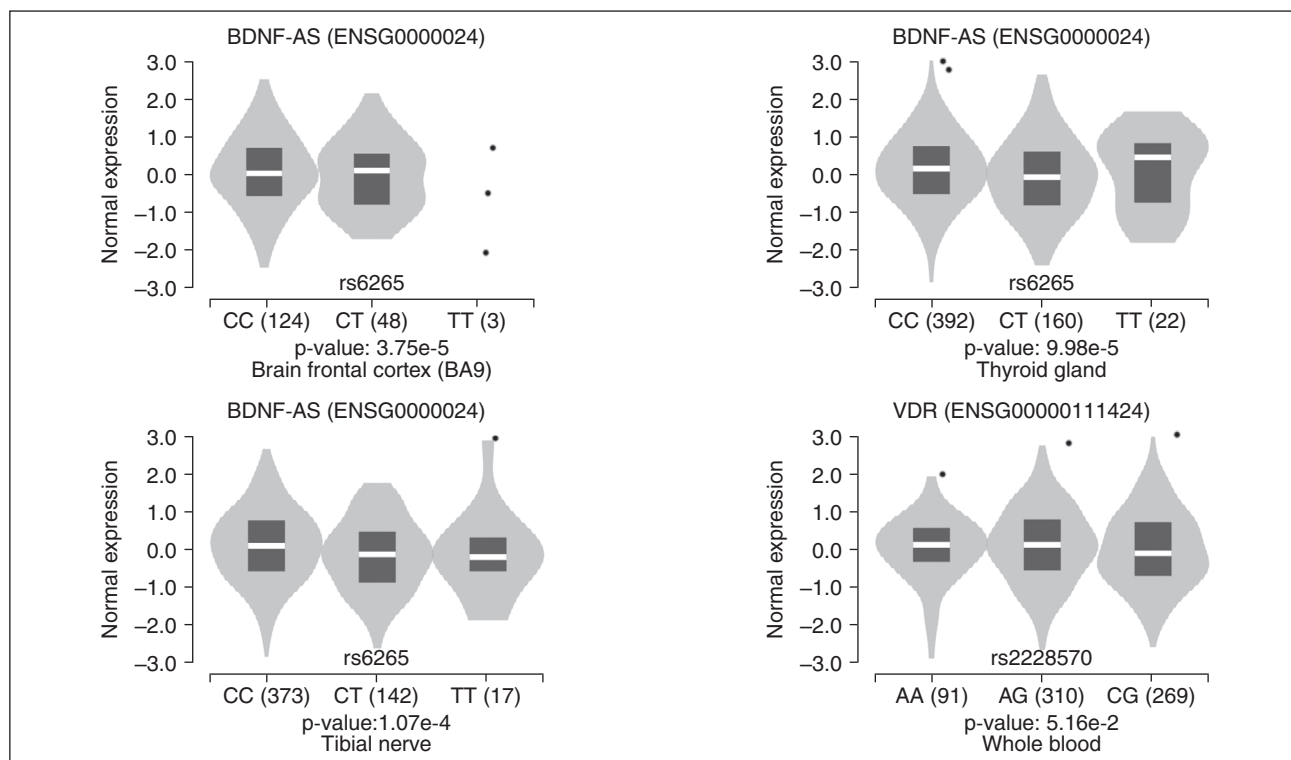


Figure 2. The impact of the rs6265 and rs2228570 polymorphisms on the transcriptional activity of the BDNF-AS and VDR genes in various tissues, as shown on the GTExPortal website (<https://www.gtexportal.org>)

HDAC7, RPAP3, PFKM, SENP1, RND1, PCED1B, AC004466.1, AMIGO2, ZNF641, ENDOU, RAPGEF3, VDR, AC004241.1, AC004801.2, AC121338.1, LINC02354, SNORA2A, LINC02416, AC074029.3, AC004241.5, AC008083.3, COL2A1, CCDC184, SLC48A1) in 17 different tissues (although the most pronounced changes in transcriptional activity were observed in blood cells) (Fig. 1C, Table 1). Both the A and G alleles of rs2228570 have an impact on gene expression (Table 1). For instance, the A allele of rs2228570 is associated with increased expression of the VDR gene in blood CD4+ T cells ($\beta = 2.93$, $p = 0.00336$), the RAPGEF3 gene in blood CD14+ monocytes ($\beta = 0.20$, $p = 0.00354$), while the G allele of rs2228570 induces transcription of the HDAC7 gene in blood CD8+ T cells ($\beta = 0.14$, $p = 0.000429$) and the PCED1B gene in activated blood CD4+ T cells ($\beta = 0.09$, $p = 0.00271$) (Table 1).

Using another database — GTExPortal (<https://gtexportal.org>) — allows for additional graphical visualization of the influence of individual alleles on the expression of different genes using the online tool eQTL Dashboard (Fig. 2).

Discussion

The use of genotype-phenotype causality can enhance our understanding of the genetic basis of complex traits. So, the use of genotype-phenotype causality can help deepen our understanding of the genetic basis of complex traits [12]. Genotype-phenotype causality indicates which genes and their interactions lead to the manifestation of a particular trait in an organism. This can be especially useful for understanding complex traits that are determined by the action of many genes and environmental factors.

For example, the application of genotype-phenotype causality can help to identify which genes are responsible for the development of complex diseases. With this approach, it is possible to establish a link between individual genes and corresponding phenotypes, which allows for more accurate identification of the causes of the disease and the development of effective treatment methods [13].

In addition, genotype-phenotype causality can be useful for understanding other complex traits such as predisposition to depression and anxiety [14]. Through the analysis of genetic data and observations of phenotypes, it is possible to determine which genes are responsible for these traits and understand how they interact with each other [15, 16].

Therefore, the use of genotype-phenotype causality can help to expand our understanding of the genetic basis of complex traits, which in turn can lead to the development of new technologies and treatment methods.

Conclusions

Single nucleotide polymorphisms of the BDNF gene (rs6265), VDR gene (rs2228570), and NMDA gene (rs4880213) affect gene expression in various cells and tissues. The use of this extensive eQTL catalog provides an important resource for understanding the molecular basis of common genetic diseases.

Ethical approval. Our study was conducted according to the Declaration of Helsinki adopted in 1975 and revised in 2008, and the ethical principles were entirely respected.

Consent to participate. Written informed consent was obtained from the participants.

Data availability. The data of this study is available by request.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Cockrum C., Kaneshiro K.R., Rechtsteiner A., Tabuchi T.M., Strome S. A primer for generating and using transcriptome data and gene sets. *Development*. 2020 Dec 23. 147(24). dev193854. doi: 10.1242/dev.193854.
2. Liu L., Tamura K., Sanderford M., Gray V.E., Kumar S. A Molecular Evolutionary Reference for the Human Variome. *Mol. Biol. Evol.* 2016 Jan. 33(1). 245–54. doi: 10.1093/molbev/msv198.
3. Vihinen M., Hancock J.M., Maglott D.R., Landrum M.J., Schaafsma G.C., Taschner P. Human Variome Project Quality Assessment Criteria for Variation Databases. *Hum. Mutat.* 2016 Jun. 37(6). 549–58. doi: 10.1002/humu.22976.
4. Thul P.J., Åkesson L., Wiking M., Mahdessian D., Geladaki A., Ait Blal H., Alm T. et al. A subcellular map of the human proteome. *Science*. 2017 May 26. 356(6340). eaal3321. doi: 10.1126/science.aal3321.
5. Dzhuryak V., Sydoruk L., Sydoruk A., Kamyshnyi O., Kshanovska A., Levytska S. et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2020. 10(3). 5406–11. doi: 10.33263/BRIAC103.406411.
6. Kamyshna I., Pavlovych L., Pankiv I., Pankiv V., Maslyanko V., Bytsko N., Kamyshnyi A. The complex influence of the combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genotypes on the development of cognitive disorders in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. 19(1). 9–15. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1235.
7. Bankier S., Michoel T. eQTLs as causal instruments for the reconstruction of hormone linked gene networks. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Aug 17. 13. 949061. doi: 10.3389/fendo.2022.949061.
8. Wen J., Nodzak C., Shi X. QTL Analysis Beyond eQTLs. *Methods Mol. Biol.* 2020. 2082. 201–210. doi: 10.1007/978-1-0716-0026-9_14.
9. Yang S., Liu Y., Jiang N., Chen J., Leach L., Luo Z., Wang M. Genome-wide eQTLs and heritability for gene expression traits in unrelated individuals. *BMC Genomics*. 2014 Jan 9. 15(1). 13. doi: 10.1186/1471-2164-15-13.
10. Kamyshna I.I., Pavlovych L.B., Malyk I.V., Kamyshnyi A.M. 25-OH Vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *J. Med. Life*. 2021 Jul-Aug. 14(4). 549–556. doi: 10.25122/jml-2021-0101.
11. Nica A.C., Dermizakis E.T. Expression quantitative trait loci: present and future. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013 May 6. 368(1620). 20120362. doi: 10.1098/rstb.2012.0362.
12. Lee C. Genome-Wide Expression Quantitative Trait Loci Analysis Using Mixed Models. *Front. Genet.* 2018 Aug 21. 9. 341. doi: 10.3389/fgene.2018.00341.
13. Quiver M.H., Lachance J. Adaptive eQTLs reveal the evolutionary impacts of pleiotropy and tissue-specificity while contributing to health and disease. *HGG Adv.* 2021 Dec 24. 3(1). 100083. doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100083.

14. Shen F., Gan X., Zhong R., Feng J., Chen Z., Guo M., Li Y. et al. Identifying Thyroid Carcinoma-Related Genes by Integrating GWAS and eQTL Data. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021 Feb 4. 9. 645275. doi: 10.3389/fcell.2021.645275.

15. Yang H., Liu D., Zhao C., Feng B., Lu W., Yang X., Xu M., Zhou W., Jing H., Yang J. Mendelian randomization integrating GWAS and eQTL data revealed genes pleiotropically associated with major depressive disorder. *Transl. Psychiatry.* 2021 Apr 17. 11(1). 225. doi: 10.1038/s41398-021-01348-0.

16. Aman A., Slob E.A.W., Ward J., Cullen B., Graham N., Lyall D.M., Sattar N., Strawbridge R.J. Investigating the potential impact of PCSK9-inhibitors on mood disorders using eQTL-based Mendelian randomization. *PLoS One.* 2022 Dec 29. 17(12). e0279381. doi: 10.1371/journal.pone.0279381.

Received 02.02.2023

Revised 10.03.2023

Accepted 20.03.2023 ■

Information about authors

Iryna Kamyshna, PhD, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: Kamyshna_ii@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4483-1856>

Larysa Pavlovych, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7261-6141>

Ivan Pankiv, DSc, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Volodymyr Pankiv, DSc, Professor, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Aleksandr Kamyshnyi, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3141-4436>

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

Authors' contribution. I. Kamyshna, V. Pankiv — research concept and design; I. Kamyshna, L. Pavlovych, I. Pankiv, A. Kamyshnyi — collection and processing of material; I. Kamyshna, I. Pankiv — text writing; V. Pankiv, A. Kamyshnyi — editing the article.

Камишна І.І.¹, Павлович Л.В.², Паньків І.В.², Паньків В.І.³, Камишний О.¹

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Оцінка впливу однонуклеотидних поліморфізмів генів рецептора вітаміну D (rs2228570), BDNF (rs6265) та NMDA (rs4880213) на експресію генів у різних тканинах

Резюме. Актуальність. Питання щодо асоціації окремих та комбінованих варіацій і мутацій генів з хворобами щитоподібної залози та порушеннями нервової системи залишаються недостатньо дослідженими. Важливим аспектом є виявлення впливу окремих поліморфізмів генів на функціональну активність клітин, зокрема на експресію генів. На сьогодні генетика експресії генів значною мірою залежить від ідентифікації локусів кількісних ознак експресії (eQTL). **Метою дослідження** був пошук eQTL для однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) генів BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) та NMDA (rs4880213).

Матеріали та методи. Використовували публічні бази даних (QTLbase: <http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>, GTEx-Portal: <https://gtexportal.org>). Результати представлені у вигляді номінальних рівнів значущості для кожного SNP генів BDNF, VDR та NMDA. **Результати.** Використовуючи базу даних QTLbase, ми виявили статистично значущі ($p \leq 0,05$) асоціації rs6265 з експресією 17 генів (BDNF-AS, BDNF, LDHC, AC104563.1, BBOX1, SPTY2D10S, YWHABP2, LINC00678, LIN7C, GTF2H1, METTL15, IMMP1L, KIF18A, HPS5, NAV2, LGR4, CCDC34) у різних тканинах. Для rs4880213 ми знайшли асоціації з рівнями експресії 49 генів (ARRDC1-AS1, TPRN, SSNA1, SAPCD2, UAP1L1, NPDC1, MAN1B1, PTGDS,

SNHG7, NDOR1, TRAF2, PHPT1, EGFL7, EHMT1, RNF208, PNPLA7, LCNL1, DPP7, LCN12, STPG3, CCDC183-AS1, ABCA2, RNF224, ENTPD2, PAXX, CLIC3, C9orf163, LCN15, MAN1B1-DT, FAM166A, FAM166A, LRRC26, STPG3-AS1, AGPAT2, ANAPC2, DPH7, ZMYND19, NSMF, MRPL341, EXD, TUBB4B, NELFB, ARRDC1, EDF1, FBXW5, DIPK1B, MAMDC4, RABL6, TMEM141, TMEM203) у 16 різних тканинах. Крім того, виявили статистично значущі ($p \leq 0,05$) зв'язки між rs2228570 та експресією 29 генів (ASB8, TMEM106C, KANSL2, DDX23, CCNT1, HDAC7, RPAP3, PFKM, SENP1, RND1, PCED1B, AC004466.1, AMIGO2, ZNF641, ENDOU, RAPGEF3, VDR, AC004241.1, AC004801.2, AC121338.1, LINC02354, SNORA2A, LINC02416, AC074029.3, AC004241.5, AC008083.3, COL2A1, CCDC184, SLC48A1) у 17 різних тканинах. **Висновки.** Однонуклеотидні поліморфізми генів BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) і NMDA (rs4880213) впливають на експресію генів у різних клітинах і тканинах. Застосування каталога eQTL надає важливий ресурс для розуміння молекулярної основи поширених генетичних захворювань.

Ключові слова: генотип; експресія; поліморфізм нуклеотидів; ген BDNF (rs6265); ген VDR (rs2228570); ген NMDA (rs4880213)

Features of diagnostic search and experience in the treatment of chronic urticaria in obese patients with pulmonary pathology

Abstract. Background. In recent decades, along with the growth of allergic diseases, there has been a progressive increase in the number of people with overweight of varying severity, as evidenced by numerous epidemiological studies. Therefore, both allergies and obesity are among the global problems of modern healthcare due to their high prevalence and medical and social significance. The purpose of the study was analysis of the etiological factors of chronic urticaria (CU) in obese patients with pulmonary pathology, optimization of diagnosis and treatment of CU for further planning of preventive measures. **Materials and methods.** We examined 250 patients who applied for medical care to the regional clinical hospital in Chernivtsi and had CU associated with pulmonary pathology and obesity. Based on the analysis of the obtained data, a group of 140 patients was formed for further clinical and anamnestic examination: analysis of the anamnesis, determination of the severity of urticaria, assessment of quality of life, control of urticaria symptoms, general clinical laboratory studies, tests for verification of urticaria. Allergy testing was carried out when the patient's anamnestic data indicated its expediency. The survey was carried out for one month and included a diagnostic period and 3 consultations every 7–10 days. **Results.** Among the causes of CU in patients with pulmonary disease, drug intolerance and parasitic infection dominate. Polyetiologic is observed in 60 % of cases. Differences in CU in obese patients are the long-term persistence of urticaria or other elements of the rash, the lack of effectiveness of therapy with the second- and third-generation antihistamines and glucocorticosteroids. **Conclusions.** The results obtained indicate a positive effect of the quinuclidine derivative quifenadine for the treatment of CU in patients with pulmonary pathology and obesity. Complete and significant effects were obtained in 91.43 % of patients. The worst results (8.57 %) were demonstrated by patients with the etiological significance of chemical factors (including occupational ones), which is associated with more problematic compliance with the elimination regimen in this category of patients.

Keywords: pulmonary pathology; chronic urticaria; obesity; quifenadine

Introduction

Urticaria is a heterogeneous and extremely common group of allergic diseases initiated by various etiological factors. International guidelines systematize the division of urticaria forms based on the duration and course of the disease [1, 2].

Constant pollution of air, soil and water bodies due to the use of a wide range of different chemicals, often exaggerated and uncontrolled, on the one hand, and on the other hand, the increasing use of products with a long shelf life, as well as

polypharmacy and self-medication due to the abundance of advertising in the media and the availability of most over-the-counter drugs, in turn, are also the driving force behind the growth of various allergic reactions in the population [3, 4]. At the same time, along with the growth of allergic diseases, also for known reasons, there is a progressive increase in the number of overweight people of varying severity, as evidenced by numerous epidemiological studies. Therefore, both allergies and obesity, due to their high prevalence and medical and social significance, are among the global problems of

modern healthcare [5, 6]. Considering the constant increase in the allergization of the population in the world and in Ukraine, in particular, and, accordingly, taking into account socio-economic factors and far from encouraging forecasts for a further increase in the incidence of various allergies, including chronic urticaria (CU), the question arises of the availability of effective and affordable methods of both its treatment and prevention [7].

CU, so-called hives, is a long-term condition. It is not known exactly why this happens, but it can accompany a chronic or autoimmune disease. A patient with chronic urticaria may have hives every day for months or years. It is impossible to get hives from another person. However, in some cases, urticaria occurs with a contagious infection. If a person suffers from hives, they are at risk of developing a life-threatening condition called anaphylaxis. It is important to be aware of other symptoms of this condition, such as swelling of the face, tongue, or throat, fast heart rate, or dizziness. Anyone who might have anaphylaxis should receive urgent medical care [2, 3].

Allergy and obesity are diseases that form a stable inflammatory process in the body. In the first case, it can be local, concentrated in the skin, walls of the respiratory tract or gastrointestinal tract, in the second case, it is often more widespread, affecting many organs and systems to a greater extent. The conditions for maintaining such inflammation and its further strengthening may be: the involvement of large volumes of adipose tissue in this process; the participation of factors of innate and adaptive immunity in it. At the same time, the formation, course and severity of allergic inflammation may depend on the severity of adipose tissue hyperplasia and the activity of the inflammatory process in it. For example, the mass of adipose tissue is one of the factors of severe uncontrolled, therapy-resistant forms of bronchial asthma in patients suffering from obesity since childhood [8]. And in case of food allergy, conditions arise for the development of immune inflammation due to disruption of the processes of elimination of immunocompetent cells, changes in the metabolism of adipocytes and other processes, as a result of which the development of complications, including insulin resistance, is induced [9].

According to the literature, the prevalence of CU in the general population varies from 0.5 to 5 %, in certain countries the incidence can reach 15 %. According to our data, this figure is 8 % [7]. The direct relationship of skin manifestations of allergy, in particular CU, with other chronic diseases once again confirms the great practical importance of differentiating its various types in clinical practice. The high prevalence of urticaria, the variety of forms of comorbid pathology, the presence of pathology mainly in patients of working age, the frequent ineffectiveness of diagnostic measures determines the relevance of the problem and require further study of this pathology [9, 10]. CU is a heterogeneous disease, so it is fair to consider it an interdisciplinary problem that not only allergists, but also therapists, pediatricians, and family doctors constantly encounter [11, 12].

The purpose of the current study was to analyze the etiological factors of CU in patients with pulmonary disease and obesity, to optimize the diagnosis and treatment of chronic urticaria for further planning of preventive measures.

Materials and methods

For the period from 2016 to 2021, we examined 250 patients who applied for medical care to the regional clinical hospital in Chernivtsi, in whom CU was associated with pulmonary pathology against the background of obesity, and bronchopulmonary pathology was in remission.

The diagnosis of obesity and the degree of obesity was made based on body mass index ($38.2 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$) according to the recommendations of the WHO and International Obesity Task Force. All patients underwent a clinical examination, including anthropometry and immunological examination.

A clinical and anamnestic examination was carried out: history taking, evaluation of complaints, determination of the severity of urticaria, assessment of quality of life, control of symptoms of urticaria; laboratory research: clinical blood test, determination of C-reactive protein, concentration of thyroid hormones and antibodies to thyroid structures, tests for verification of physical urticaria, test with autologous serum, determination of rheumatoid factor, eosinophilic cationic protein, total IgE, antinuclear antibodies, complement C3/C4 components, protein fractions, coagulogram, fecal analysis for protozoa and eggs of worms.

Allergy testing was carried out when the patient's anamnestic data indicated its expediency. The examination was carried out for one month and it included a diagnostic period and 3 consultations every 7–10 days, during which the patients received diet therapy using a low-calorie version of the standard diet and the exclusion of causally significant products according to the allergology examination.

Based on the analysis of the obtained data, a group of 140 patients was formed with the following inclusion/exclusion criteria in the study.

Criteria for inclusion in the study:

1. Age of patients: 22–70 years.
2. Duration of urticaria more than 6 weeks (up to 6 years).
3. Persistent course of CU with clinical manifestations at least 2 times a week.
4. Unsatisfactory effectiveness of the second- and third-generation antihistamines antihistamines and insufficient — glucocorticosteroids.
5. The diagnosis of obesity and the degree of obesity was made on the basis of body mass index.

Criteria for exclusion from the study:

1. CU with a previously established cause (predominantly atopic form, physical environmental factors).
2. Rheumatological diseases.
3. Continuous use of oral systemic corticosteroids.
4. Pregnancy.
5. Concomitant decompensated diseases: cardiovascular, neurological, hematological, gastrointestinal.
6. Oncological diseases.

The causes of CU we identified in patients of the study group were distributed as follows (Table 1).

All patients were prescribed drug of the quinuclidine derivatives group quifenadine at a dose of 50 mg 3 times a day. The duration of therapy was 14 days. The substance quifenadine is an antagonist of H1-histamine receptors, blocks serotonin 5-HT1 receptors, weakening the action of allergy

Table 1. Causes of CU in patients with pulmonary disease and obesity, %

Patient groups	Factors of pathogenetic significance	Number of patients
I	Hypersensitivity reactions to drugs	44.28
II	Parasitic infestations	37.86
III	Combination of factors (I + II)	27.14
IV	Factors of chemical origin (including professional factors)	20
V	Food (including various nutritional supplements)	20
VI	Combination of factors (I, IV, V)	60

mediators — histamine and serotonin. Quifenadine prevents or weakens the spasmodic effect of histamine and serotonin on the smooth muscles of the bronchi and intestines, and also reduces the intoxication caused by these allergy mediators, and the dilation of capillaries with impaired permeability of their walls and the development of edema. It has a pronounced antipruritic and anti-exudative effect of a long-term nature. Quifenadine affects the immunological reactivity of the body, reducing the number of antibody-forming and rosette-forming cells in the spleen, bone marrow, lymph nodes, and also reduces the increased concentration of immunoglobulins of classes A and G [7, 13, 14].

Clinical efficacy of quifenadine was assessed using self-observation diaries, which paid attention to the intensity of itching, the severity of skin rashes, sleep disturbance due to itching, and a general decrease in quality of life. These symptoms were proposed to be assessed on a 3-point scale. In addition, patients were asked to record possible side effects: drowsiness, impaired attention in professional activities, dry mucous membranes, and others. At the end of the study a general assessment of the effectiveness of therapy was carried out.

Ethical approval. The study fully ensured standards described in the 1975 Helsinki Declaration of Human Rights (amended in 2008). The participants completed and signed a written informed consent before enrolling voluntarily in the research. Approval was obtained from the local ethics committee (protocol 5, 16.02.2022).

Results

Positive results of treatment with antimediator drug of the quifenadine at a therapeutic dose (complete and significant effects) were obtained in 128 patients (91.43 %). The worst results (8.57 %) were demonstrated by 12 patients with the

etiological significance of factors of chemical origin (including occupational ones), which is associated with more problematic compliance with the elimination regimen in this category of patients.

Most patients noted good tolerability of the drug, side effects developed only in 10 (7.14 %) patients (increased drowsiness). Five patients noted increased sleepiness during the day, although patients with sleep disorders and whose work does not require increased attention noted the positive aspects of this effect. Three patients noted worsening of the symptoms, three patients suffered from nausea and headache after taking the drug. These symptoms did not require the administration of additional medications, resolved spontaneously (within 1–3 days), in two cases it was proposed to cancel the therapy with the studied group of drugs (Fig. 1).

Discussion

Chronic spontaneous urticaria is one of the commonest diseases in allergological and dermatological practice. It constitutes an interdisciplinary problem, and its pathogenesis is not always easily determined. It has been suggested that metabolic syndrome and hyperlipidaemia are more frequent in patients with urticaria, but the influence of overweight and obesity on the development of urticaria has not been thoroughly investigated.

In typical situations, the diagnosis of urticaria does not cause difficulties for clinicians. However, with atypical manifestations of the disease, there are difficulties in differential diagnosis due to the variability of clinical manifestations, complex interdisciplinary aspects of pathology, and insufficient awareness of practitioners about rare diseases and syndromes that occur with urticarial or urticaria like rashes [2, 9, 10].

In classical cases, the diagnosis of urticaria does not cause difficulties and is established during the collection of anamnesis and physical examination of the patient. However, clinical situations requiring differential diagnosis of urticaria with other diseases, including autoinflammatory diseases, often present diagnostic difficulties for practitioners. Complex interdisciplinary aspects of differential diagnosis can lead to erroneous diagnoses and untimely appointment of adequate therapy [12, 13].

Given the presence of transitional forms between urticaria and urticarial vasculitis, sometimes it is possible to clarify the diagnosis only with dynamic observation of patients. Often the question of the need for differential diagnosis of urticaria arises with resistance to ongoing therapy. Thus, the clinical efficacy of antihistamines may also be of diagnostic value [1, 14, 15].

The differential diagnosis of urticaria, as a comorbidity problem, is carried out with the participation of allergologists, endocrinologist, dermatologists, rheumatologists and infectious disease specialists, gastroenterologists, and otorhinolaryngologists. In a targeted analysis of the history data, it turned out that drug intolerance most often occurred in patients with additional inflammatory processes in the upper respiratory tract (21 %), diseases of the bronchopulmonary system (44 %), chronic diseases of the biliary system (23.5 %), diseases of the stomach and intestines (10 %), diseases of the genitourinary system (9 %), diseases of the cardiovascular system (24 %). It should be emphasized that almost all patients had multiple foci of infection. In some

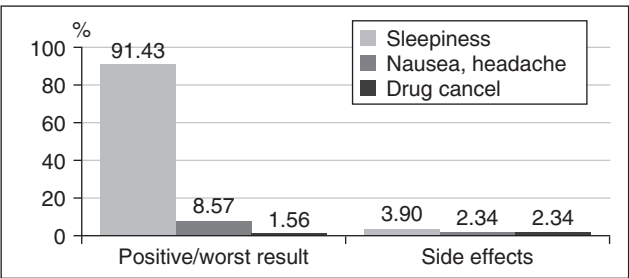


Figure 1. Positive and negative effects of quifenadine

cases, a combination of nosologies was observed in the same patient (about 15 %). Careful analysis of clinical associations in an individual patient and an interdisciplinary approach are essential for verifying the diagnosis and optimizing therapy.

According to our data, one of the most significant triggers of exacerbation of urticaria were drugs (44.28 % of cases). Most often, they were characterized by the occurrence of rashes with the same localization with repeated use of the causally significant drug [3, 4, 7]. The most common causes of these fixed rashes in our study were NSAIDs, sulfonamides, and antibiotics. Difficulties in differential diagnosis with urticaria were often due to the evolution of skin elements in fixed drug rashes, which at different stages resembled urticaria. The initial elements were represented by dark red spots with a bluish tint, which often progressed to a papule or plaque, in 3 patients led to the formation of a bubble. As the rash resolved, the center of the skin elements became grayish in color, and the rash regressed with the formation of hyperpigmentation. When resolved, the elements took on a brown color and the shape of rings and garlands and resembled urticarial elements. The rash was accompanied by itching and burning, and in 30 % of cases persisted for more than a month.

Analysis of the incidence of our patients by months of the year did not reveal significant differences and any seasonality. Thirty-two patients, by the nature of their professional activities, had contact with medicinal or chemical substances (17 with antibiotics, 8 with disinfectants, 5 with acids and alkalis, 7 additionally with varnishes and paints).

Conclusions

Among the causes of CU in patients with pulmonary disease, drug intolerance and parasitic infection dominate. Polyetiology is observed in 60 % of cases.

The plan for the differential diagnosis of recurrent urticaria should definitely include parasitological studies and a thorough study of the pharmacological history.

Patients with obesity may be recommended to conduct an immunological examination in order to timely detect food allergies, followed by the implementation of the principles of personalized diet therapy.

Differences in CU in patients with pulmonary disease is the long-term persistence of urticaria or other elements of the rash, the lack of effectiveness of therapy with the second- and third-generation antihistamines and glucocorticosteroids.

The group of quinuclidine derivatives is highly effective for the treatment of recurrent urticaria in obese patients with pulmonary pathology: clinically significant positive changes occur 2–4 days after the start of treatment.

References

1. Gonçalves M., Giménez-Arnau A., Al-Ahmad M., Ben-Shoshan M., Bernstein J.A., Ensina L.F., Fomina D. et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br. J. Dermatol.* 2021 Feb. 184(2). 226–236. doi: 10.1111/bjd.19561.
2. Radonjic-Hoesli S., Hofmeier K.S., Micaletto S., Schmid-Grendelmeier P., Bircher A., Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018. 54(1). 88–101. doi: 10.1007/s12016-017-8628-1.

3. Duong T.A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017. 390(10106). 1996–2011. doi: 10.1016/s0140-6736(16)30378-6.
4. Foer D., Buchheit K.M., Gargiulo A.R., Lynch D.M., Castells M., Wickner P.G. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016 Jul-Aug. 4(4). 723–9. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.003.
5. Shalom G., Magen E., Babaev M., Tiosano S., Vardy D.A., Linder D., Horev A. et al. Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018 Feb. 32(2). 276–281. doi: 10.1111/jdv.14548.
6. Zbiciak-Nylec M., Wcislo-Dziadecka D., Kasprzyk M., Kulig A., Laszczak J., Noworyta M., Adamus S. et al. Overweight and obesity may play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Clin. Exp. Dermatol.* 2018 Jul. 43(5). 525–528. doi: 10.1111/ced.13368.
7. Kaspruk N. Allergic reactions in patients with type 1 diabetes mellitus (literature review and own research). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(3). 287–291. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205280 (in Ukrainian).
8. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Apr. 141(4). 1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
9. Pedersen H.S.T., Sørensen J.A., Madsen F., Linneberg A., Leth-Møller K.B., Vestergaard C., Thomsen S.F. Prevalence, predictors, and clinical relevance of α -gal sensitization in patients with chronic urticaria. *Clin. Transl. Allergy.* 2022 Oct. 12(10). e12199. doi: 10.1002/ctlt.12199.
10. Shahzad Mustafa S., Sánchez-Borges M. Chronic Urticaria: Comparisons of US, European, and Asian Guidelines. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018 May 24. 18(7). 36. doi: 10.1007/s11882-018-0789-3.
11. Dressler C., Werner R.N., Eisert L., Zuberbier T., Nast A., Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 May. 141(5). 1726–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.031.
12. Sánchez-Borges M., Capriles-Hulett A., Caballero-Fonseca F., González-Aveledo L. Biomarkers of treatment efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Jan. 50(1). 5–9. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.24.
13. Martina E., Diotallevi F., Bianchelli T., Paolinelli M., Offidani A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Chronic Urticaria: New Insights and Promising Targets for a Challenging Disease. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021. 22(1). 32–45. doi: 10.2174/1389201021666200630140137.
14. Maurer M., Staubach P., Raap U., Richter-Huhn G., Bauer A., Ruëff F., Jakob T. et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought — first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin. Exp. Allergy.* 2017 May. 47(5). 684–692. doi: 10.1111/cea.12900.
15. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobylak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol. (Torino).* 2021 Dec. 67(4). 348–356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.

Received 03.01.2023

Revised 02.03.2023

Accepted 09.03.2023 ■

Information about authors

Nataliia Kaspruk, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kaspruk.nataliia@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0113-4727>

Svitlana Batranovska, Assistant of the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2822-7314>

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

Authors' contribution. *Nataliia Kaspruk* — work concept and design, data collection and analysis, writing the article, final approval of the article; *Svitlana Batranovska* — work concept and design, responsibility for statistical analysis, critical review, final approval of the article.

Каспрук Н.М., Батрановська С.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Особливості діагностичного пошуку та досвід лікування хронічної кропивниці у хворих на ожиріння з легеневою патологією

Резюме. Актуальність. В останні десятиліття поряд із зростанням частоти алергічних захворювань спостерігається прогресуюче збільшення кількості людей із надмірною масою тіла різного ступеня вираженості, про що свідчать численні епідеміологічні дослідження. Тому як алергія, так і ожиріння через їх високу поширеність та медико-соціальну значимість належать до глобальних проблем сучасної охорони здоров'я. **Мета:** аналіз етіологічних факторів хронічної кропив'янки (ХК) у хворих на ожиріння з легеневою патологією, оптимізація діагностики й лікування ХК для подальшого планування профілактичних заходів. **Матеріали та методи.** Обстежено 250 пацієнтів, які звернулися за медичною допомогою до обласної клінічної лікарні м. Чернівці з приводу ХК, асоційованої з легеневою патологією та ожирінням. На підставі аналізу отриманих даних сформовано групу зі 140 пацієнтів для подальшого клініко-анамнестичного обстеження: збору анамнезу, визначення ступеня тяжкості кропив'янки, оцінки якості життя, контролю симптомів кропив'янки, загальноклінічних лабораторних досліджень, тестів для верифікації кропив'янки. Алерготестування виконували, коли анамнестичні дані хворого свідчили про його

доцільність. Обстеження проводилося протягом одного місяця і включало діагностичний період та 3 консультації кожні 7–10 днів. **Результати.** Серед причин ХК у пацієнтів пульмонологічного профілю домінують непереносимість лікарських засобів та паразитарна інфекція. Поєднання кількох етіологічних факторів спостерігається в 60 % випадків. Відмінностями ХК у хворих пульмонологічного профілю з ожирінням є тривала персистенція кропив'янки або інших елементів висипки, недостатня ефективність терапії антигістамінними препаратами другого й третього покоління та глюкокортикостероїдами. **Висновки.** Отримані результати свідчать про позитивний ефект застосування похідного хінуклідинів хіфенадину при лікуванні ХК у хворих на легенеvu патологію та ожиріння. Задовільні ефекти були отримані в 91,43 % пацієнтів. Найгірші результати (8,57 %) зафіксовано в пацієнтів з етіологічним значенням факторів хімічного походження (у тому числі професійних), що пов'язано з більш проблематичним дотриманням режиму елімінації в цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: легенева патологія; хронічна кропив'янка; ожиріння; хіфенадин

Прибила О.В., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Шишкань-Шишова К.О.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Визначення функціональної активності надниркових залоз у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з різними гормонально-метаболічними фенотипами

Резюме. Актуальність. Клінічні спостереження виявили низку додаткових фенотипів метаболічного синдрому, які відрізняються за ступенем обмінних порушень і співвідношенням підшкірної та вісцеральної жирової тканини, мають низку клінічних і метаболічних аналогій із синдромами ендогенного або екзогенного гіперкортицизму. **Метою** даної роботи було вивчити особливості функціональної активності надниркових залоз у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу залежно від фенотипових ознак: ступеня загального ожиріння та рівня вісцерального жиру (ВЖ). **Матеріали та методи.** До дослідження включено 89 хворих на ЦД 2-го типу (46 чоловіків та 43 жінки) віком від 32 до 85 років. Обстеження пацієнтів включало визначення антропометричних параметрів, композиції тіла методом біоелектричного імпедансу, оцінку стану ліпідного та вуглеводного обміну, рівнів кортизолу, дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-с) сироватки крові, активності ферменту 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази (11 β -ГСД). **Результати.** Дослідження гормонального фону показали, що в групі без ожиріння рівні інсуліну та С-пептиду вірогідно нижчі, а відношення кортизол/ДГЕА-с в обох підгрупах з високим рівнем ВЖ підвищене, що відображає дисбаланс анаболічних і катаболічних гормонів. Крім того, концентрація контрінсулінового гормону кортизолу, виміряного в сироватці крові пацієнтів після пробудження, перебувала у межах норми, але середнє значення в обох групах наближалось до її верхньої межі. Це дозволяє припустити наявність субклінічного гіперкортицизму, причиною якого може бути виявлена нами підвищена активність ферменту 11 β -ГСД, що сприяє локальній продукції кортизолу у вісцеральній жировій тканині. **Висновки.** Описані нами гормональні та метаболічні зміни у виділених групах хворих на ЦД 2-го типу дозволяють говорити про порушення анаболічно-катаболічного балансу, що проявляються як в особливостях топографії жирової тканини, так і в порушеннях обмінних процесів, тобто у вигляді формування відповідного метаболічного фенотипу з катаболічною або анаболічною спрямованістю. Виявлення підгруп високого ризику дозволить розробити патогенетичні підходи для більш цілеспрямованої комплексної корекції наявних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; композиція тіла; кортизол; дегідроепіандростерон-сульфат; фермент 11-бета-гідроксистероїддегідрогеназа; метаболічний фенотип; вісцеральний жир; ліпідний спектр

Вступ

У процесі індивідуального розвитку кожної людини формується певний фенотип організму — комплекс зовнішніх і гормонально-метаболічних характеристик, що розвиваються на основі успадкованого генотипу під впливом умов навколишнього середовища.

Ожиріння та метаболічний синдром (МС) є проявами патологічних фенотипів, які мають загальним підґрунтям стан інсулінорезистентності/гіперінсулінемії. На цьому тлі, за наявності певних зовнішніх умов та/або генетичної схильності, може розвинутиися цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [1, 2].

Доведено, що наявність загального ожиріння є незалежним чинником ризику дисметаболических станів, однак клінічні спостереження виявили низку додаткових фенотипів МС, які відрізняються за ступенем обмінних порушень і співвідношенням підшкірної та вісцеральної жирової тканини [3, 4]. Надлишок вісцерального жиру може виникати як на тлі загального ожиріння, так і в худорлявих людей [5, 6].

При фенотипі абдомінального ожиріння спостерігається низка клінічних і метаболічних аналогій із синдромами ендегенного або екзогенного гіперкортицизму, зокрема дерегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової (ГГА) осі, збільшення продукції кортизолу, який сприяє накопиченню вісцерального жиру [7, 8]. Це, у свою чергу, провокує хронічне системне запалення з підвищеною секрецією прозапальних адипокінів, здатних викликати дисбаланс системи стресових/антистресових гормонів (кортизолу, дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-с)). Таке порочне коло може стати поштовхом для розвитку МС [9, 10].

Посилену периферичну продукцію кортизолу у вісцеральній жировій тканині пов'язують зі збільшенням експресії та активності ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11 β -ГСД-1), який здійснює локальну внутрішньоклітинну конверсію неактивного кортизону в активний кортизол [11, 12]. Виявлено, що МС та ЦД 2-го типу супроводжуються змінами активності 11 β -ГСД [13, 14].

Дегідроепіандростерону-сульфат є природним функціональним антагоністом кортизолу («антистресовим» гормоном), який, на противагу кортизолу, виявляє анаболічні ефекти, має антиглюкокортикоїдну активність у жировій тканині та мозку, зменшує вироблення прозапальних цитокінів [15–17].

Відношення рівнів ДГЕА-с і кортизолу розглядають як показник адренкортикальної активності і сумарних ефектів кортизолу, а також як ключовий маркер стійкості організму до стресу. Це відношення широко використовується у клінічних і експериментальних дослідженнях як чутливий індикатор активності ГГА-осі і балансу катаболічних/анаболічних процесів [18, 19].

Таким чином, дані літератури переконливо свідчать, що ЦД 2-го типу, тісно пов'язаний з фенотипами МС, може бути більш гетерогенним захворюванням, ніж вважали раніше. З огляду на той факт, що ЦД 2-го типу має субфенотипи з різною патофізіологічною основою, визначення цих субфенотипів може сприяти кращому розумінню ролі гормонального дисбалансу в розвитку метаболічних порушень. Детальне метаболічне фенотипування може стати корисним засобом для розкриття механізмів порушення обміну речовин при ЦД 2-го типу, виявлення осіб або підгруп високого ризику, індивідуалізації стратегій профілактики та лікування, а також сприяти успішній боротьбі з кардіометаболічними ускладненнями.

У відділенні вікової ендокринології та ендокринної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було проведено клінічне дослідження, метою якого було

з'ясувати особливості функціональної активності надниркових залоз у пацієнтів із ЦД 2-го типу залежно від фенотипових ознак: ступеня загального ожиріння та рівня вісцерального жиру.

Матеріали та методи

Обстежено 89 пацієнтів із ЦД 2-го типу, серед яких 43 жінки і 46 чоловіків віком від 32 до 85 років. Пацієнти отримували стабільну терапію антигіперглікемічними, антигіпертензивними та антигіперліпідемічними засобами (статинами). Хворі проходили клінічне обстеження у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Усі пацієнти підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції і знеболення» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 року та її зміненого й доповненого варіанта 2000 року.

Обстеження пацієнтів включало визначення антропометричних параметрів (зріст, маса тіла, окружність талії та стегон). Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу аналізатором Tanita BC-545N (Японія). Для оцінки стану ліпідного обміну визначали концентрації в сироватці крові основних ліпідних фракцій — загального холестерину (ЗХС, нормальні величини до 4,5 ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, норма до 1,7 ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ, середній нормальний рівень до 3 ммоль/л; для хворих на ЦД 2-го типу ця норма становить до 2,5 ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ, норма до 1,2 ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ (за формулою Фридвальда, нормальний рівень 0,26–1,04 ммоль/л)). Розраховували індекс атерогенності ($IA = [ЗХС - ХС-ЛПВЩ] / ХС-ЛПВЩ$). Визначали концентрацію сечової кислоти в сироватці крові. Стан вуглеводного обміну характеризували за показниками глікованого гемоглобіну (HbA1c), рівнями інсуліну та С-пептиду в крові (результати оцінювали за нормами, наданими сертифікованими лабораторіями м. Києва). Практично всі хворі мали некомпенсований ЦД 2-го типу (HbA1c понад 7,5 %).

Гормональний стан оцінювали за рівнями кортизолу, ДГЕА-с, активністю ферменту 11 β -ГСД, визначеними з використанням сертифікованих діагностичних наборів реактивів для кількісного твердофазного імуноферментного аналізу виробництва LDN® Immunoassays (Німеччина) та торгової марки Cloud-Clone Corp. (США).

Статистичний аналіз здійснювали методом варіаційної статистики, використовуючи стандартні статистичні пакети MedStat v. 5.2. Результати подавали як медіану $\pm$ стандартна похибка ($Me \pm m$), із зазначенням нижнього і верхнього 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Нормальність розподілу отриманих результатів перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Різницю між показниками визначали з використанням парного

t-тесту Вілкоксона та вважали значущою при $P < 0,05$ за критерієм Стюдента.

Результати

Обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від ступеня загального ожиріння: група 1 — без ожиріння (ІМТ до 30 кг/м^2), $n = 42$, чоловіки/жінки 26/16; група 2 — з ожирінням ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$), $n = 47$, чоловіки/жінки 20/27. У кожній із цих груп виділено підгрупи залежно від рівня вісцерального жиру: а) ВЖ < 12 од.; б) ВЖ > 12 од.

Згідно з нашою гіпотезою, фенотипи з ожирінням і без ожиріння відрізняються між собою за гормональним

підґрунтям, тобто на формування інсулінорезистентності, метаболічних і морфологічних змін у худорлявих і огрядних пацієнтів із ЦД 2-го типу переважний вплив справляють відповідно катаболічні (стресові гормони кортизол, катехоламіни) або анаболічні гормони (інсулін, ДГЕА-с). Обидва типи гормонів сприяють накопиченню вісцерального жиру, розвитку інсулінорезистентності, дисглікемії та дисліпідемії, але за рахунок різних механізмів.

Дослідження гормонального профілю (табл. 1) показали, що в загальній групі 1 рівні інсуліну та С-пептиду вірогідно нижчі, ніж у групі 2, а підгрупа 1а із низьким рівнем ВЖ відрізнялася найнижчим рівнем інсулінемії.

Таблиця 1. Характеристики вуглеводного обміну та рівні кортикостероїдних гормонів у групах пацієнтів без ожиріння та з ожирінням залежно від рівня вісцерального жиру ($M \pm m$)

Групи і підгрупи	n	Стат. показник	11-β-ГСД, од.	ДГЕА-с, мкг/дл	Кортизол, мкг/дл	Кортизол/ДГЕА-с	С-пептид, нг/мл	Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	НbA1c, %
Без ожиріння (до 30 кг/м^2) — група 1										
Уся група 1	42	M	4,17	112,28	20,27	0,18	1,93	8,22	9,99	8,34
		$\pm m$	0,27	9,17	1,28	0,03	0,14	1,45	1,50	0,31
		Медіана	3,82	91,50	18,10	0,17	1,82	7,15	8,95	8,20
		σ	1,76	63,18	7,26	0,15	0,86	4,59	5,99	1,92
		Min	2,09	41,00	8,90	0,09	0,66	2,90	4,10	3,51
		Max	11,12	235,00	35,20	0,28	5,26	16,10	30,70	11,90
Підгрупа 1а ВЖ < 12 од.	20	M	3,85	107,13	19,29	0,18	1,90	5,87	7,57	8,02
		$\pm m$	0,23	13,24	1,11	0,02	0,15	0,94	0,93	0,45
Підгрупа 1б ВЖ > 12 од.	22	M	4,61	97,62	21,40	0,24	2,21	10,56	11,87	8,77
		$\pm m$	0,22	10,78	1,25	0,02	0,13	1,42	1,44	0,42
		P1a–1б	**	—	—	**	—	**	**	—
З ожирінням ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) — група 2										
Уся група 2	47	M	4,47	123,08	20,60	0,16	2,54	15,48	10,76	9,00
		$\pm m$	0,21	11,12	1,34	0,02	0,16	1,79	0,62	0,22
		Медіана	4,22	103,75	18,05	0,17	2,24	12,62	10,35	9,10
		σ	1,43	68,55	8,01	0,16	1,02	10,42	3,03	1,43
		Min	2,41	42,00	10,40	0,08	1,27	2,30	5,90	6,50
		Max	8,41	237,20	48,30	0,26	6,22	44,90	18,08	11,95
		P1–2	—	—	—	—	*	*	—	—
Підгрупа 2а ВЖ < 12 од.	23	M	4,44	117,69	15,23	0,12	2,25	13,16	10,98	9,18
		$\pm m$	0,27	12,68	1,02	0,01	0,14	1,62	0,95	0,31
		P1a–2а	—	—	#	#	—	#	#	—
Підгрупа 2б ВЖ > 12 од.	24	M	4,65	126,96	20,52	0,17	2,76	17,80	10,57	8,87
		$\pm m$	0,23	13,81	1,43	0,01	0,25	1,29	0,84	0,29
		P2а–2б	—	—	***	***	***	***	—	—
		P1б–2б	—	—	—	—	#	—	—	—

Примітки: * — вірогідна різниця показників ($P < 0,05$) між групами пацієнтів 1 і 2 (з ожирінням і без ожиріння); ** — вірогідна різниця показників ($P < 0,05$) між підгрупами 1а і 1б; *** — вірогідна різниця показників ($P < 0,05$) між підгрупами 2а і 2б; # — вірогідна різниця показників ($P < 0,05$) між підгрупами пацієнтів 1а і 2а; ## — вірогідна різниця показників ($P < 0,05$) між підгрупами пацієнтів 1б і 2б; «—» — відсутність вірогідної різниці показників ($P > 0,05$).

При цьому накопичення ВЖ у підгрупі 2б могло стимулювати також відносно високий рівень кортизолу — $20,52 \pm 1,43$ мкг/дл проти $15,23 \pm 1,02$ мкг/дл у підгрупі 2а ($P < 0,05$). Отже, для групи з ожирінням можемо відзначити більш виражений анаболічний вплив інсуліну щодо відкладення жиру в підшкірному депо, поряд із ростом ВЖ під дією кортизолу.

Виявлено, що відношення кортизол/ДГЕА-с було вірогідно вищим у підгрупах з високим умістом ВЖ в обох групах пацієнтів, становлячи $0,18 \pm 0,02$ у підгрупі 1а проти $0,24 \pm 0,02$ у підгрупі 1б та $0,12 \pm 0,01$ проти $0,17 \pm 0,01$ у підгрупах 2а та 2б відповідно ($P < 0,05$). Менша величина відношення в обох підгрупах з нормальним рівнем ВЖ може свідчити про кращу компенсацію ГГА-осі. Нами не виявлено різниці між дослідженими групами в рівнях іншого анаболічного гормону — ДГЕА-с унаслідок значного розкиду індивідуальних даних (у межах широкої норми — 39–464 мкг/дл), проте можна помітити більше відношення кортизол/ДГЕА-с у підгрупах із високим рівнем ВЖ, що відображає дисбаланс цих гормонів ($P < 0,05$).

Рівень кортизолу практично в усіх обстежених пацієнтів перебував у межах норми, але середнє значення в обох групах наближалось до його верхньої межі ($20,27 \pm 1,28$ мкг/дл у групі 1 та $20,60 \pm 1,34$ мкг/дл у групі 2), тобто є підстави говорити про можливий субклінічний гіперкортицизм у цих хворих. Його причиною може бути підвищена активність ферменту 11 β -ГСД, який сприяє локальній продукції кортизолу в жировій тканині [13, 14], особливо в підгрупі 2а з високим рівнем ВЖ, у якій спостерігалася вища активність 11 β -ГСД на тлі найбільшого відношення кортизол/ДГЕА-с.

З огляду на те, що збалансований вплив анаболічних та катаболічних гормонів визначає гомеостаз вуглеводів, ліпідів та пуринів в організмі, нами проведено аналіз показників ліпідного спектра сироватки крові, рівня урикемії та добової екскреції сечової кислоти, а також рівнів деяких комбінованих морфометаболічних індексів у групах хворих на ЦД 2-го типу з різними фенотипами.

У пацієнтів підгрупи 1а (без загального і вісцерального ожиріння) виявлено ліпші (близькі до рекомендованих значень) показники ТГ, загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПДНЩ порівняно з рештою підгруп. Відповідно у цій підгрупі відносно низький індекс атерогенності та індекс вісцерального ожиріння. Беручи до уваги те, що у підгрупах з ожирінням відзначено більш високий середній рівень інсуліну, можна припустити, що гіпертригліцеридемія у цих осіб пов'язана з анаболічним впливом інсуліну, який стимулює процес ліпогенезу з утворенням ТГ та їх накопиченням у жировій тканині [20–22]. У свою чергу, посилення синтезу жирних кислот, як відомо, створює умови для посилення біосинтезу *de novo* пуринових основ, особливо у вісцеральній жировій тканині. У результаті нами спостерігався вищий рівень урикемії в обох підгрупах із високим рівнем ВЖ ($282,4 \pm 12,3$ мкмоль/л та $346,3 \pm 12,2$ мкмоль/л відповідно у підгрупах 1б і 2б)

порівняно з підгрупами з нормальним рівнем ВЖ ($282,4 \pm 12,3$ мкмоль/л та $309,7 \pm 11,0$ мкмоль/л відповідно у підгрупах 1а і 2а).

Обговорення

Відмінність між пацієнтами без ожиріння та з ожирінням може полягати у переважних гормональних механізмах, які сприяють росту ВЖ. Якщо у худорлявих людей перерозподілу жиру до абдомінального депо сприяють насамперед стресові гормони, при меншому відкладенні підшкірного жиру, то в огрядних осіб, очевидно, переважає анаболічний ефект інсуліну на обидва жирові депо в організмі. В обох підгрупах із високим рівнем ВЖ (1б і 2б) нами виявлено вищий рівень кортизолу та відношення кортизолу до його функціонального антагоніста ДГЕА-с порівняно з підгрупами з нормальним рівнем ВЖ, при цьому лише в підгрупі 1б зафіксована вища активність 11 β -ГСД у сироватці крові. Підвищення кортизолу може бути пов'язано з локальною позаднирковою продукцією кортизолу в жировій тканині, але, з урахуванням даних про те, що гіперліпідемія зменшує експресію 11 β -ГСД1 у печінці та жировій тканині, можна частково пояснити відсутність збільшення активності ферменту в сироватці крові при ожирінні [23, 24]. Це припущення потребує додаткових досліджень, які не входили до завдань цієї роботи.

Виявлені нами гормональні та метаболічні зміни у виділених групах хворих на ЦД 2-го типу дозволяють говорити про порушення анаболічно-катаболічного балансу, що проявляється як в особливостях топографії жирової тканини, так і в порушеннях обмінних процесів, тобто у вигляді формування відповідного метаболічного фенотипу з катаболічною або з анаболічною спрямованістю. На основі метаболічного фенотипування та визначення переважних механізмів розвитку метаболічних та композиційних порушень стане можливим визначення патофізіологічних механізмів порушень обміну речовин, виявлення підгруп високого ризику для визначення шляхів оптимізації профілактики та лікування ЦД 2-го типу та кардіометаболічних захворювань з метою розробки патогенетичних підходів для більш цілеспрямованої комплексної корекції наявних порушень.

Висновки

Дослідження гормонального фону показали, що в групі без ожиріння рівні інсуліну та С-пептиду вірогідно нижчі, а відношення кортизол/ДГЕА-с в обох підгрупах із високим рівнем ВЖ підвищене, що відображає дисбаланс анаболічних і катаболічних гормонів.

Концентрація контринсулінового гормону кортизолу, вимірювана в сироватці крові пацієнтів після пробудження, перебувала у межах норми, але середнє значення в обох групах наближалось до її верхньої межі, що дозволяє припустити наявність субклінічного гіперкортицизму, причиною якого може бути виявлена нами підвищена активність ферменту 11 β -ГСД, який сприяє локальній продукції кортизолу у вісцеральній жировій тканині.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України (наукова тема № 538).

Внесок авторів у підготовку статті. Прибила О.В. — підготовка статті, набір пацієнтів і аналіз даних; Зінч О.В. — аналіз проблеми і розробка концепції статті; Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Шишкань-Шішова К.О. — набір пацієнтів і аналіз даних.

Список літератури

1. Prybyla O., Zynych O., Kushnareva N., Kovalchuk A., Korpachev V., Shuprovych V., Shyshkan-Shyshova K. Peculiarities of uric acid metabolism in men and women with type 2 diabetes mellitus depending on phenotypes. *Problems of Endocrine Pathology*. 2022. 79(1). 57–64. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.1.08>.
2. Abolhasani M., Maghbouli N., Szagara F., Karbalai Saleh S., Tahmasebi M., Ashraf H. Evaluation of several anthropometric and metabolic indices as correlates of hyperglycemia in overweight/obese adults. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020 Jul 2. 13. 2327–2336. doi: 10.2147/DMSO.S254741.
3. Czezelewski M., Czezelewski J., Czezelewska E., Galczak-Kondraciuk A. Association of body composition indexes with cardio-metabolic risk factors. *Obesity Medicine*. 2020. 17. 100171. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.07.001.
4. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. 960. 1–17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1. PMID: 28585193.
5. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes. Facts*. 2017. 10(3). 207–215. doi: 10.1159/000471488.
6. Lee R., Harris C., Wang J. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl. Receptor Res.* 2018. 5. 101373. doi: 10.32527/2018/101373.
7. Lee B.J., Nam J., Kim J.Y. Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. *BMC. Complem. Altern. Med.* 2016. 16(59). 1–12. doi: 10.1186/s12906-016-1024-1.
8. Joseph J., Wang X., Roux A. Antecedent longitudinal changes in body mass index are associated with diurnal cortisol curve features: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism*. 2017. 68. 95–107. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.001.
9. Paredes S., Ribeiro L. Cortisol: the villain in metabolic syndrome? *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2014. 60(1). 84–92. doi: 10.1590/1806-9282.60.01.017.
10. VanRaalte D., Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth. J. Med.* 2014. 72(2). 62–72. PMID: 24659588.
11. Dube S., Norby B.J., Pattan V., Carter R.E., Basu A., Basu R. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Jan. 100(1). E70–6. doi: 10.1210/jc.2014-3017. PMID: 25303491; PMCID: PMC4283013.
12. Shukla R., Basu A.K., Mandal B., Mukhopadhyay P., Maity A., Chakraborty S., Devrabhai P.K. 11 β Hydroxysteroid dehydrogenase-1 activity in type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *BMC Endocr. Disord.* 2019 Jan 24. 19(1). 15. doi: 10.1186/s12902-019-0344-9. PMID: 30678666; PMCID: PMC6345010.

13. Yildiz M., Isik E., Abali Z.Y., Keskin M., Ozbek M.N., Bas F., Ucakturk S.A., et al. Clinical and Hormonal Profiles Correlate with Molecular Characteristics in Patients with 11 β -Hydroxylase Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Aug 18. 106(9). e3714–e3724. doi: 10.1210/clinem/dgab225. PMID: 33830237.

14. Elfekih H. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-Beta-hydroxylase deficiency in a Tunisian family. *Pan African Medical J.* 2020. 36. 226. 10.11604/pamj.2020.36.226.24270.

15. Tirabassi G., Muscogiuri G., Colao A., Bale G. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis increases central body fat accumulation in males affected by diabetes mellitus and late-onset hypogonadism. *Endocr. Pract.* 2016. 22(4). 427–433. doi: 10.4158/EP151064.OR.

16. Aoki K., Terauchi Y. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on diabetes mellitus and obesity. *Vitam. Horm.* 2018. 108. 355–365. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.008.

17. Karbowska J., Kochan Z. Effects of DHEA on metabolic and endocrine functions of adipose tissue. *Horm. Mol. Clin. Investig.* 2013. 14(2). 65–74. doi: 10.1515/hmbci-2013-0009.

18. McNelis J.C., Manolopoulos K.N., Gathercole L.L., Bujalska I.J., Stewart P.M., Tomlinson J.W., Arlt W. Dehydroepiandrosterone exerts antiglucocorticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013 Nov 1. 305(9). E1134–44. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2012. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24022868; PMCID: PMC3840204.

19. Qiao S., Li X., Zilioli S. Hair measurements of cortisol, DHEA, and DHEA to cortisol ratio as biomarkers of chronic stress among people living with HIV in China: Known-Group Validation. *PLoS One*. 2017. 12(1). e0169827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169827>.

20. de Waard E.A.C., Driessen J.H.M., de Jong J.J.A., van Geel T.A.C.M., Henry R.M.A., van Onzenoort H.A.W., Schram M.T., et al. The association between insulin use and volumetric bone mineral density, bone micro-architecture and bone strength of the distal radius in patients with type 2 diabetes — The Maastricht study. *Bone*. 2017 Aug. 101. 156–161. doi: 10.1016/j.bone.2017.05.004. Epub 2017 May 6. PMID: 28487133.

21. Kovalchuk A., Zynych O., Korpachev V., Kushnareva N., Prybyla O., Shishkan-Shishova K. Osteocalcin: the relationship between bone metabolism and glucose homeostasis in diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(4). 322–328. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237347>.

22. Yin J., Ren W., Huang X., Deng J., Li T., Yin Y. Potential mechanisms connecting purine metabolism and cancer therapy. *Front. Immunol.* 30 July 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01697>.

23. Espindola-Antunes D., Kater C.E. Adipose tissue expression of 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in cushing's syndrome and in obesity. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2007. 51(8). <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000800027>.

24. Petrus P., Rosqvist F., Edholm D., Mejhert N., Arner P., Dahlman I., Rydén M., et al. Saturated fatty acids in human visceral adipose tissue are associated with increased 11- β -hydroxysteroid-dehydrogenase type 1 expression. *Lipids Health Dis.* 2015 May 2. 14. 42. doi: 10.1186/s12944-015-0042-1. PMID: 25934644; PMCID: PMC4424543.

Отримано/Received 17.12.2022

Рецензовано/Revised 10.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.03.2023 ■

Information about authors

Prybyla Olha, Junior Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Zynych Olesia, MD, PhD, Leading Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Kovalchuk Alla, PhD, Leading Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Kushnarova Nataliia, PhD, Senior Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: natalijakush@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Kateryna Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (scientific topic No. 538).

Authors' contribution. O.V. Prybyla — preparation of the article, recruitment of patients and data analysis; O.V. Zynych — analysis of the problem and development of the concept of the article; N.M. Kushnarova, A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova — recruitment of patients and data analysis.

O.V. Prybyla, O.V. Zynych, N.M. Kushnarova, A.V. Kovalchuk, K.O. Shyshkan-Shyshova

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Functional activity of the adrenal glands in type 2 diabetes patients with different hormonal and metabolic phenotypes

Abstract. Background. Clinical trials showed a number of additional phenotypes of metabolic syndrome. All of them differ in the type of metabolic disorders and the composition of subcutaneous and visceral adipose tissue. Some of phenotypes have a number of clinical and metabolic similarities with endogenous or exogenous hypercorticism syndromes. The purpose was to characterize the functional activity of the adrenal glands in type 2 diabetes depending on the phenotypic features: the degree of general obesity and the level of visceral fat. **Material and methods.** Our trial included 89 patients with type 2 diabetes (46 men and 43 women) aged 32 to 85 years. The examination included evaluation of anthropometric parameters, body composition by the bioelectrical impedance method, assessment of the lipid and carbohydrate metabolism, the level of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in blood serum, and the activity of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) enzyme. **Results.** Insulin and C-peptide levels were significantly lower in the non-obese group. The cortisol/DHEAS ratio was elevated in both subgroups with high levels of visceral

fat as possible marker of imbalance of anabolic and catabolic hormones. In addition, the concentration of the cortisol, measured in the blood serum of the patients after waking up, was within the normal range. However, the average value in both groups was closer to its upper ranges. This may suggest the presence of subclinical hypercortisolism caused by an increased activity of 11 β -HSD, which contributes to the local production of cortisol in visceral adipose tissue. **Conclusions.** The hormonal and metabolic changes that we found in our groups of patients with type 2 diabetes may indicate anabolic-catabolic imbalance, which is manifested both in the features of the topography of adipose tissue and in changes of metabolic processes, i.e. form the special metabolic phenotype with a catabolic or anabolic axis. Detection the subgroups at high risk allows to develop pathogenetic approaches to the most targeted comprehensive correction of existing violations.

Keywords: type 2 diabetes; body composition; cortisol; dehydroepiandrosterone sulfate; 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase; metabolic phenotype; visceral fat; lipids

UDC 616.36-003.826-06:616.61-02:616.379-008.64]-036.1-08-039.76 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253>

Z.Ya. Kotsiubiichuk, O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv, O.Ye. Mandryk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease

Abstract. Background. Hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are considered the most common liver pathologies, which in developed countries is observed in 20–30 % of the adult population. Patients with diabetes mellitus (DM) often develop non-specific kidney lesions such as asymptomatic bacteriuria, pyelonephritis, kidney carbuncle, kidney abscess, kidney tuberculosis, necrotizing papillitis, or papillary necrosis, which significantly complicate the course of diabetic nephropathy (DN). DN accounts for 40 % of complications in type 1 DM and 5–15 % among patients with type 2 DM. The purpose of the study is to clarify the impact of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease (DKD).

Materials and methods. One hundred and sixty patients with NASH with comorbid type 2 DM of moderate severity and DKD stages I–IV were examined. A prospective study was conducted, which involved 160 patients and 30 practically healthy individuals. In particular, 25 patients with NASH and type 2 diabetes (group 1), 20 people with NASH and class I obesity (group 2), 70 patients with NASH stage I–IV (group 3), of whom 31 patients (44.3 %) had DKD stage I–II (group 3a), 20 (28.6 %) stage III (group 3b), 19 (27.1 %) had DKD stage IV (group 3c). **Results.** In patients with NASH, type 2 DM, and DKD stage I–IV, hypoalbuminemia was found to be probably higher compared to that of patients with type 2 DM, DKD stage I–IV and without NASH that indicates the influence of NASH on the level of albuminemia; higher blood level of creatinine and urea; lower glomerular filtration rate, which confirms the negative effect of NASH on the course of type 2 DM with DKD. In the presence of NASH, patients with DKD had a higher level of albuminuria, urinary creatinine, albumin-creatinine ratio than if it's absent. **Conclusions.** Indicators of the renal functional state in patients with NASH and type 2 DM varied depending on the presence of DKD and its stage. As the stage of DKD increased, the content of albumin in the blood decreased, the levels of creatinine and urea increased. The result of the detected changes was an increase in glomerular filtration rate, which indicates the phenomenon of hyperfiltration, which is specific for the initial stages of DKD.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; type 2 diabetes; diabetic kidney disease; insulin resistance

Introduction

Hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are considered the most common liver pathology, which in developed countries is observed in 20–30 % of the adult population [1]. It has been proven that the most frequent cause of NASH is obesity and type 2 diabetes mellitus (DM) [2].

Diabetic nephropathy, a serious complication of DM, is one of the leading causes of end-stage renal disease in industrialized countries [3]. Since 2007, the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

has proposed using the term “diabetic kidney disease” instead of “diabetic nephropathy” [4]. Diabetic kidney disease (DKD) or diabetic nephropathy (DN) occurs according to the type of diffuse or focal glomerulosclerosis [5].

In addition, patients with DM often develop such non-specific kidney lesions as asymptomatic bacteriuria, pyelonephritis, kidney carbuncle, apostematous nephritis, kidney abscess, kidney tuberculosis, necrotic papillitis or papillary necrosis, which significantly complicate the course of DN [6, 7]. DN accounts for 40 % of complications in type 1 DM and 5–15 % among patients with type 2 DM [8].

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

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

Для кореспонденції: Коцюбіичук З.Я., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: antonivalona@ukr.net

For correspondence: Z.Ya. Kotsiubiichuk, Assistant of Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net

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

The natural history of DN, typified by a progressive increase in albuminuria from normoalbuminuria to overt proteinuria, followed by a declining GFR, has changed profoundly; this is in part because of the effects of treatment. Remission or regression of microalbuminuria (incipient DN) is a common feature of both type 1 DM and type 2 DM, and is more common than progression to proteinuria. Moreover, a fall in glomerular filtration rate (GFR) has frequently been seen even in the absence of albuminuria, possibly because of predominant macro- and/or microvascular and tubulo-interstitial lesions [9].

Histological changes in DN are identical in type 1 DM and type 2 DM. People with type 1 DM and type 2 DM have equivalent rates of proteinuria, azotaemia and ultimately end-stage kidney disease. The two types of DM show strong similarities in rate of renal functional deterioration and onset of co-morbid complications [10].

The purpose of the study is to establish the impact of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease.

Material and methods

A prospective study was conducted, in which 160 patients and 30 practically healthy people (PHP) participated. In particular, 25 patients with NASH with type 2 DM (group 1), 20 patients with NASH and obesity of the first degree (group 2), 70 patients with NASH and stage I–IV (group 3), including 31 (44.3 %) patients with stage I–II stages (3a group), 20 (28.6 %) with stage III (group 3b), 19 (27.1 %) people with stage IV DKD (3c group).

The comparison groups consisted of 45 patients with type 2 DM with stage I–IV DKD without NASH (group 4), including 18 (40.0 %) with stage I–II DKD (group 4a), 14 (31.1 %) patients with stage III DKD (group 4b), 13 (28.9 %) people with IV stage DKD (group 4c), as well as 30 PHP of the appropriate age and sex (group 5). A comorbid disease in 82.6 % of patients with NASH was type 2 DM of moderate severity, obesity was a comorbid disease in 17.4 % of patients with NASH. 17.9 % of patients with type 2 DM have not comorbid DKD, and 82.1 % had DKD.

The diagnosis of NASH was established according to the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 of 06.11.2014, in the presence of criteria for excluding chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune, or medicinal origin as the cause of cytolytic, cholestatic, and mesenchymal-inflammatory syndromes, and as well as the results of ultrasonographic examination of the liver. The degree of hepatic steatosis and its nature were determined using the validated kit “SteatoTest”, “ASH” and “NASH-Test” (BioPredictive, France) in the Synevo laboratory. The stage of liver fibrosis was determined by using a set of markers for the quantitative biochemical assessment of fibrosis “FibroTest” (BioPredictive, France) in the Synevo laboratory.

Diagnosis of type 2 DM was carried out in accordance with the unified clinical protocol approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 dated 21.12.2012. Diagnosis and treatment of chronic kidney disease (CKD) was carried out according to the recommendations of the clinical guidelines of the Institute of Nephrology of the Na-

tional Academy of Sciences of Ukraine (2012). GFR was calculated using the GFR calculator of the Institute of Nephrology of the National Academy of Sciences of Ukraine using the average value of three calculated indicators: creatinine clearance according to the Cockcroft-Gault formula, MDRD and CKD EPI [11, 12].

Statistical analysis of the obtained results was carried out according to the type of research conducted and the types of numerical data that were obtained. The normality of the distribution was checked using the Lilliefors, Shapiro-Wilk tests and the method of direct visual evaluation of histograms of the distribution of eigenvalues. Quantitative measures that had a normal distribution are presented as mean (M) $\pm$ standard deviation (S). Discrete values are presented in the form of absolute and relative frequencies (percentage of observations to the total number of examinees). Parametric tests with Student's t-test and Fisher's F-test were used to compare data that had a normal distribution. In the case of non-normal distribution, the Mann-Whitney rank U-test was used, for multiple comparisons — the Wilcoxon T-test (in the case of research of dependent groups). To assess the degree of dependence between variables, Pearson's correlation analysis was used in the case of a parametric distribution and Spearman's rank correlation coefficient in the case of a distribution of indicators that probably differed from normal. Statistical and graphical analysis of the obtained results was carried out using software packages Statistica for Windows version 8.0 (Stat Soft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA).

Results

The analysis of indicators of the functional state of the kidneys in NASH patients with type 2 DM and without type 2 DM, as well as in NASH patients with obesity, indicates a normal blood albumin level, normal indicators of GFR and albuminuria (Table 1). At the same time, in patients with NASH, type 2 DM, and DKD I–IV grades significant decrease in the blood albumin level by 1.7 times was established, which was significantly different from the indicator of the content of albumin in the blood in patients with type 2 DM with DKD I–IV stage without comorbid NASH, which was 1.4 times lower than the indicator in PHP ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference between groups ($p < 0.05$) (Table 1).

This fact indicates the influence of NASH on the level of albuminemia. The content of creatinine in the blood in these comparison groups changed unidirectionally, but also with a predominance in group 3 it increased by 1.7 times against 1.3 times in group 4 ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference between the groups ($p < 0.05$) (Table 1). Similar changes were found in the groups of examined patients with regard to the content of urea in the blood in group 3 an increase by 3.4 times, and in group 4 — by 2.5 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference between the groups ($p < 0.05$).

GFR as a whole in 3 and 4 comparison groups was reduced, respectively, by 1.8 versus 1.3 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference ($p < 0.05$), which confirms negative effect of NASH on the course of type 2 DM with DKD.

Analysis of indicators of albumin content in urine showed their likely increase in groups 1, 3 and 4. In group 1, the indicator of albuminuria exceeded the reference values by 1.4 times ($p < 0.05$), in groups 3 and 4, the indicators of albuminuria probably increased by 8.3 and 5.5 times compared to the indicator in PHP. Creatinine content in urine was probably increased in patients of groups 3 and 4 — respectively 1.7 and 1.6 times ($p < 0.05$) compared to the indicator in PHP. An important marker is changes in the A/C ratio, which probably differed from the indicator in PHP in all comparison groups. Thus, in group 1, the indicator exceeded the data in PHP by 1.3 times ($p < 0.05$), in group 2, the coefficient exceeded the reference values by 1.2 times ($p < 0.05$), and in groups 3 and 4 the excess was 5.3 and 3.7 times, respectively ($p < 0.05$), with a probable difference between groups ($p < 0.05$).

Indicators of the functional state of the kidneys in patients with NASH, type 2 DM, depending on the presence of DKD and its stage are shown in Table 2. The analysis of indicators indicates that in the 3a group, the albumin con-

tent in the blood was reduced by 1.4 times, in the 3b group by 1.6 times, and in the 3c group by 1.7 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable differences between 3a and 3c groups ($p < 0.05$). The content of creatinine in the blood also increased depending on the stage of DKD respectively in groups 3a, 3b, 3c — by 1.2, 1.4 and 2.6 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference between groups 3a and 3c ($p < 0.05$). Similarly to the previous indicator, the content of urea in the blood increased depending on the stage of DKD — respectively in groups 3a, 3b, 3c — by 2.5, 3.1 and 4.4 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference between 3a and 3c groups ($p < 0.05$). The result of the established changes was a 1.2-fold increase in GFR in patients of the 3a group ($p < 0.05$), which indicates the phenomenon of hyperfiltration, which is inherent in the initial stages of DKD. In patients of group 3b, a significant decrease in GFR was established by 1.8 times ($p < 0.05$), and in group 3 — by 3.8 times ($p < 0.05$) compared to the indicator in PHP (Table 2), which indicates the progression of DKD.

Table 1. Indicators of the functional state of the kidneys in patients with NASH with comorbid obesity, type 2 DM, during their isolated course and depending on the presence of DKD

Indicators, unit of measurement	PHP (n = 30)	Groups of examined patients			
		NASH with DM2 without DKD (n = 25)	NASH with obesity (n = 25)	NASH with DM2 with DKD I–IV (n = 70)	DM2 with DKD I–IV (n = 45)
Albumins, g/l	45.64 ± 2.71	37.51 ± 1.35	43.25 ± 1.13	27.19 ± 1.12*,**,*	32.35 ± 1.17*,**,*
Creatinine, μmol/l	72.0 ± 2.0	77.5 ± 2.2	74.9 ± 1.3	124.9 ± 2.1*,**,*	95.7 ± 5.3*,**,*
Urea, mmol/l	3.8 ± 0.1	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.1	12.8 ± 0.5*,**,*	9.4 ± 0.4*,**,*
GFR, ml/min/1.73 m ²	99.3 ± 1.6	92.3 ± 2.1	101.6 ± 2.0**	55.7 ± 1.3*,**,*	76.6 ± 1.4*,**,*
Urine albumins, mg/day	12.7 ± 0.7	18.3 ± 1.5*	13.8 ± 1.8	105.5 ± 1.7*,**,*	66.1 ± 1.9*,**,*
Urine creatinine, μmol/l	3781.4 ± 186.1	4718.3 ± 121.5*	3925.9 ± 103.4**	6476.3 ± 128.5*,**,*	5877.1 ± 118.2*,**,*
A/C, mg/mmol	3.05 ± 0.04	3.88 ± 0.05*	3.52 ± 0.06*,**	16.29 ± 1.12*,**,*	11.23 ± 1.17*,**,*

Notes: * — the difference is probable in comparison with the indicator in practically healthy persons ($p < 0.05$); ** — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with NASH with DM2 ($p < 0.05$); *** — the difference is probable in comparison with the indicator in NASH patients with obesity ($p < 0.05$); # — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with NASH with DM2, DKD I–IV stage ($p < 0.05$).

Table 2. Indicators of the functional state of the kidneys in patients with NASH, type 2 DM depending on the presence of DKD and its stage

Indicators, unit of measurement	PHP (n = 30)	Groups of examined patients			
		NASH with DM2 without DKD (n = 25)	NASH with DM2 with DKD I–II stage (n = 31)	NASH with DM2 with DKD III stage (n = 20)	NASH with DM2 with DKD IV stage (n = 19)
Albumins, g/l	45.64 ± 2.71	37.51 ± 1.35	31.73 ± 1.31*	27.03 ± 1.40*,**,*	26.35 ± 1.29*,**,*
Creatinine, μmol/l	72.0 ± 2.0	77.5 ± 2.2	85.2 ± 1.4*,**	103.2 ± 2.5*,**,*	185.7 ± 2.3*,**,*
Urea, mmol/l	3.8 ± 0.1	4.1 ± 0.3	9.5 ± 0.1*,**	11.8 ± 0.3*,**,*	16.6 ± 0.4*,**,*
GFR, ml/min/1.73 m ²	99.3 ± 1.6	92.3 ± 2.1	115.0 ± 2.0*,**	56.6 ± 2.3*,**,*	26.7 ± 1.2*,**,*
Urine albumins, mg/day	12.7 ± 0.7	18.3 ± 0.5	28.4 ± 1.6*,**	210.5 ± 8.7*,**,*	1543.1 ± 24.9*,**,*
Urine creatinine, μmol/l	3781.4 ± 186.1	4718.3 ± 121.5*	5563.8 ± 115.2*,**	6761.5 ± 144.3*,**,*	7105.7 ± 137.2*,**,*
A/C, mg/mmol	3.05 ± 0.04	3.88 ± 0.05*	5.11 ± 0.02*,**	31.13 ± 1.12*,**,*	217.17 ± 13.66*,**,*

Notes: * — the difference is probable in comparison with the indicator in practically healthy persons ($p < 0.05$); ** — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with NASH with DM2 ($p < 0.05$); *** — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with NASH with DM2, DKD I–II stage ($p < 0.05$); # — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with NASH with DM2, DKD of the III stage ($p < 0.05$).

Analysis of albumin content in urine showed their significant increase in all subgroups of group 3. In group 3a, the indicator of albuminuria exceeded the reference values by 2.2 times ($p < 0.05$), in groups 3b and 3c, the indicators of albuminuria probably increased by 17.5 and 128.6 times compared to the indicator in PHP.

The content of creatinine in the urine was probably increased by 1.5, 1.8 and 1.9 times ($p < 0.05$), respectively, compared to the indicator in PHP (Table 2), since creatinine from primary urine is not absorbed and in connection with the increase in its content in the blood, it also increases in the urine. The calculation of the A/C ratio in patients of subgroup 3 of group indicates its growth depending on the stage of DKD: 1.7, 10.2 and 71.2 times, respectively ($p < 0.05$), with the presence of a probable difference between 3a and 3c groups ($p < 0.05$).

At the same time, comparing indicators of the functional state of kidneys in patients with type 2 DM depending on the presence of DKD and its stage without comorbid NASH, shown in Table 3, the following regularities were established. In the 4a group, the albumin content in the blood was reduced by 1.2 times (then by 1.4 times in the 3a group), in the 4b group by 1.4 times (against 1.6 times in the 3b group), and in the 4c group by 1.5 times (against 1.7 times in the 3rd subgroup) ($p < 0.05$). The content of creatinine in the blood increased depending on the stage of DKD — respectively in groups 4a, 4b, 4c — by 1.2, 1.3 and 1.5 times ($p < 0.05$). The content of urea in the blood increased depending on the stage of DKD — respectively, in groups 4a, 4b, 4c — by 2.3, 2.5 and 2.7 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference with similar indicators in 3a, 3b and 3c groups ($p < 0.05$) (Table 3).

Thus, GFR in patients of the 4a group decreased by 1.2 times ($p < 0.05$), in patients of the 4b group, the GFR decreased by 1.3 times ($p < 0.05$), and in the 4c group — by 1.5 times ($p < 0.05$) in comparison with the indicator in PHP, which indicates the progression of DKD. However, the degree of decrease in GFR in patients of group 4 was probably lower than the degree of decrease in comparison group 3 ($p < 0.05$).

Analysis of albumin content in urine showed their significant increase in all subgroups of group 4. In group 4a, the indicator of albuminuria exceeded the reference values by 3.6 times ($p < 0.05$), in groups 4b and 4c, the indicators of albuminuria probably increased by 7.5 and 41.1 times compared to the indicator in PHP (Table 3).

Creatinine content in urine was probably increased by 1.2, 1.5 and 1.6 times ($p < 0.05$), respectively, compared to the indicator in PHP. The A/C ratio in patients of subgroups of group 4 indicates its increase depending on the stage of DKD: 3.3, 5.4 and 27.5 times, respectively ($p < 0.05$), with the presence of a probable difference between subgroups ($p < 0.05$).

Discussion

The incidence of non-alcoholic fatty liver disease and its more severe form, NASH, is rising [13, 14]. Patients with advanced fibrosis or cirrhosis from NASH are at increased risk of complications, including the development of hepatocellular carcinoma [15]. Additionally, NASH leads to poorer quality of life and significantly increases healthcare costs and resource utilization [16, 17]. NASH is prevalent but under-recognized in the primary care setting [18].

Certain high-risk populations, such as those with type 2 DM, are significantly more affected by NASH [19], but large-scale screening strategies are challenging to implement. Patients with type 2 DM have an increased risk of NASH, advanced fibrosis, and hepatocellular carcinoma compared to those without type 2 DM [20]. The development of NASH is thought to be multifactorial, of which metabolic syndrome and insulin resistance, as seen in type 2 DM, remain the cornerstone of its pathophysiologic mechanism [21]. In fact, the American Diabetes Association recommends evaluating NASH in all patients with type 2 DM [22].

Screening all patients with type 2 diabetes is challenging. Targeting screening protocols to those with complications from diabetes may be the way forward. We know those with elevated hemoglobin A1c (HbA1c) levels, for example, have an associated increase in liver fibrosis [23]. However, whether the presence of type 2 DM-related complications influen-

Table 3. Indicators of the functional state of the kidneys in patients with type 2 DM depending on the presence of DKD and its stage

Indicators, unit of measurement	PHP (n = 30)	Groups of examined patients			
		DM2 with DKD I–IV stage (n = 45)	DM2 with DKD I–II stage (n = 18)	DM2 with DKD III stage (n = 14)	DM2 with DKD IV stage (n = 13)
Albumins, g/l	45.64 ± 2.71	32.35 ± 1.17*	37.22 ± 1.04*,**	32.14 ± 1.15*,***	29.62 ± 1.21*,***
Creatinine, μmol/l	72.0 ± 2.0	95.7 ± 5.3*	87.3 ± 5.1*	93.2 ± 4.7*	107.8 ± 4.3*,***
Urea, mmol/l	3.8 ± 0.1	9.4 ± 0.4*	8.7 ± 0.3*	9.5 ± 0.3*	10.3 ± 0.3*,***
GFR, ml/min/1.73 m ²	99.3 ± 1.6	76.6 ± 1.4*	85.3 ± 2.0*,**	78.7 ± 2.1*	66.3 ± 1.2*,*,***, #
Urine albumins, mg/day	12.7 ± 0.7	66.1 ± 3.9*	45.4 ± 3.8*,**	95.5 ± 5.7*,***	522.1 ± 5.9*,***,***, #
Urine creatinine, μmol/l	3781.4 ± 186.1	5877.1 ± 118.2*	4538.5 ± 143.2*,**	5798.4 ± 137.3*,***	6230.7 ± 153.5*,***,***, #
A/C, mg/mmol	3.05 ± 0.04	11.23 ± 1.17*	10.01 ± 1.05*	16.47 ± 1.15*,***	83.80 ± 5.54*,***,***, #

Notes: * — the difference is probable in comparison with the indicator in practically healthy persons ($p < 0.05$); ** — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with DM2 ($p < 0.05$); *** — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with DM2, DKD I–II stage ($p < 0.05$); # — the difference is probable in comparison with the indicator in patients with DM2, DKD of the III stage ($p < 0.05$).

ces the degree of fibrosis, independent of HbA1c, is yet to be determined. More clearly defining which patients with type 2 DM are at higher risk of fibrosis from NASH can help narrow targets for screening and improve screening uptake in primary care practices.

Targeted liver fibrosis evaluation for those with type 2 DM who are at the highest risk of NASH may help narrow screening strategies. In this study, we demonstrate patients with type 2 DM complications, namely nephropathy are at increased risk of hepatic fibrosis and may represent a suitable screening target in primary care settings [24].

Our results suggest type 2 DM complications, defined by the presence of DN, are an important consideration when evaluating patients for NASH-related risk, particularly in resource-limited settings where more advanced diagnostic tools, such as liver biopsy, may not be available and where widespread implementation of screening may be challenging.

Conclusions

In patients with NASH, type 2 DM, and DKD stage I–IV, hypoalbuminemia was probably higher in the blood (by 1.7 times) compared to the rate in patients with DM2 with DKD stage I–IV without NASH (by 1.4 times), which indicates the influence of NASH on the level of albuminemia; higher content of creatinine and urea in the blood; lower GFR, which confirms the negative effect of NASH on the course of DM2 with DKD. In the presence of NASH, patients with DKD had a higher level of albuminuria; creatinine content in urine, A/C ratio (by 5.3 versus 3.7 times) than in its absence.

Indicators of the functional state of the kidneys in patients with NASH and DM2 varied depending on the presence of DKD and its stage. As the stage of DKD increased, the content of albumin in the blood decreased, the content of creatinine and urea in the blood increased. The result of the established changes was a 1.2-fold increase in GFR in patients of the 3a group, which indicates the phenomenon of hyperfiltration, which is inherent in the initial stages of DKD. In patients of groups 3b and 3c, a significant decrease in GFR by 1.8 and 3.8 times was found, which indicates the progression of DKD.

Creatinine content in urine and A/C ratio in patients with DKD with NASH exceeded the indicator in similar groups of patients with DKD without NASH, depending on the stage of DKD.

References

1. Henry L., Paik J., Younossi Z.M. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2022 Sep. 56(6). 942-956. doi: 10.1111/apt.17158.
2. Muzica C.M., Sfarti C., Trifan A., Zenovia S., Cuciureanu T., Nastasa R., Huiban L. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 Dec 28. 2020. 6638306. doi: 10.1155/2020/6638306.
3. Sagoo M.K., Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol. Biol.* 2020. 2067. 3-7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8_1.

4. McGrath K., Edi R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Am. Fam. Physician.* 2019 Jun 15. 99(12). 751-759.
5. Yasuda F., Mii A., Morita M., Aoki M., Tagawa M., Aratani S., Kaneko T. et al. Importance of frequency and morphological characteristics of nodular diabetic glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. *Hum. Pathol.* 2018 May. 75. 95-103. doi: 10.1016/j.humpath.2018.01.019.
6. Sulaiman M.K. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019 Jan 23. 11. 7. doi: 10.1186/s13098-019-0403-4.
7. Maslianko V. Early diagnostics and incidence of diabetic nephropathy depending on type 1 diabetes mellitus duration. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017. 13(2). 167-170. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100607 (in Ukrainian).
8. Zhang X.X., Kong J., Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J. Diabetes Res.* 2020 Feb 3. 2020. 2315607. doi: 10.1155/2020/2315607.
9. Burrows N.R., Koyama A., Pavkov M.E. Reported Cases of End-Stage Kidney Disease — United States, 2000–2019. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2022 Mar 18. 71(11). 412-415. doi: 10.15585/mmwr.mm7111a3.
10. Thurlow J.S., Joshi M., Yan G., Norris K.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M., Nee R. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am. J. Nephrol.* 2021. 52(2). 98-107. doi: 10.1159/000514550.
11. Doshi S.M., Friedman F.N. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *CJASN.* 2017. 12(8). 1366-1373. doi: 10.2215/CJN.11111016.
12. Haneda M., Utsunomiya K., Koya D., Babazono T., Moriya T., Makino H., Kimura K. et al. A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015 Feb. 19(1). 1-5. doi: 10.1007/s10157-014-1057-z.
13. Pankiv V. Diabetes Mellitus Type 2 and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. The Effects of Metformin. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2013. 5(53). 55-63. doi: 10.22141/2224-0721.5.53.2013.84493.
14. Khukhlina O., Antoniv A., Kanovska L., Mandryk O., Smandych V. Effectiveness of nonalcoholic steatohepatitis correction on the background of obesity with concomitant chronic kidney disease. *Georgian Med. News.* 2018 Oct. 283. 76-80.
15. Van den Berg E.H., Flores-Guerrero J.L., Gruppen E.G., de Borst M.H., Wolak-Dinsmore J., Connelly M.A., Bakker S.J.L., Dullaart R.P.F. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: Role of Circulating Branched-Chain Amino Acids. *Nutrients.* 2019 Mar 26. 11(3). 705. doi: 10.3390/nu11030705.
16. Bermejo S., Soler M.J., Gimeno J., Barrios C., Rodríguez E., Mojal S., Pascual J. Predictive factors for non-diabetic nephropathy in diabetic patients. The utility of renal biopsy. *Nefrologia.* 2016 Sep-Oct. 36(5). 535-544. doi: 10.1016/j.nefro.2016.06.006 (in English, Spanish).
17. Bril F., Lomonaco R., Orsak B., Ortiz-Lopez C., Webb A., Tio F., Hecht J., Cusi K. Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014 Jun. 59(6). 2178-87. doi: 10.1002/hep.26988.
18. Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? *Clin. Sci. (London).* 2017 Nov 6. 131(22). 2701-2704. doi: 10.1042/CS20170987.

19. Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Dudka I.V., Dudka T.V., Mandryk O.E. The state of blood lipid spectrum and the indicators of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and hypertensive disease. *World of Medicine and Biology*. 2018. 2(64). 85–88. doi: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-85-88.
20. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018 Feb. 41(2). 372–382. doi: 10.2337/dc17-1902.
21. Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M., Salomone F., Gambino R., Marengo A., Saba F. et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016 Jan. 63(1). 107–116. doi: 10.1002/hep.28287.
22. Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W., Chiang J.L., de Zeeuw D.L., Goldstein-Fuchs J., Hirsch I.B. et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014 Oct. 37(10). 2864–83. doi: 10.2337/dc14-1296.
23. Zaccaro D.J., Wernke M., Winocour P. Managing diabetic kidney disease. *Br. Med. Bull.* 2018 Mar 1. 125(1). 55–66. doi: 10.1093/bmb/ldx047.
24. Yamazaki T., Mimura I., Tanaka T., Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab. J.* 2021 Jan. 45(1). 11–26. doi: 10.4093/dmj.2020.0217.

Received 09.01.2023

Revised 20.02.2023

Accepted 09.03.2023

Information about authors

Z.Ya. Kotsiubichuk, Assistant of Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1616-9834>

O.S. Khukhlina, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>

A.A. Antoniv, MD, PhD, DSc, Professor of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>
O.Ye. Mandryk, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2784-4348>

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

Authors' contribution. Kotsiubichuk Z.Ya. — work concept and design, responsibility for statistical analysis, critical review, final approval of the article; Khukhlina O.S. — work concept and design, data collection and analysis, writing the article, final approval of the article; Antoniv A.A. — work concept and design, data collection and analysis, writing the article, final approval of the article; Mandryk O.Ye. — responsibility for statistical analysis, critical review, final approval of the article.

Коцюбійчук З.Я., Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Вплив неалкогольного стеатогепатиту на функціональний стан нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і діабетичною хворобою нирок

Резюме. Актуальність. Стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) вважаються найпоширенішими патологіями печінки, що в розвинених країнах спостерігаються в 20–30 % дорослого населення. У хворих на цукровий діабет (ЦД) часто виникають такі неспецифічні ураження нирок, як безсимптомна бактеріурія, пієлонефрит, карбункул нирки, абсцес нирки, туберкульоз нирки, папілярний некроз, що значно ускладнюють перебіг діабетичної нефропатії (ДН). На ДН припадає 40 % ускладнень при ЦД 1-го типу та 5–15 % при ЦД 2-го типу. **Мета дослідження:** встановити вплив неалкогольного стеатогепатиту на функціональний стан нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і діабетичною хворобою нирок (ДХН). **Матеріали та методи.** Обстежено 160 осіб із НАСГ, коморбідним ЦД 2-го типу середньої тяжкості та ДХН I–IV стадій. Проведено проспективне дослідження, у якому взяли участь 160 пацієнтів і 30 практично здорових осіб. Зокрема, 25 хворих на НАСГ із ЦД 2-го типу (перша група), 20 пацієнтів із НАСГ та ожирінням I ступеня (друга група), 70 осіб із НАСГ I–IV стадій (третя група), із них 31 (44,3 %) пацієнт мав ДХН I–II стадії (група 3а), 20 (28,6 %) — III стадії (група 3б),

19 (27,1 %) — ДХН IV стадії (група 3в). **Результати.** У пацієнтів із НАСГ, ЦД 2-го типу та ДХН I–IV стадії гіпоальбумінурія була вірогідно вищою порівняно з показником в осіб із ЦД 2-го типу, ДХН I–IV стадії без НАСГ, що свідчить про вплив НАСГ на рівень альбумінурії; підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові; зниження швидкості клубочкової фільтрації, що підтверджує негативний вплив НАСГ на перебіг ЦД 2-го типу з ДХН. За наявності НАСГ у пацієнтів із ДХН був вищий рівень альбумінурії, креатиніну в сечі, співвідношення альбумін/креатинін, ніж за його відсутності. **Висновки.** Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ та ЦД 2-го типу змінювалися залежно від наявності ДХН та її стадії. Зі збільшенням стадії ДХН знижувався вміст альбуміну в крові, підвищувалися рівні креатиніну та сечовини. Результатом встановлених змін стало підвищення швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про феномен гіперфільтрації, притаманний початковим стадіям ДХН.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; цукровий діабет 2-го типу; діабетична хвороба нирок; інсулінорезистентність

Дунаєва І.П.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Кардіотрофін-1 — прогностичний біомаркер артеріальної гіпертензії та ключовий регулятор серцевого метаболізму глюкози

Резюме. Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і ожиріння є одними з найпоширеніших хвороб у світі, причому темпи їх зростання мають пандемічний характер. Оскільки серцево-судинні захворювання на сьогодні посідають провідне місце у структурі смертності, триває вивчення біомаркерів, що зможуть стати ключовими в діагностиці ранніх ознак розвитку серцево-судинної патології. Однією з таких перспективних молекул є кардіотрофін-1 (СТФ-1). СТФ-1 — протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа, який належить до родини інтерлейкіну-6. **Мета дослідження:** визначення циркуляторного рівня СТФ-1 у коморбідних хворих з АГ і проведення порівняльного аналізу його сироваткової концентрації за наявності різної коморбідності. **Матеріали та методи.** Обстежено 111 хворих на АГ (чоловіків/жінок — 50/61) віком $54,37 \pm 1,18$ року і 20 осіб контрольної групи. У процесі обстеження вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група ($n = 22$); хворі на АГ в поєднанні з ожирінням — друга група ($n = 30$); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група ($n = 31$); пацієнти з АГ, ЦД2 і ожирінням — четверта група ($n = 28$). У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного обміну; вимірювали рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Визначення вмісту СТФ-1 у сироватці крові проводили імуноферментним методом. **Результати.** Встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня СТФ-1 з масою тіла, ІМТ, рівнем HbA1c, САТ і ДАТ ($p < 0,001$). Отримані нами дані засвідчують, що СТФ-1 може бути пусковим фактором виникнення серцево-судинних ускладнень, оскільки його рівень прогресивно збільшується зі збільшенням тяжкості коморбідної патології, а найвища його сироваткова концентрація встановлена у хворих на АГ із супутнім ЦД2 і ожирінням. Виявлені зміни демонструють роль гормону жирової тканини СТФ-1 у розвитку коморбідної патології і дають підстави стверджувати, що СТФ-1 є потенційним біомаркером розвитку серцево-судинних ускладнень. **Висновки.** Рівень СТФ-1 був значуще вищим в пацієнтів з АГ, ЦД2, ожирінням порівняно з хворими на АГ і пацієнтами з АГ та ожирінням, а також з особами контрольної групи. Концентрація СТФ-1 у сироватці крові має позитивний кореляційний зв'язок з рівнями САТ і ДАТ, масою тіла, ІМТ, рівнем загального холестерину, HbA1c. Вивчення взаємозв'язків сироваткового рівня СТФ-1 з метаболічними й гормональними показниками в коморбідних пацієнтів є перспективним напрямком подальших досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; артеріальна гіпертензія; ожиріння; кардіотрофін-1

Вступ

На сьогодні коморбідна патологія є однією з найголовніших проблем сучасної клінічної медицини. Так, наявність у пацієнта двох і більше патогенетично пов'язаних захворювань потребує розробки найсучасніших діагностичних підходів і ефективних лікувальних засобів [1].

Артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та ожиріння є одними з найпоширеніших хвороб у світі, причому темпи їх зростання мають пандемічний характер [2]. Поєднання вищезазначених патологічних станів є прогностично несприятливим фактором, що визначає високий серцево-судинний ризик і призводить до розвитку ішемічної хвороби

серця, дисфункції міокарда, серцевої недостатності тощо. Зазначене поєднання захворювань є основним чинником підвищення ризику інвалідизації, кардіо-васкулярної смерті, а також провідною причиною значних медичних, соціальних і економічних проблем у всьому світі [3].

Взаємозв'язок АГ і/або ЦД2 з іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань, такими як ожиріння, дисліпідемія, прискорює розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що найчастіше виникає внаслідок дії компенсаторних механізмів підвищеного артеріального тиску, збільшує серцево-судинний ризик і смертність у 5–10 разів. Отже, оцінка серцево-судинного ризику у хворих з АГ і/або ЦД2 потребує сучасного вибору функціональних визначень уражень серця, судин, нирок [4, 5].

Оскільки серцево-судинні захворювання на сьогодні посідають провідне місце в структурі смертності, триває вивчення біомаркерів, що можуть стати ключовими в діагностиці ранніх ознак розвитку серцево-судинної патології [6, 7].

Однією з таких перспективних молекул є кардіотрофін-1 (CTF-1). CTF-1 — протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа, що належить до родини інтерлейкіну-6 (IL-6). У свою чергу, IL-6 є одним з основних прозапальних цитокінів, який виділяється ендотеліальними клітинами [8]. Зв'язування IL-6 з рецепторами IL-6 (s/IL-6R), що розташовані на ендотеліальних клітинах, призводить до підвищеної проникності судин, виділення інших цитокінів. Доведено, що CTF-1 має виражені промітотичні й проліферативні властивості, здатність індукувати гіпертрофію кардіоміоцитів у відповідь на розтягнення камер серця, гіпоксію, стресові ситуації [9]. Вищенаведене засвідчує, що CTF-1 може бути інформативнішим при поєднанні АГ із ЦД.

Біологічна роль CTF-1 реалізується внаслідок його зв'язування зі специфічним гетеродимерним рецептором глікопротеїну 130/рецептором фактора інгібування лейкозу, матрична рибонуклеїнова кислота якого значно поширена й експресована в різних тканинах: серці, нирках, скелетних м'язах, печінці [10, 11].

На сьогодні на перше місце серед властивостей CTF-1 в організмі виходить його роль у регуляції ремоделювання серця у хворих з АГ, серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця і поєднанням ЦД2 з АГ. Дуже важливою є можливість його використання як прогностичного біомаркера дисфункції міокарда різної етіології в коморбідних хворих [12].

Вченими доведено, що CTF-1 вивільняється з кардіоміоцитів за рахунок розвитку оксидантного, механічного стресу, стимуляції ренін-ангіотензинової системи [13]. CTF-1 може модулювати серцеву гіпертрофію, скоротливість, фіброз та ішемію міокарда внаслідок зменшення проліферації клітин, апоптозу, ОС і запалення шляхом активації шляхів JAK (протеїнкіназа родини Janus kinase)/STAT (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції) і MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) [14]. CTF-1 також є ключовим регулятором серцевого метаболізму глюкози через посилення інсулін-стимульованого по-

глинання глюкози. Показано, що більш високі рівні CTF-1 у плазмі крові хворих на ЦД2 позитивно корелюють з базальною глікемією і гіпертрофією лівого шлуночка [15]. Повідомляється, що підвищений рівень CTF-1 у плазмі крові спостерігається також у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози або нещодавно діагнованим ЦД, а низькі концентрації біомаркера верифіковано в пацієнтів з ожирінням [16]. Однак експресія CTF-1 не є винятковою для міокарда, і високий рівень CTF-1 виявлено також при різних кардіоміопатіях, включно з ішемією.

Важливими є дані, що засвідчують тісний прямий кореляційний зв'язок між вираженістю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і концентрацією CTF-1. Разом з тим в осіб без серцевої недостатності підвищений рівень CTF-1 не впливає на зміни його проапоптичного потенціалу [17]. Слід підкреслити, що рівень CTF-1 відображає експресію і РНК інтерлейкіну-6, роль якої в індукції системної прозапальної активності у хворих на хронічну серцеву недостатність чітко доведена [18]. Встановлено також, що позитивний вплив CTF-1 щодо росту грануляційної тканини реалізується шляхом безпосередньої стимуляції фібробластів і синергічною дією щодо активації ендотеліну-1 рецепторів [19]. Окрім цього, CTF-1 здійснює стимуляцію експресії іРНК-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- γ — PPAR- γ), на поверхні мембран адипоцитів вісцеральної жирової тканини незалежно від активації MAPK, у результаті чого знижується синтез вільних жирних кислот і низки адипокінів, редукція експресії рецепторів до інсуліну і формування інсулінорезистентності [20].

Вищенаведені дані засвідчують важливість визначення CTF-1 — цитокіну, асоційованого з патологією серцево-судинної системи, який бере участь у процесах енергетичного, ліпідного, вуглеводного обмінів і є одним з важливих універсальних індукторів внутрішньоклітинних сигнальних систем.

Отже, за отриманими на даний час результатами досліджень можна дійти висновку, що CTF-1 посідає центральне місце в складній системі регулювання адекватності морфологічної відповіді на різноманітні функціональні потреби серцево-судинної системи, що дозволяє розглядати його як маркер ризику виникнення й вираженості надлишкового кардіоваскулярного ремоделювання.

Мета дослідження: визначення циркуляторного рівня CTF-1 у коморбідних хворих з АГ і проведення порівняльного аналізу його сироваткової концентрації за наявності різної коморбідності.

Матеріали та методи

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992), GLP (2002), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та ухвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 8 від 14.09.2022).

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	Перша група (n = 22)	Друга група (n = 30)	Третя група (n = 31)	Четверта група (n = 28)	Контрольна група (n = 20)
Вік (років)	54,37 ± 8,25	54,96 ± 8,73*	55,89 ± 7,65	56,20 ± 7,18	42,45 ± 7,19 ^{□, #, *, *}
Маса тіла (кг)	79,65 ± 7,72	99,37 ± 10,40	84,44 ± 9,00 ^{*, Δ}	102,27 ± 6,93 ^{***}	70,05 ± 7,55 ^{□, #, *, *}
ІМТ (кг/м ²)	26,81 ± 1,44	33,48 ± 2,66	28,25 ± 1,61 ^{*, Δ}	35,45 ± 2,73 ^{***, †}	24,09 ± 0,59 ^{□, #, *, *}
САТ (мм рт.ст.)	143,29 ± 11,53	144,74 ± 10,08	146,39 ± 13,15	147,69 ± 11,01	119,25 ± 2,94 ^{□, #, *, *}
ДАТ (мм рт.ст.)	87,63 ± 8,38	89,76 ± 9,32	90,14 ± 7,67	89,16 ± 10,27	75,50 ± 4,26 ^{□, #, *, *}
Креатинін (мкмоль/л)	92,25 ± 14,60	95,64 ± 18,50	96,64 ± 16,55	93,10 ± 15,50	86,20 ± 11,19*
Сечовина (ммоль/л)	5,82 ± 1,80	5,96 ± 1,72	5,68 ± 1,80	6,18 ± 2,32	5,68 ± 1,05
ЗХС (ммоль/л)	5,52 ± 1,25	5,39 ± 1,53	5,21 ± 1,37	5,68 ± 1,28	4,26 ± 1,06 ^{□, #, *, *}
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,20 ± 0,40	1,28 ± 0,31	1,25 ± 0,41	1,28 ± 0,31	1,43 ± 0,35 ^{□, *}
ТГ (ммоль/л)	1,90 ± 0,95	1,89 ± 0,69	1,83 ± 0,99	2,08 ± 1,06	1,37 ± 0,62 ^{□, #, *}
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,91 ± 0,63	0,81 ± 0,29	0,85 ± 0,57	0,92 ± 0,47	0,61 ± 0,28 ^{□, #, *}
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	3,52 ± 1,23	3,10 ± 1,43	3,26 ± 1,36	3,47 ± 1,25	2,21 ± 0,74 ^{□, #, *, *}
Інсулін (мМО/л)	21,44 ± 16,55	17,77 ± 9,63	15,75 ± 7,50 ^{**}	20,06 ± 11,60	14,38 ± 2,69*
HbA1c (%)	6,85 ± 1,64	6,21 ± 1,33*	7,46 ± 1,2 ^{*, Δ}	7,12 ± 0,83 [‡]	4,80 ± 0,32 ^{□, #, *, *}

Примітки: * — $p < 0,05$ між I і II групою; ** — $p < 0,05$ між I і III групою; *** — $p < 0,05$ між I і IV групою; Δ — $p < 0,05$ між II і III групою; † — $p < 0,05$ між II і IV групою; □ — $p < 0,05$ між I і контрольною групою; # — $p < 0,05$ між II і контрольною групою; * — $p < 0,05$ між III і контрольною групою; * — $p < 0,05$ між IV і контрольною групою.

Обстежено 111 хворих на АГ (чоловіків/жінок — 50/61) і 20 осіб контрольної групи. Усі хворі на АГ віком $54,37 \pm 1,18$ року перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». У процесі ретельного обстеження й спостереження за пацієнтами вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група (n = 22); хворі на АГ в поєднанні з ожирінням — друга група (n = 30); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група (n = 31); пацієнти з АГ, ЦД2 та ожирінням — четверта група (n = 28).

У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного обміну (концентрації в сироватці крові загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС

ЛПДНЩ)), вимірювали рівень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Визначення вмісту СТФ-1 у сироватці крові проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Fine Test (ELISA, Китай) відповідно до інструкції, що входила до складу набору.

Критеріями виключення з дослідження були: цукровий діабет 1-го типу, уроджені вади серця й сечовивідних шляхів, наявність штучного водія ритму, наявність штучних клапанів серця, серцева недостатність ІІБ і ІІІ стадій, гострий інфаркт міокарда, інфекційні й тяжкі запальні процеси, гематологічні захворювання.

Статистичний аналіз даних виконано за допомогою пакета статистичних програм Statistica 12 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel 2013. Дані наведені у вигляді середнього значення (М) і стандартного відхилення (δ). Відмінності між групами середніх величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Вірогідною вважалася похибка менше за 5 % ($p < 0,05$).

Результати

Сформовані нами групи пацієнтів були репрезентативними за віком, показниками систолічного й діастолічного артеріального тиску. При порівнянні обстежуваних груп пацієнтів не було встановлено значущої відмінності в показниках сечовини, креатиніну, складових ліпідного обміну. У пацієнтів із ЦД2 показники вуглеводного обміну (HbA1c, інсулін) мали значущу відмінність ($p < 0,05$) від таких в інших групах. Пацієнти з ожирінням значуще відрізнялись від інших груп за ІМТ і масою тіла (табл. 1).

При аналізі рівня СТФ-1 в обстежених груп хворих визначено вірогідне його підвищення в усіх пацієнтів порівняно з групою контролю, а також при порівнянні груп між собою ($p < 0,001$) (рис. 1).

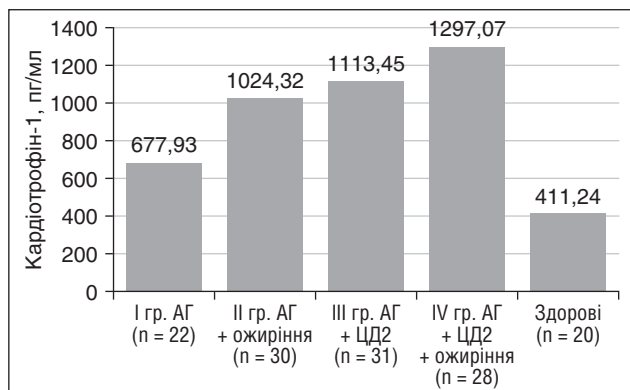


Рисунок 1. Аналіз рівня СТФ-1 в обстежених груп хворих

Примітка: усі зсуви вірогідні, $p < 0,001$.

Установлено прямий кореляційний зв'язок рівня CTF-1 з масою тіла, ІМТ, рівнем HbA1c, САТ і ДАТ ($p < 0,001$).

Обговорення

Отримані нами дані засвідчують, що CTF-1 може бути пусковим фактором виникнення серцево-судинних ускладнень, оскільки його рівень прогресивно збільшується з підвищенням тяжкості коморбідної патології, а найбільш висока його сироваткова концентрація встановлена у хворих на АГ із супутнім ЦД2 та ожирінням.

Виявлені зміни демонструють роль гормону жирової тканини CTF-1 у розвитку коморбідної патології і дають підстави стверджувати, що CTF-1 є потенційним біомаркером розвитку серцево-судинних ускладнень.

Результати даного дослідження щодо ролі CTF-1 у розвитку серцево-судинних ускладнень як прогностичного маркера підтверджуються і результатами інших дослідників [19, 20].

Дані щодо підвищеної концентрації CTF-1 у сироватці крові у хворих з фібриляцією передсердь отримані в результаті інших досліджень [21]. Авторами доведено, що в пацієнтів з ожирінням рівень CTF-1 вище, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла [22]. Встановлено, що концентрація CTF-1 значуще вища в пацієнтів з метаболічним синдромом порівняно зі здоровими особами [23].

Відповідно до результатів досліджень визначено, що експресія гена CTF-1 у жировій тканині була значуще вищою в осіб з ожирінням та інсулінорезистентністю порівняно з особами з нормальною масою тіла.

Отже, проведене нами дослідження довело, що концентрація CTF-1 вірогідно вища в пацієнтів з АГ, ніж у здорових осіб, а також значуще вища в осіб з різною коморбідною патологією порівняно з хворими з монопатологією.

Отримані результати, скоріше за все, пов'язані з впливом даного біомаркера безпосередньо на розвиток більш тяжкої коморбідності.

Висновки

1. Рівень CTF-1 був значуще вищим в пацієнтів з АГ, ЦД2, ожирінням порівняно з хворими з АГ, пацієнтами з АГ та ожирінням, а також з особами контрольної групи.

2. Концентрація CTF-1 у сироватці крові має позитивний кореляційний зв'язок з рівнями систолічного й діастолічного артеріального тиску, вагою, індексом маси тіла, рівнями загального холестерину й глікованого гемоглобіну.

3. Вивчення взаємозв'язків сироваткового рівня CTF-1 з метаболічними й гормональними показниками в коморбідних пацієнтів є перспективним напрямком подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Nowakowska M., Zghebi S.S., Ashcroft D.M., Buchan I., Chew-Graham C., Holt T. et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med.* 2019 Jul 25. 17(1). 145. doi: 10.1186/s12916-019-1373-y. Erratum in: *BMC Med.* 2020 Jan 25. 18(1). 22. PMID: 31345214; PMCID: PMC6659216.
2. Cimini C.C.R., Maia J.X., Pires M.C., Ribeiro L.B., Pinto V.S.O.E.A., Batchelor J. et al. Pandemic-Related Impairment in the Monitoring of Patients With Hypertension and Diabetes and the Development of a Digital Solution for the Community Health Worker: Quasiexperimental and Implementation Study. *JMIR Med. Inform.* 2022 Mar 29. 10(3). e35216. doi: 10.2196/35216. PMID: 35191842; PMCID: PMC8966891.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018 Sep 1. 39(33). 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2019 Feb 1. 40(5). 475. PMID: 30165516.
4. Andreeva-Gateva P.A., Mihaleva I.D., Dimova I.I. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk; what the pharmacotherapy can change through the epigenetics. *Postgrad. Med.* 2020 Mar. 132(2). 109-125. doi: 10.1080/00325481.2019.1681215.
5. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension.* 2019. 23(3). 183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
6. Chernatska O., Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med. News.* 2018 Nov. (284). 47-51. PMID: 30618388.
7. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 7. 41(2). 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2020 Dec 1. 41(45). 4317. PMID: 31497854.
8. Robador P.A., Moreno M.U., Belouqui O., Varo N., Redón J., Fortuño A. et al. Protective effect of the 1742(C/G) polymorphism of human cardiotrophin-1 against left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J. Hypertens.* 2010 Nov. 28(11). 2219-26. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833da326. PMID: 20683337.
9. Ruixing Y., Jinzhen W., Dezhai Y., Jiaquan L. Cardioprotective role of cardiotrophin-1 gene transfer in a murine model of myocardial infarction. *Growth Factors.* 2007 Aug. 25(4). 286-94. doi: 10.1080/08977190701781289. PMID: 18092236.
10. Limongelli G., Calabro P., Maddaloni V., Russo A., Masarone D., D'Aponte A. et al. Cardiotrophin-1 and TNF-alpha circulating levels at rest and during cardiopulmonary exercise test in athletes and healthy individuals. *Cytokine.* 2010 Jun. 50(3). 245-7. doi: 10.1016/j.cyt.2009.12.007. Epub 2010, Jan 6. PMID: 20053569.
11. Lopez-Andres N., Martín-Fernandez B., Rossignol P., Zannad F., Lahera V., Fortuno M.A. et al. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by an aldosterone. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011 Dec. 301(6). H2372-82. doi: 10.1152/ajpheart.00283.2011. Epub 2011, Sep 16. PMID: 21926338.
12. Monserrat L., López B., González A., Hermida M., Fernandez X., Ortiz M. et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in the hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2011 Jan. 32(2). 177-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehq400.

13. Moreno-Aliaga M.J., Pérez-Echarri N., Marcos-Gómez B., Larequi E., Gil-Bea F.J., Viollet B. et al. *Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and lipid metabolism. Cell. Metab.* 2011 Aug 3. 14(2). 242-53. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.013. PMID: 21803294.
14. Gamella-Pozuelo L., Fuentes-Calvo I., Gómez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Agudo-Conde C., Fernández-Martín J.L. et al. *Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. Medicine (Baltimore).* 2015 Jul. 94(30). e1218. doi: 10.1097/MD.0000000000001218. PMID: 26222851; PMCID: PMC4554114.
15. López-Yoldi M., Stanhope K.L., Garaulet M., Chen X.G., Marcos-Gómez B., Carrasco-Benso M.P. et al. *Role of cardiotrophin-1 in the regulation of metabolic circadian rhythms and adipose core clock genes in mice and characterization of 24-h circulating CT-1 profiles in normal-weight and overweight/obese subjects. FASEB J.* 2017 Apr. 31(4). 1639-1649. doi: 10.1096/fj.201600396RR. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28096235; PMCID: PMC5349803.
16. Sharif S., Saleem A., Naz S., Rashid F., Iqtedar M., Kaleem A., Latif A. *Increased Expression of Cardiotrophin-1 in Cardiomyopathy Patients. Balkan J. Med. Genet.* 2021 Jul 27. 24(1). 21-26. doi: 10.2478/bjmg-2021-0008. PMID: 34447655; PMCID: PMC8366478.
17. Jougasaki M. *Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation. Adv. Clin. Chem.* 2010. 52. 41-76. doi: 10.1016/s0065-2423(10)52002-x. PMID: 21275339.
18. Rose-John S. *Interleukin-6 Family Cytokines. Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018 Feb 1. 10(2). a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415. PMID: 28620096; PMCID: PMC5793756.
19. Altun I., Pamukcu B., Yildiz C.E., Arkaya S.C., Guz G., Yilmaz A. et al. *Cardiotrophin-1: A new predictor of atrial fibrillation relapses after the successful cardioversion. Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2015 Jul 23. 15(3). 68-73. doi: 10.17305/bjbm.2015.503. PMID: 26295297; PMCID: PMC4593931.
20. Hung H.C., Lu F.H., Wu H.T., Ou H.Y., Yang Y.C., Wu J.S., Chang C.J. *Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. Sci Rep.* 2015 Dec 1. 5. 17438. doi: 10.1038/srep17438. PMID: 26621340; PMCID: PMC4664929.
21. Stephens J., Ravussin E., White U. *The Expression of Adipose Tissue-Derived Cardiotrophin-1 in Humans with Obesity. Biology (Basel).* 2019 Apr 13. 8(2). 24. doi: 10.3390/biology8020024. PMID: 31013924; PMCID: PMC6627495.
22. Kobrynska O., Didushko O. *Current possibilities of influencing the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(8). 426-431. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1220>.
23. Martínez-Martínez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafina M., López B. et al. *CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. Hypertension.* 2019 Mar. 73(3). 602-611. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.118.11874. PMID: 30612490.

Отримано/Received 23.01.2023

Рецензовано/Revised 02.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.03.2023 ■

Information about author

I.P. Dunaieva, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

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

I.P. Dunaieva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Cardiotrophin-1 as a prognostic biomarker of hypertension and a key regulator of cardiac glucose metabolism

Abstract. Background. Hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and obesity are among the most common diseases in the world, and their growth rates are of a pandemic nature. Since cardiovascular diseases still occupy a leading place in the structure of mortality, the study of biomarkers continues that can be key in the diagnosis of early signs of cardiovascular pathology. Such promising molecule is cardiotrophin-1 (CTF-1). CTF-1 is a protein with a molecular weight of 21.5 kDa, which belongs to the interleukin-6 (IL-6) family. The purpose of this study is to evaluate the circulating level of CTF-1 in comorbid patients with hypertension, and to conduct a comparative analysis of its serum concentration in the presence of various comorbidities. **Materials and methods.** One hundred and eleven patients with hypertension (men/women — 50/61) aged (54.37 ± 1.18) years and 20 persons of the control group were examined. In the process of examination, they were divided into 4 groups depending on the presence of comorbid pathology: hypertension — group 1 (n = 22); hypertension combined with obesity — group 2 (n = 30); hypertension and T2DM — group 3 (n = 31); hypertension, T2DM and obesity — group 4 (n = 28). In all patients, body weight and height were measured, body mass index (BMI) was calculated, glycated hemoglobin (HbA1c) levels, lipid metabolism indicators were determined, systolic and diastolic blood pressure levels were

measured. CTF-1 content in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** A direct correlation of CTF-1 level with weight, BMI, HbA1c level, systolic and diastolic blood pressure was found (p < 0.001). The data obtained prove that CTF-1 can be a trigger for the occurrence of cardiovascular complications, since its level progressively increases with increasing severity of comorbid pathology, and its highest serum concentration is found in patients with hypertension, concomitant T2DM and obesity. The detected changes demonstrate the role of CTF-1, the adipose tissue hormone, in the development of comorbid pathology and make it possible to assert that CTF-1 is a potential biomarker of cardiovascular complications. **Conclusions.** The level of CTF-1 was significantly higher in patients with hypertension, T2DM, obesity compared to those with hypertension, hypertension and obesity, as well as compared to this indicator in the control group. The concentration of CTF-1 in blood serum positively correlates with the levels of systolic and diastolic blood pressure, body weight, BMI, total cholesterol and HbA1c level. The study of the relationship between the serum level of CTF-1 and metabolic and hormonal indicators in comorbid patients is a promising direction for further research.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; hypertension; obesity; cardiotrophin-1

T.V. Todoriv, N.M. Voronych-Semchenko, O.M. Didushko
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Changes of endothelial function and oxidant status in insulin resistance and obesity under the conditions of iodine deficiency

Abstract. Background. The topicality of the theme is due to the significant prevalence of cardiovascular diseases and an increase in costs for medical care, the high risk of disability, which characterizes the medical and social component of the problem. Pathological changes can be a manifestation not only of a cardiovascular disorder, but also develop as a result of other diseases, including diabetes mellitus, obesity, and thyroid pathology. One of the main mechanisms of morbidity and mortality is macrovascular complications that can occur in endothelial dysfunction and oxidative stress. The purpose of the research is to study the peculiarities of changes in the parameters of the endothelial system and oxidant status in animals with insulin resistance and obesity under conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency. **Materials and methods.** Study included 75 sexually mature rats having received a high-carbohydrate, high-fat diet under conditions of adequate and limited iodine supply, followed by analysis of markers of carbohydrate metabolism, thyroid status, indices of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection. **Results.** The development of insulin resistance and obesity in a diet loaded with fructose and fats is accompanied by the development of endothelial dysfunction: in the blood serum, the level of endothelin-1 increases and inducible NO-synthase (iNO-synthase) is activated, in the myocardium, the activity of iNO-synthase increases compared to the data in animals who received a standard diet. The development of oxidative stress in experimental animals characterizes an increase in the content of diene conjugates and thiobarbituric acid-reactive substances in blood serum and myocardium against the background of inhibition of serum antioxidant enzymes (catalase, superoxide dismutase, ceruloplasmin, glutathione peroxidase, glutathione reductase). The degree of endothelial dysfunction and the intensity of lipoperoxidation increase with hypothyroid dysfunction against the background of iodine deficiency. **Conclusions.** Metabolic disorders under the conditions of insulin resistance and obesity are characterized by the development of endothelial dysfunction and oxidative stress, which are the predictors of the development of cardiovascular risks. Their intensity depends on carbohydrate and thyroid homeostasis. **Keywords:** cardiovascular system; insulin resistance; obesity; thyroid homeostasis; endothelial dysfunction; pro-/antioxidant system

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) take a central place in the structure of morbidity and mortality, especially in the developed countries of the world. Significant rejuvenation and rapid growth of pathologies of the circulatory system lead to invalidation of the working age population [1]. Among the total number of deaths in the world, one third (about 18 million) per year is caused by CVD [2]. Over the last decade, there has been an increase in diseases of the circulatory

system under the age of 55, especially in women. The same tendency persists in Ukraine [3]. Over the past thirty years, mortality because of CVD has doubled and in 2019 (before the coronavirus pandemic) took first place in terms of years of potential life, lost due to premature death from cardiac pathologies [4]. The development and course of diseases of the circulatory system are closely interrelated with risk factors, among which a significant role belongs to the comorbid pathology, including quite common diabetes mellitus (DM),

obesity, and hypothyroidism [5, 6]. According to the International Diabetes Federation, more than 400 million people suffer from DM, and according to scientists' forecasts, it is expected to increase up to 600 million over the next twenty years [7]. At the same time, 200 million people have been diagnosed with impaired glucose tolerance [8].

An important factor contributing to the formation of insulin resistance (IR) is obesity. Excessive accumulation of adipose tissue can increase the risk of complications [9]. Currently, the prevalence of overweight has reached pandemic proportions and becomes a socio-economic burden for modern society [10]. On the basis of clinical and experimental studies, it has been found that excessive body weight is one of the probable triggers for the CVD development, and the degree of cardiovascular risk depends on the distribution of adipose tissue and is especially high in central obesity [11, 12]. Disturbance of thyroid homeostasis can be an aggravating factor of these endocrine diseases. It is important that more than 30 % of the population of 50 world countries live in goiter endemic regions, and in Ukraine over the last decade the number of cases of thyroid pathology has increased from 689 thousand to 1 million 846 thousand cases [13].

Vascular diseases are the main cause of disability and mortality in patients with DM and excessive body weight [14]. It is known that hyperglycemia positively correlates with vascular complications, and impaired glucose tolerance can cause a high risk of developing coronary events. Although their pathogenetic mechanisms are complex, excessive production of reactive oxygen species plays an important role [15]. The aggressive influence of free radicals is especially dangerous when the body's antioxidant reserves are simultaneously inhibited. Another negative factor affecting the oxidant status is a violation of the balance between vasodilation and vasoconstriction, inhibition and promotion of proliferation, anti- and prothrombotic homeostasis, which characterizes the development of endothelial dysfunction [16].

The most powerful vasoconstrictor in the body is endothelin, released out of the damaged endothelium [17]. Endothelial enzymes (isoforms of NO-synthase) from L-arginine, by reducing inorganic nitrates, form the endogenous vasodilator nitric oxide [18]. The complex mechanism of formation of endothelial dysfunction can be already triggered at the stage of prediabetes, minimal thyroid insufficiency and excessive body weight. Therefore, its early detection will contribute to the timely prevention of the development and progression of CVD and their complications.

The purpose of the research is to study the peculiarities of changes in the parameters of the endothelial system and oxidant status in animals with IR and obesity under conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency.

Materials and methods

Experimental studies included non-linear male rats weighing 150–180 g ($n = 75$), randomized by the method of accidental sampling. The animals were divided into the following groups: group 1 — control (intact animals, $n = 15$), group 2 — animals with IR under conditions of adequate iodine supply ($n = 15$), group 3 — animals with obesity under conditions of adequate iodine supply ($n = 15$), group 4 — IR animals under conditions of iodine deficiency and group 5 —

animals with obesity under conditions of iodine deficiency ($n = 15$). The control group included intact animals kept under the conditions of a standard food ration, the usual temperature and light regime of the vivarium.

In order to simulate the development of IR (groups 2 and 4), animals received 10% fructose solution instead of drinking water for eight weeks [19]. To reproduce obesity (groups 3 and 5), rats were kept on a high-fat diet during the experiment (eight weeks). Animals in groups 4 and 5 were kept on an iodine-deficient diet during the same period. Carbohydrate metabolism was characterized by the content of insulin in the blood serum, glycated hemoglobin (HbA1c) and the blood glucose concentration. The development of IR was assessed by the values of the HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) index. The content of insulin in the blood serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a set of reagents EIA-2935 (Elabscience, USA) using a tablet analyzer Stat Fax 2100 (China).

The concentration of glucose in the blood was determined by the glucose-oxidizing method using reagents from the LLC RPE "Filisit-Diahnostyka" (Dnipro, Ukraine). The content of HbA1c in whole blood was determined by the reaction with thiobarbituric acid (TBA) using a standard set of reagents of LLC RPE "Filisit-Diahnostyka" LLC (Dnipro, Ukraine). Control over the reproduction of obesity was performed by weighing the animals, measuring the nasal-anal length and calculating the body mass index (BMI). Body weight gain was estimated in percents and characterized as follows: with an increase at 10–25 %, obesity was considered mild; with an increase at 26–40 % — moderate severity; with an increase of more than 40 % — severe.

BMI was calculated according to the formula: $BMI (g/cm^2) = m / l^2$, where m — is the body mass (g); l — body length (cm). To assess the thyroid status of animals, the content of free triiodothyronine (fT_3) and thyroxine (fT_4), thyroid-stimulating hormone (TSH) in blood serum was studied, followed by the calculation of fT_3/fT_4 , TSH/fT_4 indices. The level of hormones of the pituitary-thyroid axis was determined by enzyme immunoassay using the ELISA kit (Elabscience, USA). The condition of iodine supply of rats was assessed by the concentration of iodine in daily portions of urine, which was collected using metabolic cages.

The state of endothelial function was studied by the content of ET-1 level in blood serum, iNOS activity in blood serum and myocardium. ET-1 content was determined by enzyme immunoassay using Biomedica (Austria) reagents. The activity of iNOS was investigated by immunoenzymatic method using the reagents "Rat NOS2/iNOS (Nitric Oxide Synthase 2, Inducible) ELISA Kit" (Elabscience, USA). The intensity of the processes of lipid peroxidation was characterized by the accumulation of diene conjugates (DC) and thiobarbituric acid-reactive products (TBA-AP) in blood serum and myocardium. The state of the antioxidant system was determined by the activity of catalase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR), the content of ceruloplasmin (CP) in blood serum.

Statistical analysis of the results was performed using Microsoft Excel and Statistica 5.5 (Multiple Regression) computer programs using variational statistics methods. For each

of the samples, it was checked whether the distribution of the studied indices was normal using the Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors tests. The obtained data conformed to the Gaussian law, so the results are represented by the $M \pm m$ interval. The significance of the differences was assessed according to the Student's t-test. A value of $p < 0.05$ was considered reliable.

According to the decision of the ethics committee in the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 123/21 dated 09/21/2021), it was determined that the performed studies fully comply with the main provisions of the Rules for Conducting Work Using Laboratory Animals (1977). The conditions of keeping and manipulation of the animals during the research, the removal of the rats out of the experiment met the requirements of the legislation of Ukraine (Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty Treatment", 2006), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated November 1, 2000 "On measures for the further improvement of organizational norms of work with the use of experimental animals" and the principles of the European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986).

Results

As a result of the study, the development of IR was observed in animals receiving a high-carbohydrate diet under the conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency (groups 2 and 4), which is confirmed by changes in carbohydrate metabolism indices. At the same time, the HOMA-IR index in animals of these experimental groups exceeded the data of intact animals at 94.0 % ($p_{1-2} < 0.001$) and 2.5-fold ($p_{1-4} < 0.001$), respectively (Table 1). In group 3, the changes in indices of carbohydrate metabolism were less pronounced, and the HOMA-IR index exceeded the value of animals following a standard diet at 64.1 % ($p_{1-3} < 0.01$).

Keeping rats on an iodine-deficient diet (groups 4 and 5) led to the development of hypothyroid dysfunction (a decrease in the level of fT_3 and fT_4 at 23.9–64.1 % ($p_{1-4, 1-5} < 0.01$), and an increase in TSH at 30.8–61.5 % ($p_{1-4, 1-5} < 0.01$) relative to the data in intact animals). Such changes occurred against the background of a decrease in iodine excretion with urine (Table 2).

During the experiment, an increase in BMI was found in animals of all groups at 32.6–71.7 % ($p < 0.01$) compared to the control. The development of moderate obesity in condi-

tions of a high-fructose diet and the heavy one — on the background of a high-fat diet, regardless of thyroid homeostasis.

In isolated IR (group 2), a 2.4-fold ($p_{1-2} < 0.01$) increase in the level of ET-1 and a 3.5-fold ($p_{1-2} < 0.001$) increase in the activity of iNOS were observed in blood serum compared to similar indices of intact rats, which characterizes the development of endothelial dysfunction. Under these conditions, a 2.5-fold ($p_{1-2} < 0.001$) activation of iNOS was detected in the myocardium compared to the control. In IR on the background of hypothyroid dysfunction (group 4), the level of ET-1 in the blood serum increased threefold ($p_{1-4} < 0.001$) and the activity of iNOS increased 4.3-fold ($p_{1-4} < 0.001$), in the myocardium — iNOS was activated 2.7-fold ($p_{1-4} < 0.001$) compared to control data (Table 3).

The development of IR was accompanied by the activation of free radical processes. In particular, in the blood serum and myocardium of rats receiving a high-fructose diet, the content of DC and TBA-AP increased at 79.7 % — 2.1-fold ($p_{1-2} < 0.05$) compared to the initial data. In the animals kept on a combined diet (group 4), the content of lipid peroxidation products in the examined tissues exceeded the control data at 76.9 % — fourfold ($p_{1-4} < 0.05$). Simultaneously with the activation of lipoperoxidation processes, multidirectional changes in the activity of antioxidant enzymes were observed in experimental animals. In rats with isolated IR, inhibition of catalase at 69.4 % ($p_{1-2} < 0.01$), SOD — at 35.4 % ($p_{1-2} < 0.05$), and a decrease in the content of CP in blood serum at 59.3 % ($p_{1-2} < 0.05$) with a simultaneous increase in the activity of GP and GR at 52.4 and 66.7 % ($p_{1-2} < 0.05$) were determined with respect to similar data of the control group (Table 5). Fructose loading during iodine deprivation leads to unidirectional changes in the antioxidant system, but there is a tendency to depletion of the antioxidant reserve.

In the animals of group 3, under the conditions of obesity, a 2.3-fold ($p_{1-3} < 0.001$) increase in ET-1 content in the blood serum and a 2.8-fold ($p_{1-3} < 0.001$) increase in iNOS activation were observed compared to the data in intact rats. At the same time, in the myocardium of animals, an increase in the activity of iNOS was found two times ($p_{1-3} < 0.001$) compared to the control. Obesity against the background of iodine deficiency has led to a 2.5-fold ($p_{1-5} < 0.001$), increase in the level of ET-1, a 3.9-fold ($p_{1-5} < 0.001$) increase in the activation of iNOS in blood serum, and a 2.5-fold ($p_{1-5} < 0.001$) increase in the activity of iNOS in the myocardium compared to the parameters of the intact group.

Table 1. Indices of carbohydrate metabolism in rats with insulin resistance, obesity under conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency ($M \pm m$)

Groups of animals	Insulin, mcUI/ml	Glucose, mmol/l	HbA1C, μ mol of fructose/g Hb	HOMA-IR
1	13.09 $\pm$ 0.53	4.32 $\pm$ 0.40	3.59 $\pm$ 0.42	2.51 $\pm$ 0.28
2	17.71 $\pm$ 0.52 $p_{1-2} < 0.001$	6.18 $\pm$ 0.41 $p_{1-2} < 0.01$	6.89 $\pm$ 0.47 $p_{1-2} < 0.001$	4.87 $\pm$ 0.35 $p_{1-2} < 0.001$
3	15.82 $\pm$ 0.72 $p_{1-3} < 0.01$	5.78 $\pm$ 0.28 $p_{1-3} < 0.01$	4.87 $\pm$ 0.39 $p_{1-3} < 0.05$	4.12 $\pm$ 0.37 $p_{1-3} < 0.01$
4	20.18 $\pm$ 1.05 $p_{1-4} < 0.001$	7.11 $\pm$ 0.30 $p_{1-4} < 0.001$	7.36 $\pm$ 0.82 $p_{1-4} < 0.001$	6.37 $\pm$ 0.53 $p_{1-4} < 0.001$
5	16.01 $\pm$ 0.81 $p_{1-5} < 0.01$	6.72 $\pm$ 0.36 $p_{1-5} < 0.001$	5.12 $\pm$ 0.56 $p_{1-5} < 0.05$	4.79 $\pm$ 0.25 $p_{1-5} < 0.001$

Table 2. Indicators of thyroid status in rats with insulin resistance, obesity under conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency ($M \pm m$)

Groups of animals	fT_3 , pmol/l	fT_4 , pmol/l	TSH, mIU/l
1	6.58 ± 0.30	28.93 ± 1.04	0.13 ± 0.01
2	5.33 ± 0.37 $p_{1-2} < 0.05$	25.15 ± 1.24 $p_{1-2} < 0.05$	0.10 ± 0.02
3	6.96 ± 0.47	29.33 ± 1.62	0.160 ± 0.009 $p_{1-3} < 0.05$
4	2.36 ± 0.38 $p_{1-4} < 0.001$	13.17 ± 2.29 $p_{1-4} < 0.001$	0.170 ± 0.009 $p_{1-4} < 0.01$
5	4.72 ± 0.30 $p_{1-5} < 0.001$	22.01 ± 1.85 $p_{1-5} < 0.01$	0.21 ± 0.02 $p_{1-5} < 0.01$

Table 3. Indices of endothelial function in rats with insulin resistance, obesity under the conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency ($M \pm m$)

Groups of animals	Endothelin-1, pmol/l	iNOS, nmol/min $\times$ mg	
	Blood serum	Blood serum	Myocardium
1	8.27 ± 0.41	16.02 ± 2.45	10.42 ± 1.25
2	19.94 ± 3.31 $p_{1-2} < 0.01$	56.48 ± 5.85 $p_{1-2} < 0.001$	25.91 ± 2.14 $p_{1-2} < 0.001$
3	19.12 ± 2.47 $p_{1-3} < 0.001$	44.72 ± 5.12 $p_{1-3} < 0.001$	20.93 ± 2.05 $p_{1-3} < 0.001$
4	24.94 ± 3.84 $p_{1-4} < 0.001$	68.93 ± 8.22 $p_{1-4} < 0.001$	28.39 ± 3.86 $p_{1-4} < 0.001$
5	20.77 ± 2.78 $p_{1-5} < 0.001$	63.19 ± 7.02 $p_{1-5} < 0.001$	26.25 ± 3.22 $p_{1-5} < 0.001$

Table 4. Indices of lipid peroxidation in blood serum and myocardium in rats with insulin resistance, obesity under conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency ($M \pm m$)

Groups of animals	DC, cu/ml		TBA-AP, nmol/ml	
	Blood serum	Myocardium	Blood serum	Myocardium
1	0.39 ± 0.08	1.32 ± 0.15	3.05 ± 0.71	3.45 ± 1.02
2	0.73 ± 0.13 $p_{1-2} < 0.05$	1.94 ± 0.11 $p_{1-2} < 0.01$	5.48 ± 0.16 $p_{1-2} < 0.01$	7.21 ± 1.11 $p_{1-2} < 0.05$
3	0.54 ± 0.03 $p_{1-3} < 0.05$	2.07 ± 0.31 $p_{1-3} < 0.05$	4.62 ± 0.18 $p_{1-3} < 0.05$	6.02 ± 0.63 $p_{1-3} < 0.05$
4	0.69 ± 0.11 $p_{1-4} < 0.05$	2.43 ± 0.19 $p_{1-4} < 0.001$	12.24 ± 2.63 $p_{1-4} < 0.01$	8.34 ± 0.92 $p_{1-4} < 0.01$
5	0.62 ± 0.07 $p_{1-5} < 0.05$	2.17 ± 0.22 $p_{1-5} < 0.01$	8.32 ± 1.55 $p_{1-5} < 0.01$	7.64 ± 1.41 $p_{1-5} < 0.05$

Table 5. Indicators of antioxidant status of blood serum in rats with insulin resistance, obesity under conditions of adequate iodine supply and iodine deficiency ($M \pm m$)

Groups of animals	Catalase, mg H_2O_2 ml	SOD, with mg hemoglobin	CP, cu	GP, μ mol mg protein	GR, nmol min mg protein
1	11.18 ± 1.69	38.25 ± 4.31	54.25 ± 8.65	0.21 ± 0.03	0.15 ± 0.02
2	3.42 ± 1.63 $p_{1-2} < 0.01$	24.70 ± 3.24 $p_{1-2} < 0.05$	32.16 ± 5.62 $p_{1-2} < 0.05$	0.32 ± 0.03 $p_{1-2} < 0.05$	0.25 ± 0.04 $p_{1-2} < 0.05$
3	4.21 ± 1.61 $p_{1-3} < 0.01$	25.44 ± 3.58 $p_{1-3} < 0.05$	30.82 ± 5.22 $p_{1-3} < 0.05$	0.12 ± 0.02 $p_{1-3} < 0.05$	0.09 ± 0.01 $p_{1-3} < 0.05$
4	6.12 ± 1.64 $p_{1-4} < 0.05$	22.11 ± 3.11 $p_{1-4} < 0.01$	19.90 ± 5.02 $p_{1-4} < 0.01$	0.41 ± 0.04 $p_{1-4} < 0.01$	0.31 ± 0.06 $p_{1-4} < 0.05$
5	6.76 ± 1.21 $p_{1-5} < 0.05$	23.24 ± 2.65 $p_{1-5} < 0.01$	18.67 ± 5.12 $p_{1-5} < 0.01$	0.10 ± 0.03 $p_{1-5} < 0.01$	0.07 ± 0.03 $p_{1-5} < 0.05$

In the blood serum and myocardium of animals of group 3, an increase in DC content at 38.5–74.5 % ($p_{1-3} < 0.05$) compared to the data in animals of the control group was found. More significant changes in lipid peroxidation indices were found in IR under the conditions of iodine deprivation (the content of DC and TBA-AP in the examined tissues has increased at 59.0 % — 2.7-fold, $p_{1-5} < 0.05$). The development of obesity has led to a decrease in the activity of the studied antioxidant enzymes at 33.5–62.3 % ($p_{1-3} < 0.05$) compared to the data in animals with the appropriate BMI. More pronounced changes in the antioxidant reserve were found in obesity under conditions of iodine deprivation (decrease in the activity of antioxidant enzymes at 39.2–65.6 % ($p_{1-5} < 0.05$) compared to similar data of the control group).

Discussion

As a result of the study, it was determined that fructose loading with adequate or limited iodine supply leads to the development of endothelial dysfunction, especially in combined endocrinopathy (IR in combination with hypothyroid dysfunction). It is known that ET-1 has a significant vasoconstrictive effect, pro-inflammatory and proliferative properties. ET-1 indirectly affects the main links of diabetic complications and dysfunction of the cardiovascular system, because endotheliocytes are the first targets that are damaged under the influence of hyperglycemia [20]. According to experimental and clinical studies, in the absence of functional B-type endothelin receptors, the level of insulin in blood serum decreases and glucose tolerance increases [21].

Activation of iNOS in IR, especially under conditions of iodine deprivation, may reflect the peculiarities of the immune response, the development of inflammation, and pathological processes (increase in glycosylation end products, activation of protein kinase, polyol, and hexamine pathways of glucose metabolism). Such mechanisms are accompanied by the development of oxidative stress, because the early trigger of endothelial dysfunction is an imbalance between the accumulation of the active oxygen forms and the bioavailability of NO. It is known that if the iNOS gene of diabetic rats is transferred into intact arteries, then NO-dependent vasodilation is damaged, which characterizes the development of endothelial dysfunction [22]. It is likely that the NO-synthase pathway of L-arginine metabolism is activated in experimental animals, which leads to an increase in the activity of iNOS in diabetes mellitus, which, under conditions of oxidative stress, can turn into compounds toxic to the body, in particular, peroxynitrite, dinitrogen trioxide, nitrates and nitrites [23].

In response to the intense development of oxidative stress when glucose tolerance is impaired, the antioxidant system reacts, because the toxic effect of products in cells is due to the fact that oxidized proteins and lipids are a source of free radicals that deplete the reserves of cellular antioxidants [24]. As a result of the analysis of the data obtained, multidirectional changes in antioxidant defense enzymes were determined in animals with IR. This reaction of enzymes against free radicals under the influence of oxidative stress is natural, because catalase and SOD belong to the first line of defense. Excessive intensity of nitroso-oxidative reactions

is associated not only with a decrease in the activity of the antioxidant system, but also with decompensation of carbohydrate metabolism [25]. Therefore, the detected antioxidant imbalance may indicate a greater probability of damage to myocardial tissue and blood vessels under conditions of IR.

Changes in the parameters of endothelial function in obese animals, found during the study, reflect a high risk of developing vascular disorders, because a significant increase in ET-1 can be a consequence of the inflammatory process, the progression of oxidative stress, excessive production of cytokines and stimulation of the generation of free radicals. Under the conditions of excessive body weight, adipose tissue and its adipokine are important for the development of endothelial dysfunction, because under such conditions, inflammatory processes are activated, which directly or indirectly depend on the substances it synthesizes [26, 27]. Thus, an increased amount of reactive oxygen species causes cell damage and death, and oxidative stress increases the permeability of the vascular endothelium and leads to the adhesion of leukocytes [28]. Activation of iNOS under conditions of exposure to obesity may be a consequence of excessive synthesis of NO in response to inflammation.

Simultaneously with the development of oxidative stress due to the activation of lipoperoxidation processes in animals with excessive body weight, inhibition of the activity of catalase, GP and GR was found against the background of SOD activation. Such dynamics is regarded as a reaction to the formation of a large number of free radicals, which correlates with an excessive increase in body weight.

Conclusions

High-carbohydrate and high-fat diets in animals predispose to the development of IR and obesity, which leads to the development of endothelial dysfunction and oxidative stress, which are potentiated under conditions of iodine deprivation and the development of hypothyroid dysfunction. Such processes can cause damage to blood vessels and myocardial tissues, and act as triggers for the development of cardiovascular pathology.

References

1. Kobrynska O.Ya., Didushko O.M. Current possibilities of influencing the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(8). 426–31. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1220.
2. Vardas P.E., Asselbergs F.W., van Smeden M., Friedman P. The year in cardiovascular medicine 2021: digital health and innovation. *Eur. Heart J.* 2022. 43(4). 271–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehab874.
3. Aksenov E.V. Endothelial Dysfunction and Ways of its Prevention during Percutaneous Coronary Interventions by Recanalization of Coronary Arteries. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2019. 4(5). 102–8. doi: 10.26693/jmbs04.05.102 (in Ukrainian).
4. Sirenko Yu.M. The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine. *Medicine of Ukraine*. 2022. 2(258). 11–4. doi: 10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084 (in Ukrainian).
5. Cosentino F., Bhatt D.L., Marx N., Verma S. The year in cardiovascular medicine 2021: diabetes and metabolic disorders. *Eur. Heart J.* 2022. 43(4). 263–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehab876.

6. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
7. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C. et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
8. Eades C.E., France E.F., Evans J.M. Prevalence of impaired glucose regulation in Europe: a meta-analysis. *Eur. J. Public Health*. 2016 Aug. 26(4). 699-706. doi: 10.1093/eurpub/ckw085.
9. Lin X., Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 Sep 6. 12. 706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
10. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar. 92. 6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
11. Dinets A.V., Gorobeiko M.B., Zdorna V.V., Hoperia V.H., Lovin A.V. An integrated approach for obesity management: the effectiveness of glucagon-like peptide 1 agonist and life-style interventions for obesity management. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(3). 12-9. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1161 (in Ukrainian).
12. Di Daniele N., Tesauro M., Mascali A., Rovella V., Scuteri A. Lower Heart Rate Variability Is Associated with Lower Pulse Pressure Amplification: Role of Obesity. *Pulse (Basel)*. 2018. 5(1-4). 99-105. doi: 10.1159/000479701.
13. Kamyshna I.I., Pavlovych L.B., Maslyanko V.A., Chornenka Zh.A. Epidemiological assessment of dynamics of the prevalence and incidence of the thyroid gland diseases in Ukraine and Chernivtsi region. *Clinical and Experimental Pathology*. 2021. 20(3). 75-81. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.11.
14. Liu R., Li L., Shao C., Cai H., Wang Z. The Impact of Diabetes on Vascular Disease: Progress from the Perspective of Epidemics and Treatments. *J. Diabetes Res*. 2022. 2022. 1531289. doi: 10.1155/2022/1531289.
15. Turchina S.I., Shushlyapina E.V., Kosovtsova A.V., Shlyakhova N.V. Thyroid Dysfunction and Childhood Obesity (literature review and own research). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2020. 2(106). 56-62. doi: 10.15574/SP.2020.106.56.
16. Gallo G., Volpe M., Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022 Jan 20. 8. 798958. doi: 10.3389/fmed.2021.798958.
17. Poredos P., Poredos A.V., Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021 Aug. 72(7). 604-615. doi: 10.1177/0003319720987752.
18. Kröller-Schön S., Daiber A., Steven S., Oelze M., Frenis K., Kalinovic S. et al. Crucial role for Nox2 and sleep deprivation in air-craft noise-induced vascular and cerebral oxidative stress, inflammation, and gene regulation. *Eur. Heart J.* 2018. 39(38). 3528-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehy333.
19. Todoriv T.V., Bagrii M.M., Voronych-Semchenko N.M. State of endothelial function, lipid spectrum and features of coronary vessels structure of rats with obesity and insulin resistance under iodine deficiency conditions. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2021. 67(6). 21-31. doi: 10.15407/fz67.06.021.
20. Malevych N.M., Yaroshenko T.Ya. Impact of acute hypoxic hypoxia on the oxidative and non-oxidative phases of l-arginine metabolism in myocardium and aorta of rats in age aspect. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021. 23(2). 41-47. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12237.
21. Maguire J.J., Davenport A.P. Endothelin receptors and their antagonists. *Semin. Nephrol.* 2015 Mar. 35(2). 125-36. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.02.002.
22. Asanov E.O., Gavalko A.V., Duzhak G.V., Naskalova S.S., Antonyuk-Shcheglova I.A., Shatilo V.B. Microcirculation and vasomotor function of the endothelium in elderly people with impaired glucose tolerance. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2022. 68(4). 28-32. doi: 10.15407/fz68.04.028 (in Ukrainian).
23. Ouerd S., Idris-Khodja N., Trindade M., Ferreira N.S., Berillo O., Coelho S.C. et al. Endothelium-restricted endothelin-1 overexpression in type 1 diabetes worsens atherosclerosis and immune cell infiltration via NOX1. *Cardiovasc. Res.* 2021. 117(4). 1144-53. doi: 10.1093/cvr/cvaa168.
24. Zhou S.S., Jin J.P., Wang J.Q., Zhang Z.G., Freedman J.H., Zheng Y. et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018. 39(7). 1073-84. doi: 10.1038/aps.2018.30.
25. Danylovych Yu.V., Danylovych H.V., Kosterin S.O. Possible importance of adenylate cyclase signaling pathway in the synthesis of nitric oxide by myometrium mitochondria. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2022. 68(4). 33-9. doi: 10.15407/fz68.04.033 (in Ukrainian).
26. Bilovol O.M., Kniazkova I.I., Bohun M.V., Kuzminova N.V., Osovska N.Y. Treatment of heart failure in patients with diabetes mellitus. *World of Medicine and Biology*. 2020. 1(71). 18-22. doi: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-18-22.
27. Voloshchuk O.M., Kopylchuk H.P. Intensity of free radical processes in rat skeletal muscles under the conditions of different dietary supply with nutrients. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2022. 68(4). 48-56. doi: 10.15407/fz68.04.048 (in Ukrainian).
28. Sorokman T.V., Popeliuk N.O. Obesity in children: criteria for predicting the development of hypertension. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(2). 66-72. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201299 (in Ukrainian).

Received 08.12.2022

Revised 07.02.2023

Accepted 01.03.2023 ■

Information about authors

Tetiana Todoriv, PhD, Assistant of the Department of Physiology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: taniastrokosh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9188-8372>

Natalia Voronych-Semchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Physiology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nvoronych@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9872-6640>

Oksana Didushko, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Endocrinology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: did-oksana@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7140-1595>

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

Information about funding. The study did not receive funding.

Authors' contribution. Todoriv T.V. — research performance, data collection, data analysis and interpretation, writing an article; Voronych-Semchenko N.M. — concept and design of a study, advisory assistance at all stages of research and article writing; Didushko O.M. — data analysis and methodological support.

Тодорів Т.В., Воронич-Семченко Н.М., Дідушко О.М.

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

Зміни ендотеліальної функції та оксидантного статусу при інсулінорезистентності й ожирінні за умов йодного дефіциту

Резюме. Актуальність. Актуальність теми зумовлена значною поширеністю серцево-судинних захворювань та підвищенням витрат на медичне обслуговування, високим ризиком інвалідності, що характеризує медико-соціальну складову проблеми. Патологічні зміни можуть бути не тільки проявом кардіоваскулярної системи, а й розвиватися внаслідок інших захворювань, зокрема цукрового діабету, ожиріння та тиреоїдної патології. Одним із головних механізмів інвалідизації та смертності є макросудинні ускладнення, що можуть виникати за умов ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу. **Мета дослідження:** вивчити особливості змін показників ендотеліальної системи та оксидантного статусу у тварин із інсулінорезистентністю й ожирінням при належному забезпеченні йодом та йодному дефіциті. **Матеріали та методи.** Дослідження проведені на 75 статевозрілих щурах, які отримували високовуглеводну, високожирову дієту за умов належного та обмеженого забезпечення йодом, із подальшим аналізом маркерів вуглеводного обміну, тиреоїдного статусу, показників ендотеліальної функції, перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту. **Результати.** Розвиток інсулінорезистентності та ожиріння при навантаженні ді-

єти фруктозою та жирами супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції: у сироватці крові збільшується рівень ендотеліну-1 та активується індукбельна NO-синтаза (іNO-синтаза), у міокарді зростає активність іNO-синтази порівняно з даними тварин, у яких харчовий раціон стандартний. Розвиток оксидативного стресу в дослідних тварин характеризує зростання вмісту дієнових кон'югат і реактивних сполук тіобарбітурової кислоти в сироватці крові та міокарді на тлі пригнічення антиоксидантних ферментів сироватки крові (каталаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмін, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза). Ступінь ендотеліальної дисфункції та інтенсивність ліпопероксидації зростають при гіпотиреоїдній дисфункції на тлі йодного дефіциту. **Висновки.** Метаболічні порушення за умов інсулінорезистентності й ожиріння характеризуються розвитком ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу, що є предикторами виникнення кардіоваскулярних ризиків. Їх інтенсивність залежить від вуглеводного та тиреоїдного гомеостазу.

Ключові слова: серцево-судинна система; інсулінорезистентність; ожиріння; тиреоїдний гомеостаз; ендотеліальна дисфункція; про-/антиоксидантна система

Peculiarities of ionoregulatory renal function of rats in the dynamics of experimental diabetes mellitus development

Abstract. Background. The purpose of the research was to study the peculiarities of ionoregulatory renal function in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes mellitus. **Materials and methods.** The experiments were carried out on 63 white non-linear mature male rats, 53 with experimental diabetes mellitus of varying duration induced by intraperitoneal administration of alloxan in a dose of 160 mg/kg of body weight, and 10 intact rats (control group). Ten, 20, 25, 30, 40 and 45 days after administration of the diabetogenic substance, the animals were withdrawn from the experiment. Ionoregulatory function of the kidneys was studied by means of the clearance method under condition of water induced 2-hour diuresis to determine the clearance of endogenous creatinine, glomerular filtration rate, sodium and potassium content in the urine and blood plasma. It was followed by calculation of the electrolyte excretion, intensity of their filtration, absolute and relative reabsorption, their proximal and distal tubular transport (including standardized by glomerular filtrate volume). **Results.** The ionoregulatory function of the kidneys in rats with alloxan-induced experimental diabetes is characterized by the intensification of natriuresis and kaliuresis at all stages of the experiment. An increase in the urinary sodium loss in the early stages of alloxan-induced experimental diabetes is primarily stipulated by glomerular hyperfiltration, followed by an enhancement of filtration sodium load to the nephron. The loss of proportionality between the filtered amount of sodium and its proximal reabsorption causes a decrease in the total reabsorption potential of the tubular segment of the nephron in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes. It is reflected primarily on the proximal tubules, and subsequently induces a functional weakening of the tubule-tubular connection and relative dysfunction of the distal segment of the nephron with subsequent inhibition of aldosterone-dependent regulatory mechanisms. **Conclusions.** The kaliuric reaction of the diabetic kidney may serve as one of the signs of decompensation of the renal blood flow autoregulation by tubuloglomerular feedback, which is an initiating factor for the dysfunction of the tubular apparatus of diabetic kidney.

Keywords: experimental diabetes mellitus; alloxan; ionoregulatory renal function

Introduction

Angiopathic complication of diabetes mellitus, diabetic kidney disease, is accompanied by damage of renal vessels in all parts of the nephron from glomerular capillaries and tubules to arterioles and arteries of all calibers. Therefore, it causes severe functional disorders including tubulopathies with the disturbance of reabsorption and osmoregulation processes, electrolyte disorders, and require a detailed study in the dynamics of diabetic nephropathy progression [1].

These are disorders of the tubular transport of electrolytes affecting the processes of redistribution of tissue fluid, osmoregulation additionally leads to the changes in local hemodynamics in the kidneys, deterioration of nephron function

and, subsequently, to structural changes in the kidney tissue, development of tubulointerstitial disorders and progressive impairment of kidney function [2, 3].

Therefore, **the purpose** of the research was to study the peculiarities of ionoregulatory renal function in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes mellitus (EDM).

Materials and methods

The experiments were carried out on 63 white non-linear mature male rats, 0.18–0.20 kg, kept under identical standard vivarium conditions. EDM was simulated by the intraperitoneal administration of alloxan monohydrate to 53 animals in diabetogenic dose of 160 mg/kg after the pre-

ceding 12-hour deprivation of food with preserved access to water ad libitum. Ten (group 1), 20 (group 2), 25 (group 3), 30 (group 4), 40 (group 5) and 45 days (group 6) after administration of the diabetogenic substance, the animals with EDM and 10 (intact) rats of the control group were withdrawn from the experiment. All the animals were loaded with water in the volume of 5 % of body weight, urine was collected for 2 hours, euthanasia was performed by decapitation under light ether anesthesia. The level of glucose in the blood samples, collected at the moment of animals' decapitation, was determined considering only those with persistent hyperglycemia, exceeding 7.0 mmol/L.

Further analysis of urine samples, as well as blood plasma, enabled the assessment of the function of vascular-glomerular apparatus, proximal and distal tubular portions of the nephron by clearance method [4, 5]. Plasma and urine concentrations of sodium and potassium were detected by flame photometry with following calculation (considering water-induced 2-hour diuresis, clearance of endogenous creatinine and glomerular filtration rate) of excretory electrolytes fractions, intensity of their filtration, absolute and relative reabsorption, their proximal and distal tubular transport (including standardized by glomerular filtrate (GF) volume) [4, 5].

The data obtained were statistically processed with determination of the mean value and standard errors. The non-parametric Mann-Whitney rank test, provided by the software Statistica for Windows, v. 8.0 was used to assess the probability of difference between the studied groups [6].

The research was carried out in compliance with the provisions of the EU Directive No. 609 (1986) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 09/23/2009 "On measures to further improve organizational norms for work with the use of experimental animals".

Results

Analysis of the parameters of the ionoregulatory renal function in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes demonstrated the intensification of natriuresis already at the early stages of EDM (Table 1). On the 11th day of the experiment, the maximal urine loss of sodium was observed for the entire duration of the experiment. The urinary concentration of sodium ions in animals of this group exceeded the control index by 5.9 times, sodium excretion increased by 6.5 times, including standardized by GF (by 4.7 times), and the clearance of sodium ions in 11-day EDM 7-fold increased as compared with the control level. A significant increase in the filtration load of the nephron with sodium ions in the 11-day EDM group (by 1.3 times as compared with the control) caused an intensification of the absolute tubular transport of the electrolyte mainly in the initial segments of the nephrons. The proximal sodium transport in alloxan-diabetic rats 1.4 times increased in comparison with the control accompanied by practically unchanged distal transport of the cation. At the same time, a more detailed analysis of the transtubular transport of sodium ions in different sections of the renal tubules showed that scaled to the unit of the working nephron, its proximal reabsorption exceeded the control index by only 4.6 %, and standardized distal sodium reabsorption 27.8 % decreased as compared

with the control level. A significant decline of relative sodium reabsorption in rats with 11-day EDM caused a reduction (by 6.1 %) of plasma sodium content and was accompanied by an almost 6-fold elevation of the sodium concentration index.

Meanwhile, a kaliuric reaction developed in rats with 11-day EDM as well: urine concentration of potassium ions and its excretion increased significantly, 2.3 and 2.6 times exceeding those of the control animals. The ratio coefficient of sodium and potassium urine concentrations was found to be 2.5 times higher than that of the control level.

Sodium urinary loss on the 21st day of the experiment, despite a significant limitation in comparison with the level of natriuresis at the earlier stages of alloxan-induced diabetes, nevertheless, exceeded the control values. Sodium excretion including that standardized by the volume of GF, by the 21st day of the experiment decreased by 4.8 and 3 times, respectively, accompanied by a significant reduction of sodium urine level (by 2.2 times). However, the latter was found to be 2.7 times higher than that of the control level, and sodium excretion — absolute and standardized one — was 1.3 and 1.5 times higher, respectively.

Apparently, the mentioned sodium loss wasn't caused by filtration overload of nephrons, which was reliably reduced (by 1.5 times) practically approaching to the control level with a corresponding decline of the absolute sodium tubular transport due to the proximal segment as well as due to distal tubular transport. On the 21st day of the experiment the proximal sodium reabsorption 1.5 times decreased coinciding with the level of control animals, and the distal transport of the cation was significantly reduced as compared with corresponding index of rats with 11-day alloxan diabetes as well as control level — 2.2 times. Regardless the fact that the relative sodium reabsorption increased significantly (by 0.13 %) to the control values from the 11th to the 21st day of the experiment, proximal and especially distal sodium reabsorption, standardized to the unit of the working nephron, reduced not only in comparison with the indices of the 11-day EDM (by 4.9 and 33.9 %, respectively) but with the control values (by 9.2 and 52.2 %, respectively) as well. Meanwhile, sodium clearance 4.5 times decreased, remaining 55.6 % higher than the control index. Due to the mentioned filtration-transport disorders, the concentration of sodium ions in the blood continued decreasing to the critical limit (by 6.5 % compared to the rate of rats with 11-day diabetes and by 12.2 % compared to the control level). It resulted in the decline of concentration sodium index by 2.1 times from the 11th to the 21st day of the experiment that remained almost three (2.8) times higher than the corresponding parameter of the control group.

The concentration of potassium ions in the urine of rats with 21-day EDM practically did not change from the 11th day of the experiment, while its excretion was found to be twice decreased, exceeding the control by only 22.4 %. This, in turn, almost brought the concentration coefficient of urine sodium and potassium ions to the level controls.

The ionoregulatory function of the kidneys of rats with 26-day diabetes was characterized by a sharp decline of the sodium urine excretion. The absolute sodium urine excretion on the 26th day of the experiment 1.3 times decreased as compared to that index on the 21st day of diabetes, practically reaching the control level. At the same time, cation excre-

tion standardized by GF volume reached the lowest level for the entire period of the experiment on the 26th day after the administration of diabetogenic substance, decreasing almost six-fold in comparison to the index of 21-day diabetes and by 3.8 times compared to the controls. The lowest sodium urine concentration in rats with 26-day alloxan-induced diabetes (6.4 times less than the corresponding index at the early stages of EDM) balanced the concentration index of sodium ions, bringing it closer to the control values. However, it did not lead to normalization of the content of sodium ions in the blood plasma, which, although slightly increased against the level of 21-day diabetes (by 6.6 %), but remained 11.4 % lower than the corresponding parameter of rats in the control group.

It was noteworthy that sodium filtration charge exceeded the control index by four times on the 26th day of the experiment, increasing by 4.7 times from the 21st day of alloxan diabetes with a corresponding enhancement of the absolute sodium tubular transport. The intensification of sodium tubular transport was mainly related to its proximal reabsorption, which exceeded the control values by 4.4 times, raising by 4.8 times from the 21st day of the experiment. Moreover, the standardization of proximal tubular reabsorption by the volume of GF also demonstrated a similar tendency: its increase by 8.7 % from the 21st to the 26th day after diabetes induction brought the mentioned index closer to the control level differing only by 6.6 % from the last one. At the same time, a significant intensification of sodium distal transport in the 26-day EDM (by 2.4 times as compared to the level the previous period of the experiment), calculated per unit of functioning nephron, revealed an opposite trend. A significant reduction of this parameter (by 1.7 times as compared to the level of rats with 21-day diabetes and by 3.9 times as compared to the control level) was registered. The level sodium relative reabsorption on the 26th day after alloxan administration turned out to be the highest for the entire period of the experiment, and sodium clearance, although slightly lowering concerning that index of 21-day alloxan-induced diabetes (by 26.7 %), remained, however, 22.2 % higher than the control parameter.

A sharp reduction of kaliuresis on the 26th day after the induction of EDM (the concentration of potassium ions in the urine of rats decreased by 28.8 % from the 21st day of the experiment, exceeding the corresponding index of the control group by 89.7 %) was accompanied by a significant elevation of potassium excretion (by 1.8 times in comparison to that in rats with 21-day diabetes and by 2.2 times as compared to the control value). It resulted in the 2.3-fold decline of the ratio coefficient of urine concentrations of sodium and potassium concerning that on 21st day of the experiment and twice-fold — against the control value.

Analysis of monovalent cations transport in different segments of renal tubules on the 31st and 41st days of alloxan-induced diabetes revealed, mostly, unidirectional changes. Both 31- and 41-day diabetes were associated with the significant intensification of absolute and standardized sodium excretion in comparison with the corresponding values on the 26th day of the experiment (by 3.1 and 2.5 times as for the absolute excretion and by 2.9 and 3.1 times as for the standardized sodium excretion). It exceeded the level

of electrolyte excretion in control rats by 3.3 and 2.7 times, respectively. However, remaining 24.6 and 19.7 % less than the level of control as for the standardized by the volume of GF sodium excretion. Meanwhile, the urinary sodium concentration increased markedly — by 4.1 times on the 31st day of the experiment and by 3.7 times in its 41-day duration. Moreover, the plasma content of sodium ions also increased significantly (by 33.3 % in the 31-day diabetes and by 8.8 % on the 41st day of the experiment), improving the concentration index of the cation by 3.0 and 3.3 times, respectively.

Mentioned changes developed against the background of an increase in the filtration charge and absolute sodium transport, which on the 31st day of EDM turned out to be the highest throughout the entire experiment (5.3 times higher than the index of control animals), 3.7-fold exceeding the control parameter on the 41st day of diabetes. Meantime, despite a significant elevation of relative sodium reabsorption in rats with 31-day diabetes, which developed due to a significant intensification of its proximal and distal tubular transport (5.6- and 1.2-fold more than the control parameters, respectively), sodium clearance raised twice, exceeding the control index by 2.8 times. A more detailed analysis of the tubular sodium transport revealed a 34.0% increase of the standardized equivalent of its proximal reabsorption, exceeding the control parameter by 25.2 % with an almost unchanged level of distal sodium transport, which, nevertheless, remained 4.3 times less than that of controls when scaled to the unit of the working nephron.

Mentioned changes in transtubular sodium transport, although expressed to a lesser extent, persisted until the 41st day of the experiment: its proximal reabsorption only by 3.9 times exceeded the control index, decreasing by 30.0 % from the 31st day of the experiment and practically not differing from control level when standardized by the volume of GF. Distal sodium transport in rats with 41-day EDM was 24.5 % higher than the control level, although reducing by 27.5 % versus the rate of 31-day diabetes. However, standardized by the volume of GF, its equivalent showed a tendency to decline after the 31st day of the experiment (by 14.3 %) and was the lowest during the entire study period (5 times lower than the index of control rats). At the same time, sodium clearance did not differ from the corresponding parameter of rats with 31-day EDM and exceeded the control index by 2.9 times.

The concentration of potassium ions in urine on the 31st and 41st days of the experiment continued to decrease versus the level of 26-day diabetes (by 26.5 and 6.7 %, respectively). It was significantly higher than that of the control level (by 20.5 and 76.9 %, correspondingly), accompanied by a reduction of potassium excretion after the 26th day of the experiment (by 2.1 and 1.6 times until the 31st and 41st days of diabetes, respectively) practically to the control level. At the same time, the ratio coefficient of urine concentrations of sodium and potassium significantly increased in both 31- and 41-day alloxan diabetes (was 3.2 and 2.2 times higher than the control level, correspondingly).

Changes in the tubular transport of sodium and potassium ions on the 46th day of alloxan-induced EDM significantly differed in features and severity from ionoregulatory renal function disturbances in the earlier periods of the experiment.

Table 1. Characteristics of tubular transport of sodium and potassium ions in rats with experimental diabetes under conditions of induced water diuresis ($X \pm Sx$)

Indices	Controls, n = 10	Groups, number of animals					
		11-day EDM (group 1), n = 10	21-day EDM (group 2), n = 9	26-day EDM (group 3), n = 8	31-day EDM (group 4), n = 10	41-day EDM (group 5), n = 8	46-day EDM (group 6), n = 8
1	2	3	4	5	6	7	8
Urine concentration of sodium ions, mmol/L	0.71 ± 0.05	4.19 ± 0.16 $p < 0.001$	1.94 ± 0.27 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$	0.65 ± 0.07 $p > 0.4$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	2.67 ± 0.21 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.001$	2.42 ± 0.56 $p < 0.001$ $p_1 < 0.01$ $p_2 > 0.7$ $p_3 < 0.001$ $p_4 > 0.1$	1.14 ± 0.27 $p > 0.2$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 > 0.1$ $p_4 < 0.01$ $p_5 < 0.05$
Excretion of sodium ions, μmol per 2 hours	2.32 ± 0.21	14.98 ± 1.12 $p < 0.001$	3.12 ± 0.53 $p > 0.1$ $p_1 < 0.001$	2.49 ± 0.30 $p > 0.8$ $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.4$	7.75 ± 1.16 $p < 0.001$ $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.001$ $p_3 < 0.001$	6.25 ± 1.37 $p < 0.01$ $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.01$ $p_4 > 0.1$	4.05 ± 0.93 $p > 0.1$ $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.5$ $p_3 > 0.1$ $p_4 < 0.05$ $p_5 > 0.1$
Standardized excretion of sodium ions, $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ of GF	0.61 ± 0.06	2.86 ± 0.33 $p < 0.001$	0.94 ± 0.21 $p > 0.2$ $p_1 < 0.001$	0.16 ± 0.03 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	0.46 ± 0.06 $p < 0.05$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.001$	0.49 ± 0.16 $p < 0.05$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.05$ $p_4 > 0.4$	0.33 ± 0.07 $p < 0.01$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.05$ $p_4 > 0.1$ $p_5 > 0.4$
Plasma concentration of sodium ions, mmol/L	127.75 ± 1.51	120.00 ± 2.17 $p < 0.05$	112.22 ± 3.02 $p < 0.001$ $p_1 > 0.07$	113.13 ± 1.40 $p < 0.001$ $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.7$	150.75 ± 4.05 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 < 0.001$	123.13 ± 4.45 $p > 0.1$ $p_1 > 0.6$ $p_2 > 0.08$ $p_3 < 0.05$ $p_4 < 0.01$	112.81 ± 2.03 $p < 0.001$ $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.9$ $p_3 > 0.9$ $p_4 < 0.001$ $p_5 < 0.05$
Concentration index of sodium ions, units	0.0060 ± 0.0004	0.035 ± 0.002 $p < 0.001$	0.017 ± 0.002 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$	0.006 ± 0.001 $p > 0.7$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	0.018 ± 0.001 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.5$ $p_3 < 0.001$	0.020 ± 0.005 $p < 0.001$ $p_1 < 0.01$ $p_2 = 1.0$ $p_3 < 0.01$ $p_4 > 0.9$	0.010 ± 0.002 $p = 0.05$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 > 0.1$ $p_4 < 0.05$ $p_5 < 0.05$
Filtration fraction of sodium ions, $\mu\text{mol}/\text{min}$	49.73 ± 3.80	67.09 ± 5.16 $p < 0.05$	45.33 ± 7.77 $p > 0.7$ $p_1 > 0.06$	206.06 ± 30.63 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	262.61 ± 19.57 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.2$	183.94 ± 15.66 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.5$ $p_4 < 0.01$	136.16 ± 13.00 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.09$ $p_4 < 0.01$ $p_5 < 0.05$
Absolute tubular transport of sodium ions, $\mu\text{mol}/\text{min}$	49.72 ± 3.80	66.96 ± 5.17 $p < 0.05$	45.30 ± 7.77 $p > 0.7$ $p_1 > 0.06$	206.04 ± 30.63 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	262.55 ± 19.56 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.2$	183.89 ± 15.67 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.5$ $p_4 < 0.01$	131.13 ± 12.99 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.09$ $p_4 < 0.01$ $p_5 < 0.05$
Relative reabsorption of sodium ions, %	99.960 ± 0.004	99.80 ± 0.03 $p < 0.001$	99.93 ± 0.01 $p > 0.1$ $p_1 < 0.01$	99.990 ± 0.002 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$	99.980 ± 0.003 $p < 0.01$ $p_1 < 0.001$ $p_2 = 0.001$ $p_3 < 0.05$	99.97 ± 0.01 $p > 0.09$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.05$ $p_4 = 1.0$	99.98 ± 0.01 $p < 0.05$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.05$ $p_4 > 0.7$ $p_5 > 0.8$

The end of the Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Clearance of sodium ions, ml per 2 hours	0.018 ± 0.002	0.126 ± 0.012 p < 0.001	0.028 ± 0.004 p > 0.08 p ₁ < 0.001	0.022 ± 0.003 p > 0.3 p ₁ < 0.001 p ₂ > 0.5	0.051 ± 0.007 p < 0.001 p ₁ < 0.01 p ₂ < 0.01 p ₃ < 0.001	0.052 ± 0.012 p < 0.01 p ₁ < 0.01 p ₂ > 0.08 p ₃ < 0.05 p ₄ = 1.0	0.036 ± 0.009 p < 0.05 p ₁ < 0.001 p ₂ > 0.7 p ₃ > 0.2 p ₄ > 0.06 p ₅ > 0.3
Proximal reabsorption of sodium ions, mmol per 2 hours	5.55 ± 0.45	7.63 ± 0.63 p < 0.05	5.25 ± 0.91 p > 0.8 p ₁ > 0.07	24.30 ± 3.67 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.001	31.08 ± 2.32 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.001 p ₃ > 0.2	21.76 ± 1.88 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.001 p ₃ > 0.5 p ₄ < 0.01	15.93 ± 1.56 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.001 p ₃ > 0.09 p ₄ = 0.001 p ₅ < 0.05
Distal transport of sodium ions, μmol per 2 hours	412.10 ± 14.58	410.02 ± 12.76 p > 0.7	189.01 ± 32.30 p < 0.001 p ₁ < 0.001	428.97 ± 21.20 p > 0.4 p ₁ > 0.4 p ₂ < 0.001	428.81 ± 43.18 p > 0.4 p ₁ > 0.3 p ₂ < 0.001 p ₃ > 0.5	311.02 ± 14.23 p < 0.01 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.05 p ₃ < 0.01 p ₄ < 0.05	403.25 ± 35.20 p > 0.7 p ₁ > 0.7 p ₂ < 0.01 p ₃ > 0.5 p ₄ > 0.8 p ₅ < 0.05
Standardized proximal reabsorption of sodium ions, μmol/100 ml of GF	11.87 ± 0.18	11.33 ± 0.23 p > 0.1	10.78 ± 0.29 p < 0.05 p ₁ > 0.2	11.09 ± 0.15 p < 0.01 p ₁ > 0.3 p ₂ > 0.5	14.86 ± 0.39 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.001 p ₃ < 0.001	12.13 ± 0.43 p > 0.7 p ₁ > 0.1 p ₂ < 0.05 p ₃ < 0.05 p ₄ < 0.01	10.99 ± 0.22 p < 0.01 p ₁ > 0.2 p ₂ > 0.6 p ₃ > 0.8 p ₄ < 0.001 p ₅ < 0.05
Standardized distal transport of sodium ions, μmol/100 ml of GF	0.90 ± 0.04	0.65 ± 0.05 p < 0.01	0.43 ± 0.06 p < 0.001 p ₁ < 0.05	0.23 ± 0.03 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.05	0.21 ± 0.02 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.01 p ₃ > 0.7	0.18 ± 0.02 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.01 p ₃ > 0.2 p ₄ > 0.4	0.29 ± 0.03 p < 0.001 p ₁ < 0.001 p ₂ > 0.06 p ₃ > 0.1 p ₄ > 0.05 p ₅ < 0.05
Urine concentration of potassium ions, mmol/L	10.25 ± 0.42	23.75 ± 0.55 p < 0.001	23.94 ± 0.47 p < 0.001 p ₁ > 0.6	19.44 ± 1.32 p < 0.001 p ₁ < 0.01 p ₂ < 0.01	12.35 ± 1.21 p > 0.1 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.001 p ₃ < 0.01	18.13 ± 2.06 p < 0.001 p ₁ > 0.06 p ₂ > 0.07 p ₃ > 0.3 p ₄ < 0.05	11.81 ± 1.85 p > 0.6 p ₁ < 0.01 p ₂ < 0.01 p ₃ < 0.01 p ₄ > 0.5 p ₅ < 0.05
Excretion of potassium ions, μmol per 2 hours	33.03 ± 1.15	84.39 ± 3.81 p < 0.001	40.43 ± 6.55 p > 0.5 p ₁ < 0.001	73.91 ± 6.14 p < 0.001 p ₁ > 0.1 p ₂ < 0.01	34.90 ± 3.57 p > 0.9 p ₁ < 0.001 p ₂ > 0.8 p ₃ < 0.001	47.14 ± 5.95 p > 0.07 p ₁ = 0.001 p ₂ > 0.3 p ₃ < 0.05 p ₄ > 0.1	40.39 ± 4.47 p > 0.4 p ₁ < 0.001 p ₂ > 0.7 p ₃ < 0.01 p ₄ > 0.3 p ₅ > 0.4
Ratio coefficient of urine concentrations of sodium and potassium, units	0.071 ± 0.007	0.177 ± 0.009 p < 0.001	0.081 ± 0.011 p > 0.6 p ₁ < 0.001	0.036 ± 0.006 p < 0.01 p ₁ < 0.001 p ₂ < 0.01	0.227 ± 0.023 p < 0.001 p ₁ > 0.08 p ₂ < 0.001 p ₃ < 0.001	0.154 ± 0.049 p < 0.05 p ₁ < 0.05 p ₂ > 0.1 p ₃ < 0.01 p ₄ < 0.05	0.113 ± 0.029 p > 0.2 p ₁ > 0.07 p ₂ > 0.5 p ₃ < 0.05 p ₄ < 0.05 p ₅ > 0.4

Notes: intergroup differences were assessed using the non-parametric Mann-Whitney test; probability of discrepancy of indices compared: p — to the control group; p₁ — to the group 1; p₂ — to the group 2; p₃ — to the group 3; p₄ — to the group 4; p₅ — to the group 5.

Despite the limitation of sodium urine loss, which was found to be markedly reduced as compared to the level of 41-day alloxan diabetes and, at the same time, still slightly exceeding the control level the intensity of natremia continued to decrease after the 41st day of alloxan-induced EDM

(by 8.4 %). It remained 11.7 % less than control level, and sodium concentration index, although twice-reduced versus that index at the previous stage of alloxan-induced diabetes, still remained 66.7 % higher than that of the controls. Both absolute and standardized sodium excretion continued to

reduce in the dynamics of alloxan diabetes, remaining 74.6 and 45.9 % higher than the values of animals of the control group, respectively.

Filtration sodium fraction, as well as its absolute tubular transport, on the 46th day of EDM significantly differed from those values of animals with 41-day diabetes (decreased by 26.0 and 28.7 %, respectively), exceeding the control level by 2.7 and 2.6 times. However, in the absence of reliable changes in the relative sodium reabsorption after the 41st day of the experiment, its more detailed analysis revealed further limitation of the proximal sodium reabsorption, including that standardized by volume of GF (by 26.8 and 9.4 %, correspondingly). At the same time, the distal sodium transport in the 46-day EDM was found to be enhanced in absolute rates as well as standardized values as compared to its intensity on the 41st day of the experiment (by 29.7 and 61.1 %, respectively), however, not reaching the level of control animals. The level of sodium clearance while decreasing concerning that in 41-day diabetes, remained 2.1 times higher than the corresponding index of control animals. Urinary potassium excretion, its urine content and ratio coefficient of urine concentrations of sodium and potassium on the 46th day after induction of alloxan EDM continued to decrease versus the level of 41-day diabetes, approaching the control values.

Discussion

The revealed increase of sodium urine excretion in EDM of different duration results from both the hemodynamic-hyperperfusion nature of urination as well as local compensatory-adaptive mechanisms of autoregulation of renal activity. Thus, the intensification of urination and hyperfiltration, noted above for the 11th day of the experiment [7, 8], cause an augmentation of the filtration sodium load of the nephron with sodium ions, during which the charge on tubulocytes raises significantly due to the necessity of an enhanced reabsorption of the components of an excessive volume of ultrafiltrate [9, 10].

Overloading of the reabsorption transport systems in the proximal tubules, expected to reabsorb from 2/3 to 3/4 of filtrated fluid and equal amount of sodium [3], probably causes the total cation loss found in the early period of EDM. Scaled to the unit of the working nephron, the standardized sodium excretion in the 11- and 21-day EDM also maximally exceeds the control values, testifying to the structural integrity of the proximal tubules.

Weakening of the glomerular-tubular balance causes the flow of large volumes of hypernatremic intratubular fluid from the proximal tubules to the loop of Henle and distal segments of the nephron that is consequently expected to result in the augmentation of distal sodium reabsorption by tubular-tubular feedback mechanism. However, against the background of significant enhancement of sodium reabsorption in both proximal and distal tubules, scaled to the unit of the functioning nephron, it is found to be reduced, mainly in the distal segments. Therefore, under conditions of overload by the filtrate, despite the very strong reabsorption capabilities of the tubules for sodium ions, the proximal sodium reabsorption by a single nephron is limited. In its turn, it causes the maximal tension of the tubular-tubular connection and the relative inability of the distal tubules

to provide the retention of those sodium ions that avoided proximal tubular reabsorption. As a result, hyponatremia develops. With preserved autoregulation of water-electrolyte homeostasis, the development of hyponatremia should cause sodium retention and, accordingly, reduce its excretion with urine [3]. Hyponatremia, detected on the 46th day of EDM, is accompanied, conversely, by an elevation of the urinary sodium concentration, which creates the impression of suppression of aldosterone-dependent regulatory mechanisms. An augmentation of kaliuria under these conditions can serve as a sign of decompensation of autoregulation of renal blood flow by tubuloglomerular feedback, contributing to the further progression of renal dysfunctions against the background of diabetes.

Conclusions

Ionoregulatory function of the kidneys in rats with alloxan-induced experimental diabetes is characterized by the intensification of natriuresis and kaliuresis at all stages of the experiment. The increase in urinary sodium loss in the early stages of alloxan-induced experimental diabetes is primarily stipulated by glomerular hyperfiltration, followed by an enhancement of filtration sodium load to the nephron. The loss of proportionality between the filtered amount of sodium and its proximal reabsorption causes a decrease in the total reabsorption potential of the tubular segment of the nephron in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes. It is reflected primarily on the proximal tubules, and subsequently induces a functional weakening of the tubule-tubular connection and relative dysfunction of the distal segment of the nephron with subsequent inhibition of aldosterone-dependent regulatory mechanisms. The kaliuric reaction of the diabetic kidney may serve as one of the signs of decompensation of the renal blood flow autoregulation by tubular-glomerular feedback, which is an initiating factor for the dysfunction of the tubular apparatus of the diabetic kidney.

References

1. Selby N.M., Taal M.W. *An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. Diabetes Obes. Metab. 2020 Apr. 22(Suppl. 1). 3-15. doi: 10.1111/dom.14007.*
2. Vikram Rao A/L B Vasanth Rao, Tan S.H., Candasamy M., Bhattamisra S.K. *Diabetic nephropathy: an update on pathogenesis and drug development. Diabetes Metab. Syndr. 2019 Jan-Feb. 13(1). 754-762. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.054.*
3. Natesan V., Kim S.J. *Diabetic Nephropathy — a Review of Risk Factors, Progression, Mechanism, and Dietary Management. Biomol. Ther. (Seoul). 2021 Jul 1. 29(4). 365-372. doi: 10.4062/biomolther.2020.204.*
4. Pradhan S., Duffull S.B., Walker R.J., Wright D.F.B. *The intact nephron hypothesis as a model for renal drug handling. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2019 Feb. 75(2). 147-156. doi: 10.1007/s00228-018-2572-8.*
5. Luyckx V.A., Rule A.D., Tuttle K.R., Delanaye P., Liapis H., Gandjour A., Romagnani P., Anders H.J. *Nephron overload as a therapeutic target to maximize kidney lifespan. Nat. Rev. Nephrol. 2022 Mar. 18(3). 171-183. doi: 10.1038/s41581-021-00510-7.*

6. Dwivedi A.K., Shukla R. Evidence-based statistical analysis and methods in biomedical research (SAMBR) checklists according to design features. *Cancer Rep. (Hoboken)*. 2020 Aug. 3(4). e1211. doi: 10.1002/cnr2.1211.

7. Olenovych O.A. Pathophysiology of proteinuria in the dynamics of alloxan-induced experimental diabetes. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2020. 4(6). 53–8. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11806.

8. Boychuk T.M., Olenovych O.A., Gozhenko A.I. Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Herald of Marine Medicine*. 2018. 3(80). 102–9. doi: 10.5281/zenodo.1450849.

9. Cachat F., Combescure C., Cauderay M., Girardin E., Cheshade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2015 Mar 6. 10(3). 382–9. doi: 10.2215/CJN.03080314.

10. Premaratne E., Verma S., Ekinci E.I., Theverkalam G., Jerums G., MacIsaac R.J. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab*. 2015 Feb. 41(1). 5–17. doi: 10.1016/j.diabet.2014.10.003.

Received 03.02.2023

Revised 10.03.2023

Accepted 14.03.2023 ■

Information about author

Olha Olenovych, PhD, MD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>

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

Оленович О.А.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Особливості іонорегулювальної функції нирок щурів у динаміці розвитку експериментального цукрового діабету

Резюме. Метою дослідження було вивчити особливості іонорегулювальної функції нирок щурів у динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету. **Матеріали та методи.** Дослідження проведені на 63 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів, у 53 з яких викликали експериментальний цукровий діабет різної тривалості шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення розчину алоксану в дозі 160 мг/кг маси тіла, 10 інтактних щурів увійшли до контрольної групи. Через 10, 20, 25, 30, 40 та 45 діб після введення діабетогенної речовини тварин виводили з експерименту. Вивчення екскреторної функції нирок здійснювали кліренс-методом за умов водного індукованого 2-годинного діурезу з визначенням кліренсу ендogenous креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації іонів натрію та калію в пробах сечі та плазми крові й наступним розрахунком показників екскреції електролітів, інтенсивності їх фільтрації, абсолютної та відносної реабсорбції, концентраційного індексу, проксимального та дистального ниркового транспорту (у тому числі в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату). **Результати.** Іонорегулювальна функція нирок у щурів з алоксан-індукованим експериментальним діабетом характе-

ризується інтенсифікацією натрій- та калійурезу на всіх стадіях експерименту. Збільшення втрат іонів натрію з кінцевою сечею на ранніх стадіях алоксан-індукованого експериментального діабету в першу чергу обумовлено клубочковою гіперфільтрацією з наступним зростанням фільтраційного навантаження нефрона натрієм. Втрата пропорційності між профільтрованою кількістю натрію та його проксимальною реабсорбцією викликає зменшення загального реабсорбційного потенціалу канальцевого відділу нефрона в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету. Це в першу чергу відображається на проксимальних канальцях, а в подальшому викликає функціональне послаблення сили канальцево-канальцевого зв'язку й відносну дисфункцію дистального відділу нефрона з наступним пригніченням альдостерон-залежних регуляторних механізмів. **Висновки.** Калійурична реакція діабетичної нирки може бути однією з ознак декомпенсації авторегуляції ниркового кровотоку за принципом канальцево-клубочкового зворотнього зв'язку, що є ініціюючим фактором дисфункції канальцевого апарату діабетичної нирки.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет; алоксан; іонорегулювальна функція нирок

Особливості циркадіанної регуляції роботи щитоподібної залози

Резюме. Циркадіанна ритмічність — це автономний період роботи клітин органа, що контролюється сталими механізмами зворотного зв'язку і специфічними генами. Щитоподібна залоза, як периферичний орган ендокринної системи людини, підпорядковується аденогіпофізу й шишкоподібному тілу. Мелатонін, як один із головних медіаторів циркадіанного впливу на тканини, є загальновідомим своїми протипухлинними й регулювальними впливами на низку тканин, проте його взаємозв'язок з гормонпродукуючою активністю щитоподібної залози досліджений недостатньо. **Метою** роботи було проаналізувати сучасні дані щодо циркадіанної регуляції роботи щитоподібної залози шляхом дослідження доказових наукових публікацій з відкритих баз даних за останні п'ять років. Пінеалоцити, що продукують мелатонін, мають гомеозисні гени *Otx2* і *Crx*, дезактивація яких призводить до значного зниження продукції мелатоніну шишкоподібним тілом. Крім пінеалоцитів, мелатонін може синтезуватись і аденогіпофіз-незалежними парафолікулярними клітинами. Вплив мелатоніну на тиреоцити забезпечується зв'язуванням з рецепторами MT1 і впливом на експресію генів тиреоглобуліну, *PAX-8* і *TTF-1* (*NKX2-1*). За умови короткого фотоперіоду мелатонін пригнічує вироблення тиреотропного гормону β , який, у свою чергу, діє на таніцити гіпоталамуса, регулюючи баланс дейодинази (*Dio2/Dio3*). Це приводить до чітко налаштованого сезонного контролю виділення тиреоїдного гормону трийодтироніну. За умови розвитку патологічних станів щитоподібної залози спостерігається порушення роботи й контролю циркадіанних ритмів, зокрема зниження рівнів мелатоніну і, відповідно, зниження експресії генів *Clock*. **Висновки.** Циркадіанна регуляція роботи тиреоцитів відбувається під впливом мелатоніну, що секретується пінеалоцитами та інколи — парафолікулярними клітинами. Тиреотропний гормон секретується з певною циркадіанною періодичністю під впливом активації хроноритмічних генів. Замісна гормональна терапія має бути скерована не тільки на відновлення рівнів гіпофізарних гормонів, але й на повернення біологічного ритму виділення тиреотропного гормону. Мелатонін впливає на циркадіанну роботу тиреоцитів, що доведено визначенням експресії генів хроноритмів *Bmal-1*, *Dio2*, *TTF-1*. При тиреоїдній патології спостерігається порушення циркадіанних ритмів, зниження рівнів мелатоніну й зниження експресії генів *Clock*.

Ключові слова: хроноритми; циркадіанна активність; шишкоподібне тіло; мелатонін; тиреоцити; гормональна секреція

Вступ

Організми ссавців адаптуються до зміни пори року чи дня і ночі за допомогою нейроендокринних механізмів, які визначаються фотоперіодичною секрецією мелатоніну. Циркадіанна ритмічність являє собою автономний період роботи клітини, який контролюється завдяки механізму зворотного зв'язку транскрипції та трансляції специфічних генів циркадіанного годинника (*Clock*) [1]. У ссавців центральний циркадіанний водій ритму, який розташований у супрахіазматичному ядрі

гіпоталамуса, контролює циркадіанні ритми роботи периферичних органів [2]. Гіпофізарно-щитоподібна вісь також перебуває під контролем центрального годинника [3], проте останні дослідження показують вплив шишкоподібного тіла (ШТ) на активність та інтенсивність гормонсекретуючої роботи щитоподібної залози (ЩЗ) у межах цієї осі. Більшість фундаментальних робіт минулого століття присвячені дослідженню впливу ШТ на гонади [4, 5], що в переважній більшості виявився пригнічувальним, тоді як зв'язок із ЩЗ вивчався

недостатньо. Мелатонін, як один із основних агентів контролю циркадіанних змін у тканинах організму, продукується ШТ і має прямий вплив на ЩЗ [6, 7], проте механізми цієї взаємодії досі досліджені недостатньо.

Метою роботи було проаналізувати сучасні дані щодо циркадіанної регуляції роботи щитоподібної залози шляхом дослідження доказових наукових публікацій з відкритих баз даних за останні п'ять років.

Результати та обговорення

Відомо, що циркадіанний контроль реалізується транскрипційно-трансляційними механізмами зворотного зв'язку. У денний час продукція циркадіанного локомоторного циклу (CLOCK — circadian locomotor production cycle *kaput*) і факторів транскрипції ядерного транслокатора 1 (Bmal-1), подібного до ядерного транслокатора 2 мозку і м'язів, гетеродимеризується і зв'язується з елементами промотора E-box для керування тривалістю (Per1-3) і криптохромом (Cry1/2) експресії гена [8, 9]. Розлади, у тому числі імунологічні захворювання, можуть бути пов'язаними з порушенням роботи циркадіанного годинника. ШТ синтезує мелатонін, який зв'язується з мембранними рецепторами MT1 і MT2 клітин і бере участь у контролі циркадіанних ритмів [10], а також широко досліджується як потенційний терапевтичний засіб для корекції аутоімунних захворювань завдяки його імуnoreгуляторному впливу [11].

Робота ЩЗ залежить від продукції тиреотропного гормону (ТТГ), який, у свою чергу, активується тиреотропін-рилізінг-гормоном (ТРГ) гіпоталамуса. Вплив ТТГ на ЩЗ супроводжується активацією низки генів, таких як симпортер йодиду натрію, тиреоїдна пероксидаза і тиреоглобулін [12]. ТТГ також контролює функціональну активність факторів транскрипції PAX8, TTF1/NKx2.1 і TTF2/FoxE1, необхідних для експресії цих генів. ТТГ контролює транскрипцію гена тиреоглобуліну на плазмалемі тиреоцитів через взаємодію з його рецептором, а цАМФ і PAX8 є основними фізіологічними медіаторами даної активації. Існують публікації, які показують, що ЩЗ також продукує мелатонін [13–15]. Секреція ТТГ відбувається за умови сталого водно-солевого гомеостазу в організмі, адже відомо, що порушення в системі «аденогіпофіз — щитоподібна залоза» в експериментальних тварин за умови позаклітинного зневоднення призводять до гіпотиреозу [16] навіть при експериментальному дослідженні тривалістю 60 днів. Біохімічні й ультразвукові ознаки гіпотиреозу, які супроводжуються збільшенням об'єму і маси ЩЗ через компенсаторний вплив аденогіпофіза, що відзначені в експериментальній роботі на тваринах [16], у клініці можуть слугувати маркерами підвищеного ризику розвитку вузлового зоба в пацієнтів з можливим післяопераційним рецидивом [17].

R. Garcia-Marin і співавтори доводять, що мелатонін на рівні ЩЗ у щурів синтезується парафолікулярними клітинами. Рецептори мелатоніну MT1 присутні у фолікулярних клітинах ЩЗ [14]. Біосинтез трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4) містить декілька окисних реакцій, що каталізуються ферментним комплексом, запропонованим як тироксисома. Комплекс обмежений апікальною мембраною на межі мікрроворсинок і колоїду. На сьогодні

було описано багато механізмів контролю і самозбереження ЩЗ, і було встановлено, що їх дисбаланс є відповідальним за розвиток патологій ЩЗ [18]. Отже, з огляду на її потужні антиоксидантні властивості й у контексті унікальних окиснювальних потреб ЩЗ мелатонін, що секритується С-клітинами, може бути посередником активності фолікулярних клітин і функції ЩЗ загалом.

Згідно з нещодавніми дослідженнями, пінеалоцити є чи не єдиними клітинами, що мають гомеозисні гени для кодування факторів транскрипції, які регулюють процеси розвитку [19, 20]: Otx2 (ортодентичулярний гомеозисний ген 2) і Crx (конус-стрижневий гомеозисний ген), які зберігаються і постнатально. Otx2 і Crx присутні виключно в пінеалоцитах ШТ, що продукують мелатонін. У цьому експерименті [20, 21] за допомогою технології siRNA досліджувались культивовані пінеалоцити щурів з імітацією нічного періоду шляхом додавання норадреналіну до культурального середовища. Було виявлено, що дезактивація Otx2 знижує рівні експресії ферментів, які беруть участь у синтезі мелатоніну як на рівні транскрипту, так і на рівні білка. Подібні результати були отримані при дезактивації Crx [22]. Одночасне знищення Otx2 і Crx призвело до ще більшого зниження рівнів транскрипту і білка ферментів, що продукують мелатонін, а також знизило рівень мелатоніну, що виділяється в культуральне середовище.

Мелатонін, який синтезується ШТ, окрім добре відомої хронобіотичної функції, бере участь у механізмах регуляції окисного стресу, апоптозу, мітохондріального гомеостазу, каскадах онкостатичної та імуномодуючої активності клітин [14]. На сьогодні в літературі є дані, що вказують на зв'язок між мелатоніном і активністю ЩЗ [7, 15, 23]. Повідомлялося про деякі ефекти мелатоніну в рамках осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» [24]. Описано експеримент, у якому відбулося зниження рівня циркулюючих гормонів ЩЗ після введення мелатоніну, а також доведено центральну роль мелатоніну в контролі йодтиронін-дейодинази і їх вплив на сезонну репродуктивну фізіологію [25]. Існують дані щодо інгібуючої дії мелатоніну на проліферацію клітин і синтез гормонів ЩЗ і захисної дії мелатоніну проти окисного пошкодження ЩЗ [26]. Існує низка публікацій щодо дослідження впливу мелатоніну на синтез тиреоїдних гормонів тиреоцитами та їх загальну синтетичну активність [27, 28], зокрема експресію специфічних для ЩЗ генів: тиреоглобуліну, PAX-8 і TTF-1 (NKX2-1) разом із впливом ТТГ на регуляцію основних ферментів синтезу мелатоніну (аралкіламін-N-ацетилтрансфераза (AANAT), ацетилсеротонін-метилтрансфераза (ASMT), раніше відома як гідрокси-індол-о-метил-трансфераза (HIOMT)). Однак, наскільки відомо, відсутні дослідження, проведені на молекулярному рівні, щодо впливу мелатоніну на активність нормальних тиреоцитів ЩЗ у стані спокою залози.

Мелатонін зв'язується з G-білок-зв'язаними рецепторами MT1 і MT2 у туберальній частці гіпоталамуса й супрахіазматичному ядрі [28]. Попередньо зазначений рецептор MT1 має підвищену спорідненість з мелатоніном [30], і зв'язування з ним призводить до пригнічення активації нейронів супрахіазматичного ядра (регулятора циркадіанних ритмів). Довгий пік секреції мелатоніну

за умови короткого фотоперіоду пригнічує експресію β -субодиниці гена ТТГ у туберальній частці гіпофіза, тому сигнальна функція мелатоніну розшифровується у фотоперіодичні зміни шляхом вироблення ТТГ [21]. ТТГ, у свою чергу, зв'язується з рецепторами, розташованими на таніцитах (специфічних гліальних клітинах), що вистилають базальну частину третього шлуночка, викликаючи підвищення рівня дейодинази 2 (Dio2) і зниження експресії гена дейодинази 3 (Dio3). Оскільки Dio2 конвертує T_4 у біоактивний T_3 , а Dio3 інактивує T_3 , викликане мелатоніном ТТГ перемикання в Dio2/Dio3 спричиняє підвищення рівня інтрагіпоталамічного T_3 за умови довгого фотоперіоду [30]. Ця фотоперіодична зміна сигналу ТТГ/ T_3 є ключовою для сезонної синхронізації, а також контролю маси тіла й температури [21]. Існує дослідження ролі рецепторів мелатоніну MT1 і MT2 у модуляції гіпофізарно-тиреοїдної функції в експериментальних мишей з індукованим пропілтіоурацилом гіпотиреозом [28]. Лікування мелатоніном у групі мишей з гіпотиреозом спричинило протилежні щодо застосування пропілтіоурацилу зміни [29] в рівнях циркулюючих T_3 , T_4 і ТТГ; спостерігалось підвищення рівня білка рецептора ТТГ у тиреоцитах, активації експресії білків MT2 рецепторів як у клітинах ЩЗ, так і у ШТ, і MT1 рецептора у ШТ.

Мелатонін впливає на фізіологічні процеси як рецептор-опосередкованим шляхом, так і рецептор-неопосередкованим [28]. Нейрозахисна функція мелатоніну базується на його стимулюючій активності щодо глутатіонпероксидази [31], яка слугує антиоксидантним ферментом головного мозку. Оскільки ШТ отримує інформацію щодо освітлення з сітківки ока, гангліонарні клітини містять меланопсин (що кодується геном OPN4), який, у свою чергу, регулює сигнальний шлях для секреції мелатоніну. ШТ також секретує простагландини при стимуляції норепінефрину через альфа-адренергічні рецептори та підвищену активність внутрішньоклітинної аденилатциклази. Простагландини виступають у ролі фасилітаторів секреції мелатоніну. Протипухлинна дія мелатоніну [32] асоційована з його впливом на судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), активацією апоптозу і пригніченням мітозу (через вплив на Bcl-2 і Notch1) у малігнізованих клітинах. Антиоксидантна дія мелатоніну показана в експерименті з тканиною ЩЗ експериментальних тварин [33]. Оксидативний стрес тканин був змодельований шляхом введення високих концентрацій йодату калію, який спричиняв перекисне окиснення ліпідів. Лікування мелатоніном показало ефективні результати як у клітинах ЩЗ, так і в інших тканинах. Найсильніший захисний ефект мелатоніну спостерігався саме в ЩЗ, тому автори доходять висновку, що ЩЗ сильніше реагує на антиоксидантну дію мелатоніну. Завдяки останнім дослідженням було заперечено стимулюючу дію мелатоніну щодо ЩЗ в умовах виконання порогових фізичних навантажень [34]. Проведений експеримент на студентах-атлетах не показав зв'язку між введенням мелатоніну й підвищенням T_4 і T_3 . ТТГ підвищувався рівнослвно в групі студентів із попередньо введеним мелатоніном і в групі з використанням плацебо після виконання фізичних вправ.

Сучасні публікації свідчать [33, 35], що за умови короткотривалого фотоперіоду мелатонін інгібує вироблення ТТГ- β , який, у свою чергу, діє на клітини епендими — таніцити гіпоталамуса, регулюючи баланс дейодинази. Це приводить до чітко налаштованого сезонного контролю виділення інтрагіпоталамічного тиреоїдного гормону T_3 [21]. Доведено, що нічні введення мелатоніну експериментальним мишам з дефіцитом мелатоніну імітують фотоперіодичні варіації експресії генів Tshb, Dio2 і 3 і Rfrp, як це спостерігалось у свавців з нормальним виробленням мелатоніну. У результаті висунуто теорію, згідно з якою керований мелатоніном сигнал T_3 регулює нейрони RFRP-3 через позанейронні, можливо таніцитарні, рецептори до тиреоїдних гормонів α . Також досліджено циркадіанну функціональну роль тучних клітин, мелатоніну й гістаміну при мастоцит-залежних запальних захворюваннях [36].

Є дані щодо зміни кількості й активності мастоцитів під впливом циркадіанних ритмів при регуляції активності вищезазначених генів Clock, Bmal-1, Per1/2. Результати дослідження, проведеного на пацієнтах з Єгипту з діагностованим тиреоїдитом Хашимото [10], показали низькі рівні мелатоніну разом із класичною картиною гормонального дисбалансу в пацієнтів з діагностованим тиреоїдитом. Окрім біохімічного показника, було визначено гіпофункцію генів Bmal-1, Per-2 і TNF- α . Отже, автори дійшли висновку про зв'язок між хронічним тиреоїдитом і порушенням циркадіанного ритму в пацієнтів, що підтверджувалось зниженням експресії ключових генів хронорегуляції.

Розуміння взаємозв'язку ШТ і ЩЗ у першу чергу базується на фундаментальних роботах минулого століття [27, 37]. Експеримент з екстирпацією ШТ у новонароджених щурів [5] показав вплив на розвиток дезорганізаційних процесів морфології тимуса, а саме злоякісного перетворення епітеліальних і сполучнотканинних елементів, збільшення частки сполучної тканини у ЩЗ. Фолікулярні клітини ЩЗ містили кристалоподібні тільця й везикули, тоді як у парафолікулярних клітинах ендоплазматичний ретикулум збільшувався з появою світлих гранул-включень у цитоплазмі [5]. Інше дослідження з довгостроковим спостереженням за тваринами після видалення ШТ виявило гіпертрофічні й гіперпластичні зміни у фолікулах ЩЗ з колоїдною резорбцією на другий місяць після видалення [38]. Далі в клітинах ЩЗ відбувались поліморфні зміни, які в експерименті підлягали оборотному розвитку при введенні йоду. Окрім того, введення екстрактів ШТ протидіяло впливу ТТГ на швидкість основного метаболізму.

Фундаментальне дослідження 1978 року визначало особливості впливу ТТГ, T_3 і T_4 на основний та індукований норадреналіном метаболізм індолеаміну на культурі щурів [27]. Основою моделі слугувало спостереження щодо утворення мелатоніну з його попередника — амінокислоти триптофану. При додаванні до культурального середовища окремо або в присутності норадреналіну ТТГ у дозах 5 і 20 мОд не чинив суттєвого впливу на метаболізм триптофану епіфіза, проте T_4 у дозі 2,5 мкг підвищував концентрацію мелатоніну, а в присутності норадреналіну також індукував збільшення N-ацетилсе-

ротоніну. Гормон T_3 при введенні низької дози мелатоніну підвищував його концентрацію, тоді як підвищення дози викликало значне підвищення концентрації всіх досліджуваних індоламінів ШТ. Остання доза T_3 також посилювала NAS, стимульовану норадреналіном. Отже, отримані результати свідчили про прямий позитивний зворотний зв'язок між ЩЗ і ШТ.

Важливу стимулюючу й синхронізуючу роль у гормональних секретах осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» відіграють світлові подразники, які надходять від сітківки безпосередньо до SCN-Clock через ретиногіпоталамічний тракт [23, 35]. З іншого боку, світлові подразники досягають ШТ і пригнічують секрецію мелатоніну. Показано, що мелатонін може відігравати гальмівну роль у секретії осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» [39]. Інші дослідження показують, що виділення ТТГ відбувається за пульсуючим, ультрадіанним типом під впливом рівнів циркулюючих гормонів ЩЗ і надниркових залоз [1]. Пониження кривизни пульсуючого виділення ТТГ спостерігали під час голодування. У свавців фенотипова варіативність виникає пренатально й пов'язана з характером фотоперіодичного впливу матері під час вагітності. Материнський фотоперіод програмує гіпоталамічний статус ЩЗ нащадків через трансплацентарну комунікацію за допомогою мелатоніну, обумовлюючи особливості хроноорганізації дітей уже з моменту народження [35, 40]. Автори даної роботи також визначили особливості циркадіанних ритмів секреції ТТГ з річним піковим приростом у грудні, тоді як T_4 і T_3 не показали патерну циркадіанного ритму. Пацієнти з центральним гіпотиреозом, особливо якщо він викликаний дефіцитом ТРГ, демонструють порушення [23] або відсутність циркадіанного ритму секреції ТТГ.

Висновки

1. Циркадіанна регуляція роботи тиреоцитів відбувається під впливом мелатоніну, що секретується пінеалоцитами та інколи — парафолікулярними клітинами.
2. Тиреотропний гормон секретується з певною циркадіанною періодичністю під впливом активації хроноритмічних генів. Замісна гормональна терапія має бути скерована не тільки на відновлення рівнів гіпофізарних гормонів, але й на повернення біологічного ритму виділення ТТГ.
3. Мелатонін впливає на циркадіанну роботу тиреоцитів, що доведено визначенням експресії генів хроноритмів *Bmal-1*, *Dio2*, *TTF-1*.
4. При патологіях ЩЗ спостерігається порушення циркадіанних ритмів, зниження рівнів мелатоніну і зниження експресії генів *Clock*.
5. Хронічні захворювання ЩЗ, що супроводжуються об'єктивними ознаками порушення роботи ШТ, мають підвищений ризик рецидиву й ускладнень.

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

Інформація про внесок кожного автора. *Бойчук Т.М.* — концепція і дизайн дослідження, написання тексту; *Полова І.С.* — збирання і аналіз матеріалів, написання тексту.

Список літератури

1. Ikegami K., Refetoff S., Van Cauter E., Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. 15. 590-600. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0237-z>.
2. Malaguarnera R., Ledda C., Filippello A., Frasca F., Francavilla V.C., Ramaci T. et al. Thyroid cancer and circadian clock disruption. *Cancers.* 2020. 12(11). 3109. <https://doi.org/10.3390/cancers12113109>.
3. Ehrenkranz J., Bach P.R., Snow G.L., Schneider A., Lee J.L., Ilstrup S. et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid.* 2015 Aug. 25(8). 954-61. doi: 10.1089/thy.2014.0589. PMID: 26061389.
4. Gordon J., Morley J.E., Hershman J.M. Melatonin and the thyroid. *Hormone and Metabolic Research.* 1980. 12(02). 71-73. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996203>.
5. Csaba G., Barath P. Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body. *Endocrinologia experimentalis.* 1975. 9(1). 59-67. PMID: 1084274.
6. de Albuquerque Y.M.L., Ferreira C.G., Assunção C.G., Baptista M.G., Alves R.D.C., Wanderley Teixeira V., Teixeira Á.A. Effect of melatonin on gonad and thyroid development of offspring of hypothyroid pregnant rats. *Biotechnic & Histochemistry.* 2020. 95(7). 522-531. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1729416>.
7. Alagbonsi A.I., Olayaki L.A., Abdulrahim H.A., Suleiman M.T., Bojuwade I., Omeiza N.A. et al. Melatonin ameliorates ketoconazole-induced increase in thyroid function. *Rwanda Journal of Medicine and Health Sciences.* 2020. 3(1). 3-10. <https://doi.org/10.4314/rjmhs.v3i1.2>.
8. Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. Sex differences in circadian endocrine rhythms: clinical implications. *European Journal of Neuroscience.* 2020. 52(1). 2575-2585. <https://doi.org/10.1111/ejn.14692>.
9. Kamyshna I., Pavlovych L., Pankiv I., Pankiv V., Maslyanko V., Bytsko N., Kamyshnyi A. The complex influence of the combination of the *BDNF* (rs6265), *VDR* (rs2228570), and *NMDA* (rs4880213) genotypes on the development of cognitive disorders in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023. 19(1). 9-15. DOI: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1235.
10. Shaker S.A., Meghad M.A., Mahfouz M., Hassanien T.E., Mahmoud B.F., Salem T.M. Thyroid-pineal axis: Melatonin, circadian clock genes expression and vitamin D in Hashimoto's thyroiditis patients. 2022. 1-22. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1498029/v1>.
11. Wajid F., Poolacherla R., Mim F.K., Bangash A., Rutkofsky I.H. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2020. 19. 1797-1825. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00585-2>.
12. Yuan Y., Scaff M., Simon J., Nguyen P., Pendleton M., Cawenberghs G. Enhancing the Natural Biological Control in the Thyroid Hormone Homeostasis As a First-Order Control System. 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). 2021. 1. 4440-4443. <https://doi.org/10.1109/EMBC46164.2021.9630381>.
13. Ertek S. Molecular economy of nature with two thyrotropins from different parts of the pituitary: pars tuberalis thyroid-stimulating hormone and pars distalis thyroid-stimulating hormone. *Archives of Medical Science: AMS.* 2021. 17(1). 189. <https://doi.org/10.5114/aoms/102476>.
14. Garcia-Marin R., Fernandez-Santos J.M., Morillo-Bernal J., Gordillo-Martinez F., Vazquez-Roman V. et al. Melatonin in the thyroid gland: regulation by thyroid-stimulating hormone and role in

thyroglobulin gene expression. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015. 66(5). 643-52. PMID: 26579570.

15. Laskar P., Singh S.S. Receptor Mediated Effect of Melatonin in Pituitary Regulated Thyroid Secretions of Hyperthyroid Mice. *Journal of Health Science Research.* 2020. 5 (2). 77-83. <https://doi.org/10.18311/jhsr/2020/25921>.

16. Hryntsova N.B., Khomenko I.V., Romaniuk A.M., Bumeister V.I., Kravtsova I.A. Morphological and morphometric rearrangements of the rat adenohypophysial-thyroid system under the experimental extracellular dehydration. *World of medicine and biology.* 2019. 15(68). 174-179. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-2-68-174-179>.

17. Tkachuk N.P. Thyroid homeostasis changes as the cause of a recurrence of benign focal thyroid gland pathology. *Clinical and experimental pathology.* 2020. 19(2). 71-7. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.10>.

18. Yanko R., Levashov M., Chaka E., Litovka I., Safonov S. Seasonal features of the combined effects of intermittent normobaric hypoxia and melatonin on the thyroid gland morphofunctional state. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020. 10(4). 186-198. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.021>.

19. Rohde K., Hertz H., Rath M.F. Homeobox genes in melatonin-producing pinealocytes: Otx2 and Crx act to promote hormone synthesis in the mature rat pineal gland. *Journal of pineal research.* 2019. 66(4). e12567. <https://doi.org/10.1111/jpi.12567>.

20. Hertz H., Blancas-Velazquez A.S., Rath M.F. The role of homeobox gene-encoded transcription factors in regulation of phototransduction: Implementing the primary pinealocyte culture as a photoreceptor model. *Journal of Pineal Research.* 2021. 71(2). e12753. <https://doi.org/10.1111/jpi.12753>.

21. Quignon C., Beymer M., Gauthier K., Gauer F., Simonneaux V. Thyroid hormone receptors are required for the melatonin-dependent control of Rfrp gene expression in mice. *FASEB Journal.* 2020. 34(9). 12072-12082. <https://doi.org/10.1096/fj.20200961R>.

22. Carstensen M.B., Hertz H., Bering T., Moller M., Rohde K., Klein D.C., Rath M.F. Circadian regulation and molecular role of the Bsx homeobox gene in the adult pineal gland. *Journal of Pineal Research.* 2020. 68(2). e12629. <https://doi.org/10.1111/jpi.12629>.

23. Bargi-Souza P., Peliciari-Garcia R.A., Nunes M.T. Disruption of the Pituitary Circadian Clock Induced by Hypothyroidism and Hyperthyroidism: Consequences on Daily Pituitary Hormone Expression Profiles. *Thyroid.* 2019. 29. 502-512. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0578>.

24. Gorman M.R. Temporal organization of pineal melatonin signaling in mammals. *Molecular and cellular endocrinology.* 2020. 503. 110687. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110687>.

25. Prendergast B.J., Pyter L.M., Kampf-Lassin A., Patel P.N., Stevenson T.J. 2013. Rapid induction of hypothalamic iodothyronine deiodinase expression by photoperiod and melatonin in juvenile Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Endocrinology.* 154(2). 831-841. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1990>.

26. Stepniak J., Lewinski A., Karbownik-Lewinska M. Oxidative damage to membrane lipids in the thyroid — no differences between sexes. *Drug and Chemical Toxicology.* 2021. 44(6). 655-660. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1643878>.

27. Nir I., Hirschmann N. The effect of thyroid hormones on rat pineal indoleamine metabolism in vitro. *Journal of Neural Transmission.* 1978. 42. 117-126. <https://doi.org/10.1007/BF01675350>.

28. Singh S.S., Laskar P., Deb A., Sutradhar S. Melatonin Modulates Hypophyseal-Thyroid Function through Differential Activation of

MT1 and MT2 Receptors in Hypothyroid Mice. In *Hypothyroidism-New Aspects of an Old Disease*. London: IntechOpen, BoD; 2022. 178 p.

29. Comai S., Lopez-Canul M., De Gregorio D., Posner A., Ettaoussi M., Guarnieri F.C., Gobbi G. Melatonin MT1 receptor as a novel target in neuropsychopharmacology: MT1 ligands, pathophysiological and therapeutic implications, and perspectives. *Pharmacological research.* 2019. 144. 343-356. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.015>.

30. Hernandez A., Martinez M.E., Ng L., Forrest D. Thyroid hormone deiodinases: dynamic switches in developmental transitions. *Endocrinology.* 2021. 162(8). bqab091. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab091>.

31. Lee J.G., Woo Y.S., Park S.W., Seog D.H., Seo M.K., Bahk W.M. The neuroprotective effects of melatonin: Possible role in the pathophysiology of neuropsychiatric disease. *Brain sciences.* 2019. 9(10). 285. <https://doi.org/10.3390/brainsci9100285>.

32. Franco P.R., do Carmo Neto J.R., Milhomem A.C., Machado J.R., Miguel M.P. Antitumor effect of melatonin on breast cancer in experimental models: A systematic review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Reviews on Cancer.* 2022. 5. 188838. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188838>.

33. Iwan P., Stepniak J., Karbownik-Lewinska M. Pro-Oxidative Effect of KIO3 and Protective Effect of Melatonin in the Thyroid-Comparison to Other Tissues. *Life.* 2021. 11(6). 592. <https://doi.org/10.3390/life11060592>.

34. Souissi A., Dergaa I., Chtourou H., Ben Saad H. The effect of daytime ingestion of melatonin on thyroid hormones responses to acute submaximal exercise in healthy active males: a pilot study. *American Journal of Men's Health.* 2022. 16(1). 15579883211070383. <https://doi.org/10.1177/15579883211070383>.

35. Bellastella G., Maiorino M.I., Scappaticcio L., De Bellis A., Mercadante S., Esposito K., Bellastella A. Chronothyroidology: chronobiological aspects in thyroid function and diseases. *Life.* 2021. 11(5). 426. <https://doi.org/10.3390/life11050426>.

36. Pham L., Baiocchi L., Kennedy L., Sato K., Meadows V., Meng F. et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *Journal of Pineal Research.* 2021. 70(2). e12699. <https://doi.org/10.1111/jpi.12699>.

37. Reiter R.J. The ageing pineal gland and its physiological consequences. *Bioessays.* 1992. 14(3). 169-175. <https://doi.org/10.1002/bies.950140307>.

38. Li W., Li T., Liu L., Han Q., Zhang H., Sun Y., Ma S. Seasonal photoperiodic influence of pineal melatonin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis-hippocampal-receptor in male rats. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences.* 2022. 9(2). 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2022.03.005>.

39. Yoshihara A., Noh J.Y., Watanabe N., Iwaku K., Kunii Y., Ohye H. et al. Seasonal Changes in Serum Thyrotropin Concentrations Observed from Big Data Obtained During Six Consecutive Years from 2010 to 2015 at a Single Hospital in Japan. *Thyroid.* 2018. 28. 429-436. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0600>.

40. De Miera C.S., Bothorel B., Jaeger C., Simonneaux V., Hazerigg D. Maternal photoperiod programs hypothalamic thyroid status via the fetal pituitary gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017. 114. 8408-8413. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702943114>.

Отримано/Received 17.01.2023

Рецензовано/Revised 06.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.03.2023 ■

Information about authors

Taras Boichuk, MD, DSc, Professor, Department of Histology, cytology and embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7013-4678>

Iryna Popova, PhD, Associative Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: popova_i@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1234-3855>

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

Authors' contribution. T.M. Boichuk — concept and design of the study, writing the text; I.S. Popova — collection and analysis of materials, writing the text.

T.M. Boichuk, I.S. Popova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Peculiarities of circadian regulation of the thyroid gland

Abstract. Circadian rhythmicity is an autonomous period of organ cells' functioning that is controlled by feedback mechanisms and specific genes. The thyroid gland, as a peripheral organ of the endocrine system, is subordinate to the adenohypophysis and pineal gland. Melatonin, as one of the main mediators of circadian influence, is well known for its antitumor and regulatory effects on a number of tissues, but its relationship with the hormone-producing activity of the thyroid gland has not been sufficiently studied. The purpose of the work was to analyze the current data on circadian regulation of the thyroid gland by examining evidence-based scientific publications from open databases over the past five years. Melatonin-producing pineal cells possess the homeotic genes *Otx2* and *Crx* whose deactivation leads to a significant decrease in melatonin production by the pineal gland. In addition to pineal cells, melatonin can be synthesized by adenohypophysis-independent parafollicular cells. The effect of melatonin on thyrocytes is provided by binding to MT1 receptors and affecting the expression of thyroglobulin, RX-8, and TTF-1 (NKX2-1) genes. Under con-

ditions of short photoperiod, melatonin inhibits the production of thyroid-stimulating hormone (TSH) β , which, in turn, acts on hypothalamic tanocytes by regulating the balance of deiodinase (Dio2/Dio3). This leads to a well-regulated seasonal control of the release of the thyroid hormone triiodothyronine. **Conclusions.** Circadian regulation of thyrocyte activity occurs under the influence of melatonin, which is secreted by pinealocytes and sometimes by parafollicular cells. TSH is secreted with a certain circadian periodicity under the influence of the activation of chronorhythmic genes. Hormone replacement therapy should be aimed not only at restoring the levels of pituitary hormones, but also at restoring the biological rhythm of TSH secretion. Melatonin affects the circadian work of thyrocytes, which is proven by determining the expression of the chronorhythm genes *Bmal-1*, *Dio2*, *TTF-1*. In thyroid pathology, there is a violation of circadian rhythms, a decrease in melatonin levels, and a decrease in the expression of *Clock* genes.

Keywords: chronorhythms; circadian activity; pineal body; melatonin; thyrocytes; hormonal secretion

Семенюк Л.М., Паньків В.І., Чернуха Л.В., Юзвенко Т.Ю.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Підліткова менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок

Резюме. Огляд літератури присвячений стану здоров'я жінок раннього репродуктивного віку. Це пов'язано із спільними чинниками формування, які виникають у підлітковому віці, а клінічно проявляються в репродуктивному. Розлади функціонування репродуктивної системи у пубертатному віці часто призводять до безпліддя, акушерських ускладнень та перинатальних втрат. Чинником патогенезу функціональної аменореї при втраті маси тіла є грелін. Його концентрація має негативний кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнями андрогенів у жіночому організмі. Надмірні фізичні навантаження є однією з причин функціональної аменореї, адже при цій патології фіксуються підвищені рівні β-ендорфіну та греліну, а також надзвичайно низькі концентрації лептину. Дослідження останніх років продемонстрували значення прихованих генетичних репродуктивних поліморфізмів у жінок із вищезначеними чинниками ризику аменореї щодо майбутнього порушення фертильності в цих жінок. Саме тому жінки без генетичних поліморфізмів після усунення впливу чинників ризику здатні до відновлення як менструальної, так і репродуктивної функції. Однак у пацієнтів з деякими типами генетичних мутацій аменорея зберігається, незважаючи на нормалізацію маси тіла, зникнення стресу та/або зменшення фізичних навантажень. За умов війни відзначається зростання частоти гіпоталамічних дисфункцій у жінок активного репродуктивного віку із зниженням маси тіла на тлі стресу, травм голови, що надає проблемі надзвичайної гостроти та актуальності. Прикладом клінічного прояву функціональної гонадотропної недостатності є порушення менструального циклу з формуванням у 35 % випадків вторинної аменореї. Викликана стресом («психогенна») аменорея — одна з найпоширеніших причин функціональної гонадотропної недостатності. Менструальна та сексуальна жіноча дисфункція — це багатофакторний розлад, який погіршує фертильність жінок, призводить до втрат вагітності, безпліддя, аномального перебігу гестації. Дисметаболічні розлади, порушення оваріального стероїдогенезу при гіпоталамо-гіпофізарному дисбалансі надають проблемі мультидисциплінарності.

Ключові слова: менструальна дисфункція; підлітки; розлади сексуального та репродуктивного здоров'я жінок

Стан здоров'я жінок раннього репродуктивного віку має прямий зв'язок із станом здоров'я дівчаток-підлітків. Це пов'язано із спільними чинниками формування, які виникають у підлітковому віці, а клінічно проявляються в репродуктивному [1]. Умови сьогодення ще більш загострили проблему відтворення населення, адже війна в Україні зруйнувала тисячі сімей молодого, фертильного віку, частина молодого населення була вимушена виїхати із країни, частина була вбита та ска-

лічена [2]. Розуміючи значення безпечного перебігу пубертату у відтворенні народонаселення України, науковці звертають увагу на значення оптимальної маси тіла у цей віковий період [3].

Пубертат (12–17 років) — це фізіологічний період із зростанням частки жирової тканини, що природно необхідна для функціонування репродуктивної системи майбутньої жінки [4]. Загальновідомим є факт, що нормальна менструальна функція може формуватися, коли

частка жирової тканини в жіночому організмі становить понад 17 %, а овуляція — коли частка жирової тканини перевищує 22 % [5].

Фізіологічно зростання частки жирової тканини призводить до підвищення рівня лептину в сироватці крові, що збігається з черговим фізіологічним піком росту (11–12 років). Лептин надсилає сигнали у вищі центральні структури головного мозку про досягнення критичної маси жирової тканини, що, у свою чергу, ініціює початок пубертату [6]. Під впливом лептину в пубертатному періоді стимулюється експресія кісептину в нейронах гіпоталамуса, яка, у свою чергу, стимулює пульсуючу секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) та появу менархе. Зниження чутливості тканин до інсуліну у цьому віці відіграє роль фізіологічного феномена, який сприяє підвищенню рівня статевих гормонів, соматотропного гормону та кортизолу. Саме тому виникають умови для фізіологічної інсулінорезистентності (ІР), гіперінсулінемії, гіперкортизолізму, що призводить до транзиторної гіперандрогенії та порушення менструального циклу [7]. За наявності генетичної неповноцінності ферментних систем будь-яка зміна стилю життя, що супроводжується стресом, призводить до порушення балансу споживання й витрати енергії та може спровокувати перименархеальний початок розладів майбутньої фертильності [7, 8]. Розлади функціонування репродуктивної системи у пубертатному віці часто призводять до безпліддя, акушерських ускладнень та перинатальних втрат [9].

Донедавна широко досліджуваною проблемою у підлітковому віці був надлишок маси тіла та його негативний вплив на формування метаболічного синдрому (МС) й зростання частоти порушень менструальної функції в цьому віці. Попри це за умов сьогодення не існує загальноприйнятого уніфікованого визначення МС у дітей і підлітків [10]. Та все ж більшість дослідників із проблеми вважають, що для встановлення діагнозу необхідна наявність центрального ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення толерантності до глюкози або цукрового діабету (ЦД) та дисліпідемії. При цьому порушення менструального циклу в підлітків розглядається як компонент МС [11].

Домінування андрогенів, зумовлене ІР, створює тло для виникнення такого ендокринно-обмінного синдрому, як полікістоз яєчників (СПКЯ) [12, 13]. При цьому порочне коло обмінно-метаболічних розладів нерідко супроводжується ожирінням. Розглядаючи вплив різних складових жирової тканини на репродуктивну функцію жінки при СПКЯ, дослідники з проблеми відзначають особливе значення лептину, адипокіну, резистину та фактора некрозу пухлини α [13, 14].

На формування менструальної дисфункції може впливати і знижена маса тіла. За даними авторів, аменорея у відповідь на нутрієнтний голод є захисною реакцією на обмеження їжі, оскільки метаболізм потенційного материнського організму може забезпечити виживання лише жіночого організму. Гіпофізарним пептидним гормоном автори відводять основну координуючу роль між харчуванням та фертильністю [15]. У випадку втрати 10–15 % (помірна) або > 30 % (критична втрата) маси

тіла периферичний метаболізм та функціональна активність статевих стероїдів порушуються [15]. Дослідження останніх років показали, що гормональна активність адипоцитів не обмежується метаболізмом статевих стероїдів, але також включає секрецію деяких метаболічних гормонів, які регулюють репродуктивну функцію (наприклад, лептину, греліну тощо). Концентрація лептину корелює з масою тіла, а індекс маси тіла (ІМТ) — з відсотком жирової тканини [16].

З іншого боку, жінки з аменореєю мали меншу концентрацію лептину порівняно зі здоровими жінками, які були репрезентативними за віком, масою тіла та вмістом жирової тканини [17]. Зменшення маси жиру в жінок з функціональним центральним гіпогонадизмом — найважливіший фактор зниження концентрації лептину. Авторами відзначено, що функціональний гонадотропний дефіцит виникає рідше при ІМТ від 18 до 25 кг/м², ніж у пацієток із ІМТ < 17 кг/м² [16]. Низька концентрація лептину супроводжується подальшою зміною пульсаційної секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [18]. Крім того, гіполептинемія призводить до активації адренергічної системи і збільшення секреції ГнРГ та інших нейропептидних гормонів. У свою чергу, це стимулює секрецію адренотропного гормону (АКТГ) та кортизолу, що стає додатковим чинником пригнічення секреції ГнРГ/ЛГ [16]. Є повідомлення про успішне лікування функціональної гіпоталамічної аменореї рекомбінантним лептином [19]. Це свідчить про важливість лептину в регуляції репродуктивної функції. Низька базальна концентрація нейрогормонів спостерігається у пацієнтів з функціональною гіпоталамічною аменореєю [20].

Чинником патогенезу функціональної аменореї при втраті маси тіла є грелін. Його концентрація має негативний кореляційний зв'язок з ІМТ та рівнями андрогенів у жіночому організмі [21, 22]. Авторами відзначається зростання концентрації греліну після втрати маси тіла, неповноцінної дієти або перенесених травм, під час неадекватного харчування (навіть еукалорійного) та негативного балансу енергії [23, 24]. Рівні греліну були набагато вищі у жінок з функціональним центральним гіпогонадизмом, ніж у здорових жінок [25]. Оскільки грелін пригнічує активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, дисбаланс нейропептидів може бути причиною стійкої аменореї після нормалізації маси тіла та концентрації лептину [25].

Надмірні фізичні навантаження є однією з причин функціональної аменореї, адже при цій патології фіксуються підвищені рівні ГнРГ, β -ендорфіну та греліну, а також надзвичайно низькі концентрації лептину. Дослідження останніх років продемонстрували значення прихованих генетичних репродуктивних поліморфізмів у жінок із вищезазначеними чинниками ризику аменореї щодо майбутнього порушення фертильності цих жінок. Саме тому жінки без генетичних поліморфізмів після усунення впливу чинників ризику здатні до відновлення як менструальної, так і репродуктивної функцій. Однак у пацієнтів з деякими типами генетичних мутацій аменорея зберігається, незважаючи на нормалізацію маси тіла, зникнення стресу та/або зменшен-

ня фізичних навантажень [26]. Неадекватна продукція фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і ЛГ є провідним патогенним механізмом менструальних розладів. Дослідники з цієї проблеми відзначають, що яєчникова структура при цьому залишається неушкодженою. Цей стан також часто називають гіпогонадотропним гіпогонадізмом через показники концентрації гонадотропіну в межах чи дещо нижче показників референтних норм для здорових жінок.

За умов війни відзначається зростання частоти гіпоталамічних дисфункцій у жінок активного репродуктивного віку із зниженням маси тіла на тлі стресу, травм голови, що надає проблемі надзвичайної гостроти та актуальності. Клінічна картина посттравматичного гіпопітuitarизму маніфестує у 17–23 % пацієнтів через 12 місяців після травми [27]. Вважається, що всі ці чинники є провідними щодо порушень секреції різних нейропептидів, насамперед нейропептиду Y (NPY), кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ), лептину, греліну та β-ендорфіну [17, 20, 28].

Прикладом клінічного прояву функціональної гонадотропної недостатності є порушення менструального циклу з формуванням у 35 % випадків вторинної аменореї [28, 29]. При цьому відбувається порушення секреції ГнРГ, що призводить до порушення вироблення гонадотропіну: ізольоване та комбіноване зниження частоти та амплітуд ЛГ- та ФСГ-імпульсів або їх повна відсутність і зниження базальної секреції гонадотропінів [17, 30, 31]. Автори [17] описують функціональну гонадотропну недостатність як відсутність менструації протягом більше ніж 6 місяців на тлі низької або «низьконормальної» (< 5 МОд/л) концентрації ЛГ та ФСГ [17].

Викликана стресом («психогенна») аменорея — одна з найпоширеніших причин функціональної гонадотропної недостатності [32, 33]. У цих випадках рівень КРГ відіграє провідну роль. Гострий стрес супроводжується збільшенням рівня КРГ, хронічний стрес пригнічує електрофізіологічну активність генератора імпульсів ГнРГ [34]. Підвищена секреція КРГ також стимулює вироблення β-ендорфіну, який має незалежну інгібуючу дію на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь [32]. ГнРГ та секреція кортизолу вищі у жінок з функціональним центральним гіпогонадізмом порівняно зі здоровими жінками [34]. Цей факт вважається таким, що, з одного боку, демонструє значення хронічного стресу в патогенезі зростання КРГ, з іншого — пояснює порушення ГнРГ/гонадотропної секреції. У жінок із стресовою аменореєю відзначається зниження рівня АКТГ та кортизолу, така ж реакція характерна у відповідь на екзогенну стимуляцію ГнРГ [32]. Це може бути свідченням компенсаторного зниження чутливості до ГнРГ в умовах її надмірної продукції. Підвищена активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі відзначається також у жінок із аменореєю внаслідок нервової анорексії [35].

Проводячи дослідження жінок раннього репродуктивного віку із втратами вагітності I триместру в анамнезі в рамках НДР «Розробка, вдосконалення та впровадження нових методів діагностики та лікування сексуальної дисфункції у жінок різного віку із де-

фіцитом андрогенів» (№ 0122U001153), ми звернули увагу на те, що більша частина обстежених на етапі становлення менструального циклу мала його порушення (олігоменорею — аменорею) та втрату маси тіла в анамнезі (45 із 69 обстежених — 65,2 %). На час настання першої вагітності жінки відзначали дискомфорт при статевому житті, зниження лубрикації та лібідо. Показник ІМТ на час гравідарного дебюту становив < 17 кг/м². Визначення гормонального тла цих жінок при підготовці до наступної вагітності вказувало на андрогенну недостатність: рівень вільного тестостерону — 1,08 проти 3,38 пкг/мл групи контролю ($p < 0,05$), ДГЕА-С — 47,67 [31,1; 67,4] мкг/дл та 351,92 [281,27; 432,14] мкг/дл ($p < 0,001$). Концентрації статевих стероїдів прямо та статистично вірогідно корелювали з показниками гонадотропних гормонів: ЛГ та естрадіол — $r = 0,67$; ФСГ та естрадіол — $r = 0,64$; ЛГ та ДГЕА-С — $r = 0,33$ ($p = 0,02$), ФСГ та ДГЕА-С — $r = 0,27$ ($p = 0,03$). Усе це свідчило про наявність фізіологічного гіпогонадізму у жінок із гіперандрогенізмом: зниження рівня пептидних гормонів гіпофіза із значущим пригніченням рівня ЛГ (показники ФСГ 4,46 [3,89; 5,03] Од/л проти контрольної групи 7,23 [6,91; 7,54] Од/л; показники ЛГ обстежених жінок із сексуальною дисфункцією становили 2,77 [2,13; 3,41] Од/л проти показника контролю 6,63 [6,14; 7,11] Од/л), що унеможливило повноцінне залучення преантральних фолікулів із примордіального пула внаслідок дефіциту ДГЕА-С. Ці зміни, окрім класичної вторинної аменореї, нерідко супроводжуються патологією слизових оболонок репродуктивних шляхів: гіполубрикацією, зниженням лібідо, диспареунією [2, 7]. Зниження проліферативних процесів дозрівання вагінального епітелію та його потоншення сприяє формуванню дисбактеріальних станів вагіни та персистенції анаеробів. Змінюється і продукція цервікального слизу, що призводить до пригнічення імунного контролю в цій ділянці. У відповідь на недостатню продукцію естрогенів, прогестерону та андрогенів порушується глікозаміногліканова складова цервікального слизу, що пригнічує вагінальний імунітет та сприяє хронізації запальних процесів вагіни і цервікса [7].

Усе це не може не відобразитися на подальших гестаційних можливостях ендометрія як головної структури в реалізації процесу вагітності. За отриманими нами даними [37], гравідарна перебудова ендометрія супроводжується змінами в обміні нуклеїнових кислот, глікогену, глікозаміногліканів та ліпідів. При цьому саме глікоген виступає основним субстратом залоз ендометрія. Ці дані є цікавими з огляду на те, що глікоза всмоктується у травному тракті й транспортується у просвіт матки, де метаболізується як енергетичний субстрат, а її надлишок зберігається у вигляді глікогену. Самі ж механізми синтезу глікогену корелюються статевими гормонами та в жіночому організмі мають пряму залежність від овуляторності менструального циклу та функціонування жовтого тіла. Цей феномен забезпечує живлення бластоцисти при ранніх етапах вагітності та повноцінність процесів її нідації. Дослідники розглядають можливість зниженого рекрутингу запасів глікогену

матки в період доембріонального розвитку та імплантації як базису для порушення гестаційної спроможності ендометрія в майбутньому [38].

Як відреагує організм жінки на втрату маси тіла в репродуктивному аспекті, залежить від багатьох чинників, але науковці підкреслюють значення віку пацієнтки, часу від початку менструальної функції, швидкості втрати маси тіла та наявності генетичних поліморфізмів кожної окремо взятої жінки. В обстежених нами жінок таким поліморфізмом була виявлена мутація MTHFR 677 C>T — гомозигота TT, що супроводжувалося гіпергомоцистеїнемією (10,13 [8,5; 13,3] ммоль/л, у контролі — 4,95 [4,52; 5,48] ммоль) та дефіцитом вітаміну D (16,8 [11,3; 19,5] нмоль/л).

Усе це призводить до майбутніх мультифакторіальних розладів здоров'я молодих жінок: розладів травної системи — у 22,6 %, а за даними деяких авторів, до 70 %; сечостатевої системи — у 15,0 %, органів дихання — 14,8 %, системи кровообігу — 13,9 % та опорно-рухової системи — 22 % [39, 40].

Висновки

Стан здоров'я жінок раннього репродуктивного віку має прямий зв'язок із станом здоров'я дівчаток-підлітків. Менструальна та сексуальна жіноча дисфункція — це багатофакторний розлад, який погіршує фертильність жінок, призводить до втрат вагітності, безпліддя, аномального перебігу гестації. Дисметаболічні розлади, порушення оваріального стероїдогенезу при гіпоталамо-гіпофізарному дисбалансі надають проблемі мультидисциплінарності.

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

Список літератури

1. Armijo P.R., Flores L., Huynh L., Strong S., Mukkamala S., Shillcutt S. Fertility and Reproductive Health in Women Physicians. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2021 Dec. 30(12). 1713-1719. doi: 10.1089/jwh.2020.8671. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33465005.
2. Semeniuk L.M., Yuzvenko T.Yu., Chernukha L.S. Hormonal aspects of reproductive health disorders in women with a history of female sexual dysfunction and early pregnancy loss. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2022. 1(77). 17-22. Doi: 10.30978/CEES-2022-1-17 (in Ukrainian).
3. Dereń K., Wyszynska J., Nyankovsky S., Nyankovska O., Yatsula M., Łuszczki E., et al. Secular Trends of Underweight, Overweight, and Obesity in Children and Adolescents from Ukraine. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2021 Mar 23. 18(6). 3302. doi: 10.3390/ijerph18063302. PMID: 33806798; PMCID: PMC8004989.
4. Makarchuk M.O., Dziombak A.B. Characteristics of women reproductive potential with disordered menstrual function, taking into account the body mass index. *Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2017. 2. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.8046> (in Ukrainian).
5. Gould L.M., Cabre H.E., Brewer G.J., Hirsch K.R., Blue M.N.M., Smith-Ryan A.E. Impact of Follicular Menstrual Phase on Body Composition Measures and Resting Metabolism. *Med.*

Sci. Sports Exerc. 2021 Nov 1. 53(11). 2396-2404. doi: 10.1249/MSS.0000000000002702. PMID: 34280938.

6. Salem A.M. Variation of Leptin During Menstrual Cycle and Its Relation to the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis: A Systematic Review. *Int. J. Womens Health*. 2021 May 10. 13. 445-458. doi: 10.2147/IJWH.S309299. PMID: 34007218; PMCID: PMC8121381.

7. Semeniuk L.M., Yuzvenko T.Yu., Ventskivska I.B., Chernukha L.S. Hypoandrogenism as a manifestation of comorbid pathology in the violation of natural fertility of women of reproductive age. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2022. 3(79). 27-31. Doi: 10.30978/CEES-2022-3-27 (in Ukrainian).

8. MacGregor K.A., Gallagher I.J., Moran C.N. Relationship Between Insulin Sensitivity and Menstrual Cycle Is Modified by BMI, Fitness, and Physical Activity in NHANES. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021 Sep 27. 106(10). 2979-2990. doi: 10.1210/clinem/dgab415. PMID: 34111293; PMCID: PMC8475204.

9. Konwiser A., Korytko O. Influence of obesity on reproductive health before and during pregnancy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(8). 446-450. Doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1224.

10. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr. Obes. Rep*. 2019 Dec. 8(4). 472-479. doi: 10.1007/s13679-019-00357-x. PMID: 31691175.

11. Calcaterra V., Verduci E., Cena H., Magenes V.C., Todisco C.F., Tenuta E., Gregorio C., et al. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*. 2021 May 28. 13(6). 1848. doi: 10.3390/nu13061848. PMID: 34071499; PMCID: PMC8228678.

12. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobyliak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol. (Torino)*. 2021 Dec. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0. PMID: 35040301.

13. Bertapelli F., Pitetti K., Agiovlasis S., Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res. Dev. Disabil*. 2016 Oct. 57. 181-92. doi: 10.1016/j.ridd.2016.06.018. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27448331.

14. Pankiv V., Yuzvenko T., Pankiv I. Vitamin D status among adolescent females with polycystic ovary syndrome. *Child's Health*. 2022. 17(5). 217-220. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.5.2022.1520>.

15. Muroi Y., Ishii T. A novel neuropeptide Y neuronal pathway linking energy state and reproductive behavior. *Neuropeptides*. 2016 Oct. 59. 1-8. doi: 10.1016/j.npep.2016.09.002. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27659234.

16. Best D., Avenell A., Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum. Reprod. Update*. 2017 Nov 1. 23(6). 681-705. doi: 10.1093/humupd/dmx027. PMID: 28961722.

17. Nestor C.C., Kelly M.J., Rønnekleiv O.K. Cross-talk between reproduction and energy homeostasis: central impact of estrogens, leptin and kisspeptin signaling. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2014 Mar. 17(3). 109-28. doi: 10.1515/hmbci-2013-0050. PMID: 25372735; PMCID: PMC4959432.

18. Meczekalski B., Katulski K., Czyżyk A., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its

influence on women's health. *J. Endocrinol. Invest.* 2014 Nov. 37(11). 1049-56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.

19. Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm. Metab. Res.* 2013 Dec. 45(13). 919-27. doi: 10.1055/s-0033-1355399. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24155252.

20. Chou S.H., Chamberland J.P., Liu X., Matarese G., Gao C., Stefanakis R., et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011 Apr 19. 108(16). 6585-90. doi: 10.1073/pnas.1015674108. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21464293; PMCID: PMC3080974.

21. Semenyna H.B., Pankiv V.I., Pashkovska N.V., Korytko O.O., Pankiv I.V. Ovarial factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020. 71(1). 65-71. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.09>.

22. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J. Endocrinol. Invest.* 2014. 37(11). 1049-56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.

23. Gao T., Wu L., Chang F., Cao G. Low circulating ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. J.* 2016. 63(1). 93-100. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0318. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26607017; PMCID: PMC4975374.

24. Schneider L.F., Monaco S.E., Warren M.P. Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating. *Fertil. Steril.* 2008 Jul. 90(1). 121-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.002. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18001718.

25. Andrews Z.B. The next big LEAP2 understanding ghrelin function. *J. Clin. Invest.* 2019 Sep 3. 129(9). 3542-3544. doi: 10.1172/JCI131023. PMID: 31424426; PMCID: PMC6715379.

26. Becker K.R., Mancuso C., Dreier M.J., Asanza E., Breithaupt L., Slattery M., Plessow F., et al. Ghrelin and PYY in low-weight females with avoidant/restrictive food intake disorder compared to anorexia nervosa and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology.* 2021 Jul. 129. 105243. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105243. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34049199; PMCID: PMC8363304.

27. Yatsenko S.A., Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol. Reprod.* 2019 Sep 1. 101(3). 549-566. doi: 10.1093/biolre/iox084. PMID: 31077289; PMCID: PMC8127036.

28. Tanriverdi F., Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: clinical perspectives. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. 11. 1835-1843. doi: 10.2147/NDT.S65814.

29. Fourman L.T., Fazeli P.K. Neuroendocrine causes of amenorrhea — an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Mar. 100(3). 812-24. doi: 10.1210/jc.2014-3344. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25581597; PMCID: PMC4333037.

30. Vezzoli V., Duminuco P., Bassi I., Guizzardi F., Persani L., Bonomi M. The complex genetic basis of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Minerva Endocrinol.* 2016 Jun. 41(2). 223-39. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26934720.

31. Sophie Gibson M.E., Fleming N., Zuidwijk C., Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2020 Feb 6. 12(Suppl. 1). 18-27. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178. PMID: 32041389; PMCID: PMC7053439.

32. Roberts R.E., Farahani L., Webber L., Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020 Jul 30. 11. 2042018820945854. doi: 10.1177/2042018820945854. PMID: 32843957; PMCID: PMC7418467.

33. Garg D., Berga S.L. Neuroendocrine mechanisms of reproduction. *Handb. Clin. Neurol.* 2020. 171. 3-23. doi: 10.1016/B978-0-444-64239-4.00001-1. PMID: 32736757.

34. Schliep K.C., Mumford S.L., Vladutiu C.J., Ahrens K.A., Perkins N.J., Sjaarda L.A., Kissell K.A., et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology.* 2015 Mar. 26(2). 177-84. doi: 10.1097/EDE.0000000000000238. PMID: 25643098; PMCID: PMC4315337.

35. Prokai D., Berga S.L. Neuroprotection via Reduction in Stress: Altered Menstrual Patterns as a Marker for Stress and Implications for Long-Term Neurologic Health in Women. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Dec 20. 17(12). 2147. doi: 10.3390/ijms17122147. PMID: 27999413; PMCID: PMC5187947.

36. Monteleone P., Scognamiglio P., Monteleone A.M., Perillo D., Maj M. Cortisol awakening response in patients with anorexia nervosa or bulimia nervosa: relationships to sensitivity to reward and sensitivity to punishment. *Psychol. Med.* 2014 Sep. 44(12). 2653-60. doi: 10.1017/S0033291714000270. PMID: 25055178.

37. Semeniuk L.M. Insufficient luteal phase of menstrual cycle — alarm bell for the future reproductive losses. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2019. 1(65). 94-97. Doi: 0.30978/CEES-2019-1-94 (in Ukrainian).

38. Mishyna K.M., Kuzyk P.V., Gychka S.G. Morphological manifestation of glycogen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success. *UMJ.* 2020. 2(136). 1-4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.176080 (in Ukrainian).

39. Bowman K., Rose J. Estradiol stimulates glycogen synthesis whereas progesterone promotes glycogen catabolism in the uterus of the American mink (*Neovison vison*). *Anim. Sci. J.* 2017 Jan. 88(1). 45-54. doi: 10.1111/asj.12564. Epub 2016 May 12. PMID: 27170562; PMCID: PMC5107167.

40. Hoellen F., Hornemann A., Haertel C., Reh A., Rody A., Schneider S., et al. Does maternal underweight prior to conception influence pregnancy risks and outcome? *In Vivo.* 2014 Nov-Dec. 28(6). 1165-70. PMID: 25398817.

Отримано/Received 21.12.2022

Рецензовано/Revised 08.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.03.2023 ■

Information about authors

Semeniuk L.M., MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7354-7061>

Pankiv V.I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Chernukha L.V., Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Yuzvenko T.Yu., Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

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

L.M. Semeniuk, V.I. Pankiv, L.V. Chernukha, T.Yu. Yuzvenko

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Adolescent menstrual dysfunction as a marker of future disorders of women's sexual and reproductive health

Abstract. The literature review considers the health state in women of early reproductive age. This is related to the common factors of formation that arise in adolescence, and are clinically manifested in the reproductive age. Disorders of the reproductive system functioning in puberty often lead to infertility, obstetric complications and perinatal losses. Ghrelin is a factor in the pathogenesis of functional amenorrhea during weight loss. Its concentration has a negative correlation with body mass index and androgen levels in the female body. Excessive physical exertion is one of the causes of functional amenorrhea, because this pathology is associated with increased levels of β -endorphin and ghrelin, as well as extremely low concentrations of leptin. Recent researches have demonstrated the importance of hidden genetic reproductive polymorphisms in women with the above-mentioned risk factors for amenorrhea for the future impairment of fertility. That is why women without genetic polymorphisms are able to restore both menstrual and reproductive functions after eliminating the influence of risk factors. However, in patients with some types

of genetic mutations, amenorrhea persists despite the normalization of body weight, disappearance of stress and/or reduction of physical exertion. Under conditions of war in Ukraine, there is an increase in the frequency of hypothalamic dysfunctions in women of active reproductive age with a decrease in body weight against the background of stress, head injuries, which gives the problem an extreme acuteness and urgency. An example of a clinical manifestation of functional gonadotropin insufficiency is a menstrual disorder with the formation of secondary amenorrhea in 35 % of cases. Stress-induced (psychogenic) amenorrhea is one of the most common causes of functional gonadotropin deficiency. Menstrual and sexual female dysfunction is a multifactorial disorder that impairs women's fertility, leads to pregnancy loss, infertility, and abnormal gestation. Due to dysmetabolic disorders, violations of ovarian steroidogenesis with hypothalamic-pituitary imbalance, this problem becomes multidisciplinary.

Keywords: menstrual dysfunction; adolescents; disorders of women's sexual and reproductive health

UDC 618.11-007.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1259>

L.B. Markin, O.O. Korutko, T.V. Fartushok, N.V. Fartushok,
Yu.M. Fedevych, E.A. Dzhailova, V.S. Zhykovskiy
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Association of polycystic ovary syndrome with multiple health factors and adverse pregnancy outcomes

Abstract. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an endocrine and metabolic disorder in women of reproductive age, is characterized by high androgen levels, irregular periods, and small cysts in the ovaries. PCOS affects approximately 10 % of reproductive age women of all races and ethnicities. PCOS has been recognized to affect women of reproductive age since antiquity and in the 21st century, it emerges as the most widespread and serious reproductive metabolic disorder in the world. PCOS is a multifactorial disorder that affects both the reproductive and metabolic health of women. In addition, PCOS is a leading symptom of infertility in women. Nevertheless, women with PCOS who become pregnant unfortunately have an increased risk of complications, such as gestational diabetes mellitus (GDM), preterm birth. Many people believe GDM disappears after childbirth, despite the fact that GDM is a warning symptom of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. According to growing evidence, GDM complicates 40 % of PCOS pregnancies, suggesting that PCOS is a risk factor for GDM. Hence, PCOS is a lifelong disorder that can eventually lead to various long-term health complications, including chronic menstrual irregularity, infertility, endometrial hyperplasia, and endometrial cancer. Thus, it's a scientific fact that both PCOS and GDM are significantly associated with each other. However, most studies on the risk of GDM in PCOS patients are retrospective. Therefore, there is no strong evidence whether PCOS is a risk factor for GDM or any other related factor. PCOS, a polygenic endocrinopathy, is in a true sense a set of diseases that worsen the state of the body. Reproductive and metabolic disorders associated with PCOS cause several clinical symptoms, such as irregular and painful periods, hirsutism, acanthosis nigricans, acne, psoriasis, anxiety, mood swings, patterned baldness, cardiovascular problems, type 2 diabetes, infertility, pelvic pain, low libido, low self-esteem, etc. Further studies are needed to understand the genetic and epigenetic contributions of PCOS, PCOS-related comorbidities, the role of placenta in nutrient availability, and influence of medications that may affect the long-term offspring health.

Keywords: polycystic ovary syndrome; pregnancy complications; gestational diabetes mellitus; PCOS-related comorbidities; review

Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects approximately 10 % reproductive age women of all races and ethnicities [1, 2]. PCOS has been recognized to affect women of reproductive age since antiquity and in the 21st century, it emerges as the most widespread and serious reproductive-metabolic disorder in the world [3]. PCOS is a multifactorial disorder that affects the female reproductive system and is characterized by hyperandrogenism, ovarian dysfunction, and polycystic ovarian morphology [4].

However, the phenotypic heterogeneity among women with PCOS variably affect pregnancy outcomes. Women with

PCOS may have challenges conceiving secondary to the effects of obesity, metabolic dysfunction including insulin resistance (IR), inflammation, or endocrine abnormalities. These conditions influence ovulatory function, endometrial receptivity, and oocyte quality [5]. The phenotypic variability of PCOS and differences in diagnostic criteria from adolescence to adulthood have contributed to the research, intervention, and clinical management challenges for this condition [6].

Pregnant women with PCOS have increased risks for adverse pregnancy outcomes, independent of subfertility and use of assisted reproductive technology [7]. Adverse peri-

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

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

Для кореспонденції: Маркін Л.Б., доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Markin L.B., MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

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

natal outcomes include early pregnancy loss, gestational diabetes mellitus (GDM), hypertensive spectrum disorder (i.e., gestational hypertension and preeclampsia), small- and large-for-gestational-age infants (SGA, LGA), preterm birth, and cesarean deliveries [8, 9].

The pathobiology of these adverse perinatal outcomes among women with PCOS is debated. The metabolic, genetic, clinical, and biochemical characteristics of PCOS contribute to an altered intrauterine environment, increased risks for pregnancy complications, and long-term fetal developmental programming risks observed in this higher risk population. Despite the higher rates of adverse pregnancy outcomes associated with PCOS, there is no consensus on perinatal guidelines specific to the management of PCOS in pregnancy. Increased surveillance and clinical management strategies during pregnancy have been directed from PCOS-related conditions and characteristics [10, 11].

PCOS is complicated by phenotypic heterogeneity, different diagnostic criteria, and variable chronic health conditions that an individual may have entering pregnancy, which challenges the development of evidenced-based strategies to improve pregnancy outcomes. PCOS-related comorbidities include overweight/obesity, IR, dyslipidemia, low-grade chronic inflammation, and mental health disorders [12]. PCOS is associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes, but the effect of the different PCOS phenotypes on these adverse outcomes are conflicting [13].

Women with PCOS who undergo *in vitro* fertilization (IVF) have similar clinical pregnancy rates as other women who undergo IVF for other infertility causes. In a recent meta-analysis, among women who underwent IVF, PCOS was associated with higher rates of miscarriage (odds ratio (OR) 1.52; 95% confidence interval (CI) 1.04–2.22), ovarian hyperstimulation syndrome (OR 4.62; 95% CI 3.20–6.68), GDM (OR 2.67; 95% CI 1.43–4.98), gestational hypertension (OR 2.06; 95% CI 1.45–2.91), LGA (OR 2.10; 95% CI 1.01–4.37), and preterm birth (PTB) (OR 1.60; 95% CI 1.25–2.04) compared with IVF performed for other causes of infertility [7]. The review was limited by varying degrees of heterogeneity between the studies and the limited number of prospective studies included in the analysis but underscore the significant risks associated with PCOS among this higher risk IVF population.

The most common pregnancy complications reported among women with PCOS are GDM (OR 2.78–3.58) and hypertensive spectrum disorder (OR 2.46–3.43), which are significantly increased, independent of age, fertility treatment, obesity status, or other confounding demographic factors [8, 13, 14].

A significant number of these women meet criteria for metabolic syndrome; research models have suggested preconception or early pregnancy measures of sex-hormone binding globulin, afamin, androstenedione, fasting glucose and triglycerides, and IR as potential predictors of GDM among the PCOS population. These metabolic markers are in addition to known risk factors such as age, obesity, prediabetes, family history of diabetes, and history of GDM [15, 16].

Prospective studies are needed to determine the efficacy of these markers in predicting GDM among women with PCOS. The association of PCOS with adverse neonatal outcomes is inconsistent. In the most recent meta-analyses, PCOS was associated with an increase in the risk for PTB (OR 1.52–1.93) [7, 14].

Studies have reported an increased risk for both SGA and LGA among women with PCOS but only when considering prospective studies and within specific populations [8]. Opposite growth outcomes may suggest different underlying comorbidities known to affect growth, including IR, prediabetes, dyslipidemia, hypertensive disorders, obesity, obstructive sleep apnea, and over-/undernutrition. Neonates born to mothers with PCOS have higher rates of neonatal intensive care unit admissions (OR 1.74–2.31) and perinatal mortality (OR 1.83–3.07) [8, 17].

The placenta is the largest endocrine organ during pregnancy, communicating with both the fetus and the mother to ensure normal fetal development and growth. The placenta serves as a mediator of pregnancy complications, neonatal outcomes, and developmental programming of the offspring [18]. Human studies suggest higher prevalence of placental infarctions, villitis, and villous immaturity even after adjusting for significant demographic and pregnancy complications associated with PCOS during pregnancy [19]. The variable PCOS phenotype and the significant maternal and neonatal morbidities associated with PCOS have contributed to the challenges and paucity of studies focused on placental dysfunction and contributions to adverse outcomes.

Offspring born to women with PCOS are associated with increased risks for higher childhood body mass index (BMI), abnormal cardiometabolic markers, and neurodevelopmental disorders [20]. The genetic and epigenetic contributions of PCOS, PCOS-related comorbidities, and adverse pregnancy conditions (GDM, SGA, LGA, and preeclampsia) affect the intrauterine environment and long-term offspring health.

Periconception individuals with PCOS have multiple factors that are associated with increased perinatal complications [21]. Pregnancy is often a motivating period for individuals and families. Optimizing health before pregnancy may improve pregnancy outcomes and maternal lifelong health. The preconception period provides a window of opportunity where pregnancy-related complications can be discussed, preventative screening and safe treatments during pregnancy can be initiated, and nutritional and lifestyle behaviors can be optimized to improve oocyte quality and potentially pregnancy outcomes [22].

Pre-pregnancy BMI is strongly associated with adverse perinatal outcomes and incrementally increases the risk for preeclampsia, GDM, indicated preterm delivery, and macrosomia [23, 24]. Lifestyle interventions incorporating high-quality nutrition, physical activity, and behavioral strategies should be advised before pregnancy as the primary approach to aid in losing weight and improving health [25]. Studies have demonstrated improved fecundity and live birth rates among modest weight-loss (5–10 % of initial body weight) and healthy lifestyle interventions in the subfertile PCOS population, but trials showing a benefit from a weight-loss intervention pre-pregnancy to reduce pregnancy-related complications are currently lacking [26].

Antiobesity medications are not recommended during pregnancy, and women should be advised to discontinue and implement other strategies before pregnancy [27]. Although bariatric surgery has been shown to decrease rates of GDM, hypertensive disorders, and macrosomia, it has associated risks with potential postsurgical complications, fetal growth restriction, and nutritional challenges that need to be considered [28]. Among women who undergo bariatric surgery, pregnancy should be avoided within 1 year of the operation or weight stabilization. Bariatric surgery often improves IR, impaired glucose tolerance, hyperlipidemia, and sleep-disordered breathing, but as an intervention to improve conception rates or pregnancy-related complications among women with PCOS is considered investigational.

PCOS is also associated with an increased risk of depression, anxiety, bipolar disorder, eating disorders, and obsessive-compulsive disorder, particularly among individuals with weight concerns or subfertility [29]. Routine screening for depression, anxiety, and other mental health disorders are recommended upon diagnosis of PCOS and if negative to screen again among those with high-risk factors such as obesity, diabetes, pregnancy, postpartum, or family history of mental health disorders [29].

IR, hyperinsulinemia, and impaired glucose tolerance are common features observed among individuals with PCOS that may present even during adolescence. Because of the increased risk for GDM, women are recommended to be screened for diabetes and cardiovascular risk factors (obesity, dyslipidemia, and nicotine use) before conception.

International guidelines have recommended a 75-g oral glucose tolerance test to be offered in all women with PCOS when planning pregnancy or seeking fertility treatment [30]. Women taking metformin should discontinue the medication for at least 3 to 5 days before oral glucose tolerance test.

IR and obesity are strongly associated with sleep-breathing disorders. Obstructive sleep apnea increases the risk for GDM and preeclampsia 2–3-fold in addition to more rare maternal outcomes such as cardiomyopathy, pulmonary edema, and mortality [31]. Therefore, women with PCOS should be screened for symptoms related to sleep-breathing disorders preconception and throughout pregnancy [32].

Women with PCOS have higher risks for adverse pregnancy outcomes and are recommended to have closer surveillance during the prenatal and postpartum period. Even after adjusting for significant confounders, individuals with PCOS have up to a 2-fold higher risk for hypertensive spectrum disorder and GDM [4]. However, there are no specific guidelines for antenatal fetal surveillance or ultrasound assessments for PCOS. Recommendations for this population is driven by the high-risk characteristics that women with PCOS commonly have. Therefore, individualized fetal surveillance and perinatal management is recommended.

Metformin use during pregnancy among women with polycystic ovary syndrome Metformin has been widely used in women with PCOS for induction ovulation, to improve insulin sensitivity and treat prediabetes in women planning to conceive. It readily crosses the placenta, but studies do not demonstrate an associated teratogenic risk with short-term use of metformin during pregnancy [33]. Metformin

has not been shown by most of the randomized controlled trials (RCTs) to improve pregnancy outcomes, including miscarriage, PTB, excess gestational weight gain, GDM, or preeclampsia [34]. Although some observational trials and meta-analyses have suggested that metformin may decrease early pregnancy loss and preterm delivery the American Society for Reproductive Medicine published guidelines on the role of metformin for ovulation induction in PCOS and concluded insufficient evidence that metformin alone increases live birth rates or decreases miscarriage [35]. The Preg-Met study was an RCT among women with PCOS (Rotterdam criteria) who were randomized to 1700 to 2000 mg metformin versus placebo at 5 to 12 weeks of pregnancy in 11 centers in Norway [36]. In both Preg-Met and Preg-Met 2, metformin did not statistically reduce GDM, preeclampsia, preterm birth, cesarean delivery, birthweight, or macrosomia (defined as > 4500 g) [37]. Similarly, a Cochrane review and meta-analysis, which included RCTs of high-risk women with PCOS, obesity, or IR who were treated with metformin periconception or before 20 weeks gestation, did not improve GDM risk (risk ratio 1.03; 95% CI 0.85–1.24) compared with placebo [38]. The available data are insufficient to support metformin use to prevent miscarriage or PTB. Long-term use of metformin seems to be effective at reducing b-cell demand and progression of GDM to type 2 diabetes mellitus (T2DM) [39]. However, it is unlikely that the short-term, marked IR of pregnancy, and the demand for a 2-fold increase in insulin secretion can be significantly mitigated by metformin.

The PCOS and GDM offspring studies were limited by relatively small follow-up populations from the original cohorts. A systematic review and meta-analysis of GDM or PCOS RCTs (778 children) of mothers randomized to metformin versus insulin or placebo concluded that prenatal metformin was associated with increased offspring weight but not height or BMI during childhood [40]. Recently, the Metformin in Type 2 Diabetes RCT (MiTY) was completed, which randomized 502 women with T2DM on insulin to metformin or placebo in 25 centers in Canada and 4 in Australia and included 17 % of women with PCOS (MiTy) [41].

PCOS is a high-risk condition, but studies are inconclusive on whether the prevalence of postpartum depression is increased in this population [42]. However, screening for depression and anxiety should be performed through the first year postpartum [43].

Although PCOS is commonly associated with biologically plausible physiologic and psychological causes of breastfeeding challenges, such as IR, hyperandrogenism effects on prolactin, and breast tissue transformation; higher BMI is a stronger risk factor for lower breastfeeding rates than PCOS alone [44]. Women who develop GDM and breastfeed for at least 6 months reduce their risk for T2DM and the long-term risk to their offspring for childhood obesity [45]. One of the strongest risk factors for later obesity, metabolic disease, and T2DM is postpartum weight retention [46]. Encouraging the continuation of healthy lifestyle interventions and resuming or initiating metformin in the postpartum period are important for preventing the progression of metabolic dysfunction and T2DM. Metformin can be immediately resumed postpartum.

PCOS is associated with multiple health factors and adverse pregnancy outcomes that can challenge the transition from pregnancy to parenthood and long-term chronic health disease management.

Conclusions

Women with PCOS should be informed of their increased pregnancy risks, including early pregnancy loss, GDM, hypertensive spectrum disorder, and cesarean deliveries. Preconception health optimization to screen for mood disorders, diabetes, and cardiopulmonary risk factors with the implementation of lifestyle interventions or specific therapies is strongly recommended. Prospective, preconception intervention studies are needed to determine efficacy of reducing adverse pregnancy outcomes. Offspring of women with PCOS have higher rates of increased BMI, abnormal cardiometabolic markers, and neurodevelopmental disorders. Further studies are needed to understand the genetic and epigenetic contributions of PCOS, PCOS-related comorbidities, placenta's role in nutrient availability, and influence of medications that may affect the long-term offspring health. Metformin is not recommended to be continued beyond the first trimester to improve perinatal outcomes, but it can be immediately restarted after delivery.

References

1. Sadeghi H.M., Adeli I., Calina D., Docea A.O., Mousavi T., Daniali M., Nikfar S. et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jan 6. 23(2). 583. doi: 10.3390/ijms23020583.
2. Bjekić-Macut J., Vukašin T., Velija-Ašimi Z., Bureković A., Zdravković M., Andrić Z., Branković M. et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Contemporary Clinical Approach. *Curr. Pharm. Des.* 2021. 27(36). 3812-3820. doi: 10.2174/1381612827666210119104721.
3. Choudhury A.A., Rajeswari V.D. Polycystic ovary syndrome (PCOS) increases the risk of subsequent gestational diabetes mellitus (GDM): a novel therapeutic perspective. *Life Sci.* 2022 Dec 1. 310. 121069. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121069.
4. Palomba S., de Wilde M.A., Falbo A., Koster M.P., La Sala G.B., Fauser B.C. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update.* 2015 Sep-Oct. 21(5). 575-92. doi: 10.1093/humupd/dmv029.
5. Valent A.M., Barbour L.A. Management of Women with Polycystic Ovary Syndrome During Pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021 Mar. 50(1). 57-69. doi: 10.1016/j.ecl.2020.10.005.
6. Balen A.H., Morley L.C., Misso M., Franks S., Legro R.S., Wijeyaratne C.N., Stener-Victorin E. et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum. Reprod. Update.* 2016 Nov. 22(6). 687-708. doi: 10.1093/humupd/dmw025.
7. Sha T., Wang X., Cheng W., Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod. Biomed Online.* 2019 Aug. 39(2). 281-293. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.03.203.
8. Yu H.F., Chen H.S., Rao D.P., Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec. 95(51). e4863. doi: 10.1097/MD.0000000000004863.
9. Farland L.V., Stern J.E., Liu C.L., Cabral H.J., Coddington C.C., Diop H., Dukhovny D., Hwang S., Missmer S.A. Polycystic ovary syndrome and risk of adverse pregnancy outcomes: a registry linkage study from Massachusetts. *Hum. Reprod.* 2022 Oct 31. 37(11). 2690-2699. doi: 10.1093/humrep/deac210.
10. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome — Part 1. *Endocr. Pract.* 2015 Nov. 21(11). 1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
11. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R.J.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018 Aug. 110(3). 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
12. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2019 Jan. 133(1). 1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.
13. Mumm H., Jensen D.M., Sørensen J.A., Andersen L.L., Ravn P., Andersen M., Glintborg D. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015 Feb. 94(2). 204-11. doi: 10.1111/aogs.12545.
14. Qin J.Z., Pang L.H., Li M.J., Fan X.J., Huang R.D., Chen H.Y. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013 Jun 26. 11. 56. doi: 10.1186/1477-7827-11-56.
15. Königer A., Iannaccone A., Hajder E., Frank M., Schmidt B., Schleussner E., Kimmig R. et al. Afamin predicts gestational diabetes in polycystic ovary syndrome patients preconceptionally. *Endocr. Connect.* 2019 May 1. 8(5). 616-624. doi: 10.1530/EC-19-0064.
16. Zheng W., Huang W., Zhang L., Tian Z., Yan Q., Wang T., Zhang L., Li G. Early pregnancy metabolic factors associated with gestational diabetes mellitus in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: a two-phase cohort study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019 Aug 23. 11. 71. doi: 10.1186/s13098-019-0462-6.
17. Boomsma C.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G., Visser G.H., Fauser B.C., Macklon N.S. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update.* 2006 Nov-Dec. 12(6). 673-83. doi: 10.1093/humupd/dml036.
18. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011 Mar. 204(3). 193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
19. Koster M.P., de Wilde M.A., Veltman-Verhulst S.M., Houben M.L., Nikkels P.G., van Rijn B.B., Fauser B.C. Placental characteristics in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2015 Dec. 30(12). 2829-37. doi: 10.1093/humrep/dev265.
20. Vanky E., Engen Hanem L.G., Abbott D.H. Children born to women with polycystic ovary syndrome: short- and long-term impacts on health and development. *Fertil. Steril.* 2019 Jun. 111(6). 1065-1075. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.015.

21. Doherty D.A., Newnham J.P., Bower C., Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet. Gynecol.* 2015 Jun. 125(6). 1397-1406. doi: 10.1097/AOG.0000000000000852.
22. Gu L., Liu H., Gu X., Boots C., Moley K.H., Wang Q. Metabolic control of oocyte development: linking maternal nutrition and reproductive outcomes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015 Jan. 72(2). 251-71. doi: 10.1007/s00018-014-1739-4.
23. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Vitamin D status among adolescent females with polycystic ovary syndrome. *Child's Health.* 2022. 17(5). 217-220. doi: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1520.
24. Schummers L., Hutcheon J.A., Bodnar L.M., Lieberman E., Himes K.P. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet. Gynecol.* 2015 Jan. 125(1). 133-143. doi: 10.1097/AOG.0000000000000591.
25. Moran L.J., Hutchison S.K., Norman R.J., Teede H.J. Life-style changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011 Feb 16. 2. CD007506. doi: 10.1002/14651858.CD007506.pub2.
26. Legro R.S., Dodson W.C., Kunselman A.R., Stetter C.M., Kris-Etherton P.M., Williams N.I., Gnatak C.L. et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy with Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Jul. 101(7). 2658-66. doi: 10.1210/jc.2016-1659.
27. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014 Jan 1. 311(1). 74-86. doi: 10.1001/jama.2013.281361.
28. Falcone V., Stopp T., Feichtinger M., Kiss H., Eppel W., Husslein P.W., Prager G., Göbl C.S. Pregnancy after bariatric surgery: a narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Dec 27. 18(1). 507. doi: 10.1186/s12884-018-2124-3.
29. Brutocao C., Zaiem F., Alsawas M., Morrow A.S., Murad M.H., Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018 Nov. 62(2). 318-325. doi: 10.1007/s12020-018-1692-3.
30. Andersen M., Glinborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? *Eur. J. Endocrinol.* 2018 Sep. 179(3). D1-D14. doi: 10.1530/EJE-18-0237.
31. Farabi S.S., Barbour L.A., Heiss K., Hirsch N.M., Dunn E., Hernandez T.L. Obstructive Sleep Apnea is Associated with Altered Glycemic Patterns in Pregnant Women with Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019 Jul 1. 104(7). 2569-2579. doi: 10.1210/jc.2019-00159.
32. Kahal H., Kyrou I., Tahrani A.A., Randevo H.S. Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology. *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 2017 Oct. 87(4). 313-319. doi: 10.1111/cen.13392.
33. Barbour L.A., Scifres C., Valent A.M., Friedman J.E., Buchanan T.A., Coustan D., Aagaard K. et al. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018 Oct. 219(4). 367.e1-367.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.013.
34. Newman C., Dunne F.P. Metformin for pregnancy and beyond: the pros and cons. *Diabet. Med.* 2022 Mar. 39(3). e14700. doi: 10.1111/dme.14700.
35. Wu Y., Tu M., Huang Y., Liu Y., Zhang D. Association of Metformin with Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2020 Aug 3. 3(8). e2011995. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11995.
36. Vanky E., Stridsklev S., Heimstad R., Romundstad P., Skogøy K., Kleggetveit O., Hjelle S. et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Dec. 95(12). E448-55. doi: 10.1210/jc.2010-0853.
37. Løvvik T.S., Carlsen S.M., Salvesen Ø., Steffensen B., Bixo M., Gómez-Real F., Lønnebotn M. et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Apr. 7(4). 256-266. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30002-6.
38. Dodd J.M., Grivell R.M., Deussen A.R., Hague W.M. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. 7(7). CD010564. doi: 10.1002/14651858.CD010564.pub2.
39. Aroda V.R., Christophi C.A., Edelstein S.L., Zhang P., Herman W.H., Barrett-Connor E., Delahanty L.M. et al., for the Diabetes Prevention Program Research Group. The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women with and without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015. 100(4). 1646-1653. doi: 10.1210/jc.2014-3761.
40. Van Weelden W., Wekker V., de Wit L., Limpens J., Ijäs H., van Wassenaer-Leemhuis A.G. et al. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. *Diabetes Ther.* 2018 Oct. 9(5). 1811-1829. doi: 10.1007/s13300-018-0479-0.
41. Feig D.S., Donovan L.E., Zinman B., Sanchez J.J., Asztalos E., Ryan E.A., Fantus I.G. et al.; MiTy Collaborative Group. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct. 8(10). 834-844. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30310-7.
42. March W.A., Whitrow M.J., Davies M.J., Fernandez R.C., Moore V.M. Postnatal depression in a community-based study of women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018 Jul. 97(7). 838-844. doi: 10.1111/aogs.13332.
43. O'Connor E., Senger C.A., Henninger M.L., Coppola E., Gaynes B.N. Interventions to Prevent Perinatal Depression: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2019. 321(6). 588-601. doi: 10.1001/jama.2018.20865.
44. Joham A.E., Nanayakkara N., Ranasinha S., Zoungas S., Boyle J., Harrison C.L., Forder P. et al. Obesity, polycystic ovary syndrome and breastfeeding: an observational study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016 Apr. 95(4). 458-66. doi: 10.1111/aogs.12850.
45. Sorokman T., Sokolnyk S., Popeluk N. Family behavioral treatment for school-aged children obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023. 19(1). 27-31. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1238.
46. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobylak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2021 Dec. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.

Received 09.01.2023

Revised 24.02.2023

Accepted 07.03.2023 ■

Information about authors

Markin L.B., MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0237-7808>
 Korutko O.O., PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>
 Fartushok T.V., PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6571-0108>
 Fartushok N.V., PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2824-8473>
 Fedevych Yu.M., PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2536-8376>
 Dzhaliilova E.A., PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7745-3663>
 Zhykovskiy V.S., PhD, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0594-5316>

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

Маркін Л.Б., Коритко О.О., Фартушок Т.В., Фартушок Н.В., Федевич Ю.М., Джалилова Е.А., Жуковський В.С.
 Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Взаємозв'язок синдрому полікістозних яєчників із певними чинниками та несприятливим перебігом вагітності

Резюме. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — ендокринний і метаболічний розлад у жінок репродуктивного віку, характеризується підвищеним рівнем андрогенів, нерегулярними менструаціями та появою кіст в яєчниках. СПКЯ вражає приблизно 10 % жінок репродуктивного віку будь-якої раси та етнічної групи. У XXI столітті СПКЯ розглядається як найпоширеніший серйозний репродуктивний і метаболічний розлад. СПКЯ — це багаточинна патологія, що впливає на репродуктивне здоров'я жінок, провідний симптом безпліддя. На тлі вагітності жінки із СПКЯ мають підвищений ризик ускладнень, таких як гестаційний цукровий діабет (ГЦД), передчасні пологи. Попри думку, що ГЦД зникає після пологів, такий розлад є провісником цукрового діабету 2-го типу, метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань. Згідно з дедалі більшою кількістю доказів, ГЦД ускладнює 40 % вагітностей при СПКЯ, що свідчить про те, що СПКЯ є фактором ризику розвитку ГЦД. Отже, СПКЯ є тривалим розладом, який може призвести до різноманітних ускладнень, включаючи порушення менструального циклу, безпліддя, гі-

перплазію та рак ендометрія. В оглядовій статті підкреслюється, що СПКЯ та ГЦД значною мірою пов'язані один з одним. Однак більшість досліджень щодо ризику розвитку ГЦД у пацієнток із СПКЯ є ретроспективними. Тому відсутні переконливі докази стосовно того, чи є СПКЯ фактором ризику ГЦД і будь-якого іншого пов'язаного чинника. СПКЯ, полігенна ендокринопатія, у реальному розумінні розглядається як сукупність захворювань, що погіршують стан організму. Репродуктивні й метаболічні розлади, пов'язані з СПКЯ, спричиняють такі клінічні симптоми, як гірсутизм, акне, псоріаз, тривожність, перепади настрою, облісіння, серцево-судинні проблеми, цукровий діабет 2-го типу, зниження лібідо, низьку самооцінку тощо. Необхідні подальші дослідження для розуміння генетичного та епігенетичного внеску СПКЯ, супутніх захворювань, пов'язаних із СПКЯ, ролі плаценти і ліків, що можуть вплинути на перебіг вагітності і здоров'я нащадків.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників; ускладнення вагітності; гестаційний цукровий діабет; супутні захворювання, пов'язані із СПКЯ; огляд

УДК 616.379-008.64-008.9-06:616.8-009.836]-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1260>

Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Кравчун Н.О.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Особенности застосування мелатоніну пролонгованого вивільнення у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) та пов'язані з ним ускладнення є одними із головних причин смертності в усьому світі. За даними Міжнародної діабетичної федерації очікується, що до 2045 року від цукрового діабету страждатимуть близько 700 мільйонів осіб. ЦД є прогресуючим хронічним захворюванням, яке вражає різні системи організму і може призвести до серйозних ускладнень фізичного здоров'я. Показано, що ЦД 2-го типу (ЦД 2) пов'язаний з більшою частотою розладів сну, які можуть бути наслідком самої хвороби або виникати через вторинні ускладнення чи супутні захворювання, пов'язані з діабетом. Разом з тим епідеміологічні дані свідчать про вищий ризик ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 в осіб із меншою тривалістю та поганою якістю сну. Тому у межах комплексного медичного обстеження при наявному ЦД 2 і для груп ризику його розвитку рекомендованими є оцінка якості сну, його розладів та їх фармакологічна корекція. Серед фармакотерапевтичних засобів для лікування порушень сну особливу увагу привертає мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) — індоламін, гормон епіфіза, який синтезується в організмі людини та назва якого пов'язана зі здатністю гормону агрегувати гранули пігменту меланіну. Встановлено, що мелатонін безпосередньо бере участь у багатьох біологічних процесах та обмежує окиснювальний стрес як позаклітинно, так і внутрішньоклітинно. Ендогенний мелатонін має лінійну кінетику, період напіввиведення звичайної форми мелатоніну зі швидким вивільненням перебуває в межах від 45 до 65 хв, він швидко метаболізується і повністю виводиться через 3–4 години. Наразі представлені форми мелатоніну пролонгованої дії у дозуванні 1 та 2 мг, які забезпечують повільніше та триваліше всмоктування, пікова доза в них відстро-чена та має меншу величину, а рівні підтримуються від 8 до 10 годин. Це відповідає кривій фізіологічної секреції ендогенного мелатоніну. Оскільки доза мелатоніну у формах із подовженим вивільненням значно менша, ніж у формах зі звичайним вивільненням, це допоможе знизити ймовірність появи побічних ефектів, у тому числі у хворих на ЦД 2 та у групах ризику його розвитку.

Ключові слова: мелатонін; пролонговане вивільнення; цукровий діабет 2-го типу; режим сну

Цукровий діабет (ЦД) та пов'язані з ним ускладнення є одними із головних причин смертності в усьому світі. Міжнародна діабетична федерація оцінила, що до 2045 року від цукрового діабету страждатимуть близько 700 мільйонів людей [1]. ЦД є прогресуючим хронічним захворюванням, яке вражає різні системи організму і може призвести до серйозних ускладнень фізичного здоров'я [2], включно з мікросудинними (нефропатія, ретинопатія, нейропатія) та макросудинними ускладненнями (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, інсульт та захворювання периферичних судин тощо). Показано, що ЦД 2-го типу (ЦД 2) пов'я-

заний з більшою частотою розладів сну, які можуть бути наслідком самої хвороби або виникати через вторинні ускладнення чи супутні захворювання, пов'язані з діабетом [3]. Хворі на ЦД повідомляють про більшу частоту безсоння, поганої якості сну, надмірної денної сонливості та частіше використання снодійних препаратів [4]. Порушення сну можуть бути наслідком самої хвороби або фізичних ускладнень та проявів хвороби, таких як периферична нейропатія та поліурія.

З іншого боку, епідеміологічні дані свідчать про вищий ризик ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 в осіб із меншою тривалістю сну (< 5–6 год/ніч), а також в

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

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

Для кореспонденції: Кравчун Павло Павлович, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; факс: +380 (57) 700-41-42; e-mail: pp.kravchun@kntmu.edu.ua; контактний тел.: +380 (67) 445-62-81

For correspondence: Pavlo Kravchun, MD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv national medical university, Nauki ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; fax: +380 (57) 700-41-42; e-mail: pavel.kravchun@gmail.com; phone +380 (67) 445-62-81.

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

осіб із поганою якістю сну. Дослідження також засвідчують вищий ризик ожиріння та ЦД 2 в осіб із збільшеною тривалістю сну (≥ 9 год/добу). Категорії порушень сну, які сприяють ожирінню та ЦД2, включають: зміни тривалості сну, хронічне обмеження сну та надмірний сон; зміни в архітектурі сну; фрагментацію сну; розлади та порушення циркадного ритму (тобто позмінна робота); обструктивне апное сну [5]. Разом з тим поточний спосіб життя поступово прогресує до збільшеної активності вночі та сидячого денного режиму, що також призводить до порушення циркадного ритму [6].

Продемонстровано, що порушення сну є значущими факторами ризику ЦД зі ступенем впливу, подібним до такого, що справляють традиційні фактори ризику. Труднощі із засинанням збільшують ризик ЦД 2 на 55 %, тоді як труднощі з підтриманням сну збільшують ризик на 74 %. Подібним чином ризик розвитку ЦД 2, пов'язаний із недостатньою (≤ 5 год/добу) або надмірною тривалістю сну (≥ 9 год/добу) чи виконанням позмінної роботи, був порівнянним із фізичною неактивністю. Автори дійшли висновку, що порушення сну слід систематично враховувати в рекомендаціях щодо скринінгу, а також під час розробки стратегій профілактики ЦД 2 [7].

Тому оцінка якості сну та його розладів як частина комплексного медичного обстеження, а також фармакологічна корекція цієї патології є рекомендованими при наявному ЦД 2 і для груп ризику його розвитку [5].

Серед основних класів сучасних лікарських засобів (ЛЗ), які рекомендовані для фармакологічної корекції порушень сну, використовують препарати різних груп. ЛЗ, що виявляють снодійну активність, класифікують, з урахуванням принципу їх дії та хімічної будови, на похідні бензодіазепінового ряду: нітразепам, діазепам, лоразепам, феназепам, флуразепам, темазепам; препарати різної хімічної будови: золпідем, зопіклон; снодійні препарати з наркотичним типом дії, що містять гетероциклічні сполуки — похідні барбітурової кислоти (фенобарбітал, етамінал-натрій), та аліфатичні сполуки (хлоралгідрат) [8]. Також для нормалізації сну застосовують окремі препарати інших терапевтичних груп, які виявляють снодійний ефект: блокатори гістамінових H1-рецепторів (димедрол), засіб для наркозу (натрію оксibuтират), препарат гормону епіфіза — мелатонін [9], який заслуговує на особливу увагу завдяки природному походженню та різноманітності клінічних ефектів, особливо при ЦД 2, коли рівень цього гормону у хворих є зниженим [10].

Гормон мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) — це індоламін, виявлений у 1958 році в екстрактах шишкоподібної залози великої рогатої худоби. Назва «мелатонін» спочатку була пов'язана з його здатністю агрегувати гранули пігменту (меланін) у хроматофорах шкіри жаб і риб. Понад 30 років вважалося, що мелатонін виробляється виключно в шишкоподібній залозі тварин, у якій індоламін діє як нейрогормон. Однак на сьогодні відомо, що мелатонін також виробляється кількома організмами, що належать до доменів Eukarya та Bacteria. Його значне поширення підтверджує теорію про те, що цей індоламін є стародавньою молекулою, яка зберіглася протягом еволюції всіх організмів [11].

Мелатоніну притаманна амфіфільність (коефіцієнт розподілу 1,2), оскільки він майже однаково дифундує у водному та ліпідному середовищі, що обумовлює його розподіл по всіх тканинах організму. Це потужна антиоксидантна молекула, яка ефективно поглинає майже будь-який кисень і азот [12].

Як багатofункціональна молекула, мелатонін безпосередньо бере участь у багатьох біологічних процесах та має антиейджингові, протизапальні та імунomodуючі властивості. Як антиоксидант мелатонін обмежує окиснювальний стрес як позаклітинно, так і внутрішньоклітинно за допомогою різноманітних механізмів, як-от пряме видалення радикалів, стимуляція активності та експресії антиоксидантних ферментів, підтримка синтезу та рециркуляції глутатіону, захист інших антиоксидантів та зниження активності прооксидантних ферментів [13].

Встановлено, що цей біогенний амін також позитивно впливає на проходження овуляції та поліпшує якість ооцитів, що сприяє настанню вагітності та народженню здорових дітей як у природних циклах, так і при безплідності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. У жінок репродуктивного віку до 40 років терапія мелатоніном поліпшує якість ооцитів і, в окремих випадках, дає можливість уникнути застосування донації ооцитів [14].

Мелатонін є необхідним для контролю циркадних ритмів здорового метаболізму. Існує два специфічні рецептори мелатоніну, MT1 і MT2, кодовані відповідно MTRN1A і MTRN1B [14]. Коли мелатонін зв'язується з MT1 і MT2, субодиниці α і β/γ дисоціюють, запускаючи сигнальні шляхи, які включають аденілатциклазу, фосфоліпазу C і фосфоліпазу A2. Показано, що порушення передачі сигналів мелатоніну бере участь у розвитку ЦД 2, спричиненого інсулінорезистентністю [15]. Слід згадати важливість мелатоніну і для секреції метаболічних гормонів лептину та греліну для регуляції насичення та апетиту. Лептин регулює анорексигенну реакцію шляхом впливу на продукцію нейропептидів та нейротрансмітерів. Регуляція апетиту і насичення, використання та витрат енергії забезпечується завдяки складній нейрогуморальній системі з каскадною дією і багатьма зворотними зв'язками. Нещодавно було показано, що передача сигналів MT1 може модулювати передачу сигналів лептину. Встановлено, що щури з дефіцитом мелатоніну мали резистентність до лептину та в них збільшувалася маса тіла, і ці дефекти були ліквовані введенням мелатоніну [16].

Таким чином, комбінація хронобіотичних і цитопротекторних ефектів мелатоніну може бути інноваційною стратегією в лікуванні ЦД 2, оскільки доведено, що в цій когорті пацієнтів у більшості випадків спостерігається знижена нічна продукція мелатоніну порівняно з особами без діабету [17]. Декілька досліджень показали, що разова доза мелатоніну у здорових жінок у постменопаузі та пременопаузі (1 та 5 мг відповідно) погіршує показники тесту на толерантність до глюкози вранці та ввечері [18]. З іншого боку, лікування мелатоніном пролонгованої дії (2 мг) протягом 5 місяців знижує рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) і поліпшує контроль глікемії. Крім

того, застосування мелатоніну (6 мг) протягом 3 місяців привело до кращого контролю глікемії у пацієнтів із ЦД 2 [17]. У пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2 додавання мелатоніну (10 мг) і ацетату цинку (50 мг) до метформіну привело до кращої відповіді тканин на метформін [10]. У пацієнтів із ожирінням прийом мелатоніну (3 мг/день) протягом 12 тижнів поліпшував чутливість до інсуліну, а також загальне самопочуття [19].

Оскільки окиснювальний стрес відіграє важливу роль в індукції різноманітних ускладнень при ЦД 2, мелатонін завдяки антиоксидантній активності ефективно його послаблює. Крім того, цей гормон захищає бета-клітини підшлункової залози з низьким умістом антиоксидантів шляхом нейтралізації активних форм кисню [20]. Також мелатонін може відігравати потенційну роль у кращому контролі глікемії через підвищення чутливості до інсуліну та зниження рівня глюкози натще [17].

Застосування мелатоніну підліткам, дітям і недоношеним немовлятам з різними захворюваннями не виявило значних побічних ефектів, за винятком використання високих доз препаратів або багаторазового введення [17]. Відзначався ефект при пероральному застосуванні мелатоніну щодо полегшення задишки (3 мг на добу протягом 3 місяців) у дорослих пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень і для захисту пацієнтів від депресії та тривоги після операції з приводу раку молочної залози (6 мг на добу протягом 3 місяців), серйозні побічні ефекти при цьому були відсутні [20]. Однак у деяких дослідженнях є повідомлення щодо незначних побічних ефектів, таких як короточасне запаморочення, головний біль, оніміння, парестезія рук або ніг і погіршення задишки при пероральному застосуванні [21, 22]. Застосування мелатоніну (9 мг препарату уповільненого вивільнення на день протягом 4 тижнів) для поліпшення якості сну дітей з епілепсією мало деякі побічні ефекти, зокрема ранкову сонливість, шлунково-кишкові симптоми, посилення енурезу, головний біль, запаморочення, діарею, висипання та гіпотермію [23].

Оскільки мелатонін в основному метаболізується цитохромом P450 (CYP) 1A2 і CYP2C19, слід мати на увазі, що інгібітори цих ферментів призводять до підвищення концентрації мелатоніну в організмі [24]. Мелатонін знижує артеріальний тиск і рівень глюкози, тому пацієнтам, які отримують антигіпертензивні або цукрознижувальні препарати, під час призначення мелатоніну слід здійснювати корекцію їх дози. Оскільки застосування мелатоніну під час вагітності не вивчено, його призначення не рекомендується вагітним жінкам. Застосування мелатоніну жінками, які годують груддю, викликає сонливість удень у їхніх немовлят [17].

При пероральному прийомі мелатонін у дозах до 80 мг всмоктується швидко та відповідає кінетиці першого порядку [25], досягаючи максимальної концентрації в плазмі через 30–60 хвилин. Швидкість виведення мелатоніну з організму залежить від дози та шляху введення. Мелатонін розчинний у воді та жирах, легко проходить через тканини, клітини та клітинні компартменти. Період напіввиведення мелатоніну при пероральному прийомі становить приблизно 46–65 хв для

0,5–6 мг [25]. При пероральному застосуванні лише 10–15 % мелатоніну досягає системного кровообігу, а решта його метаболізується CYP1A2 до 6-гідроксимелатоніну та виводиться із сечею після кон'югації з сульфатом або глюкуроноювою кислотою [17, 25]. Слід зазначити, що у дітей елімінація мелатоніну відбувається швидше, ніж у дорослих [26].

Низьке всмоктування зі шлунково-кишкового тракту та висока швидкість метаболізму роблять мелатонін препаратом із низькою біодоступністю. Через низьку біодоступність пропонуються інші шляхи введення, зокрема підшкірна ін'єкція, а також трансдермально, перорально, трансмукозально та інтраназально [25]. Ендогенний мелатонін має лінійну кінетику. Після екзогенного перорального введення препарату з негайним вивільненням період напіввиведення мелатоніну перебуває в межах від 45 до 65 хв. Мелатонін швидко метаболізується і повністю виводиться через 3–4 години [26].

Наразі в деяких країнах світу вже зареєстровані пероральні форми мелатоніну пролонгованої дії у дозуванні 1 та 2 мг. Загалом у формі з пролонгованим вивільненням відбувається затримка пікової дози, процес триває від 90 до 210 хв, залежно від типу лікарської форми. Період напіввиведення також може подовжуватися, досягаючи від 3,5 до 4 годин [27]. Таким чином, лікарські форми мелатоніну з пролонгованим вивільненням забезпечують повільніше та триваліше всмоктування, ніж форми з негайним вивільненням. При цьому пікова доза відстрочена та має меншу величину, а концентрація в крові підтримується від 8 до 10 годин, подібно до кривої фізіологічної секреції ендогенного мелатоніну. Тому мелатонін пролонгованої дії може імітувати фізіологічну криву секреції мелатоніну [28].

У цьому сенсі складно встановити концентрацію мелатоніну в плазмі крові, необхідну саме для сну, оскільки на сьогодні відсутні подібні дослідження. Припускаючи, що концентрації в плазмі крові, які перевищують пік ендогенного мелатоніну, є ефективними щодо викликання та підтримки сну, форми мелатоніну із подовженим часом вивільнення можуть бути ефективними протягом усього циклу сну [29, 30]. Попри те, що немає чіткого зв'язку між старінням і засвоєнням мелатоніну (хоча встановлено високий ступінь міжіндивідуальної варіабельності), також становить великий інтерес оцінка біодоступності мелатоніну у вікових групах, схильних до порушень сну [31, 32].

Нова форма мелатоніну пролонгованої дії схвалена як монотерапія для короточасного лікування (до 3 тижнів) первинного безсоння, що характеризується низькою якістю сну, у пацієнтів віком ≥ 55 років [33]. Клінічні дослідження мелатоніну пролонгованої дії не виявили підвищеного ризику когнітивних порушень і психомоторних побічних явищ, таких як падіння, переломи та автомобільні аварії, які пов'язані з бензодіазепінами та іншими снодійними препаратами, особливо у літніх людей [34, 35]. При застосуванні мелатоніну рідко повідомлялося про запаморочення, втрату свідомості та падіння [36]. Наразі немає жодних доказів, які б свідчили про те, що мелатонін пролонгованої дії викликає толерантність, залежність, ефект відміни або

безсоння [37]. В одному з досліджень виявлено зниження ефективності через 2 тижні після припинення прийому мелатоніну, але характеристики сну все одно залишалися кращими, ніж до лікування [38].

Щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами перевага надається саме пролонгованим формам мелатоніну, оскільки флувоксамін підвищує концентрацію мелатоніну шляхом пригнічення метаболізму ферментів цитохрому P450 (CYP) 1A2 і 2C19. Тому слід уникати цієї комбінації лікарських засобів. Слід з обережністю призначати ці форми мелатоніну особам, які отримують циметидин (інгібітор CYP2D6), 5- або 8-метоксипсорален або терапію естрогеном (інгібітор CYP1A1 і 1A2), оскільки ці препарати також можуть підвищувати концентрацію мелатоніну. Теоретично можлива взаємодія з іншими інгібіторами CYP1A2 (наприклад, хінолоновими антибіотиками) та індукторами CYP1A2 (наприклад, карбамазепіном, рифампіцином, продуктами паління) [37]. Не слід використовувати пролонгований мелатонін з бензодіазепінами та спорідненими снодійними препаратами. Це підвищує ризик когнітивних і психомоторних несприятливих ефектів, а дані щодо ефективності цієї комбінації відсутні. Пацієнтам також слід уникати одночасного вживання алкоголю, оскільки це може вплинути на властивості пролонгованого вивільнення мелатоніну [29].

Рекомендоване дозування мелатоніну пролонгованої дії становить 1 таблетку (2 мг) один раз на день за 1–2 години до сну. Таблетки слід ковтати цілими після їжі, не подрібнювати, не розжовувати і не розділяти. Їжа сповільнює всмоктування мелатоніну, але не впливає на пікові концентрації або загальну поглинену кількість [35, 39].

Таким чином, форми мелатоніну із пролонгованою дією мають двоступеневий фармакокінетичний профіль, який демонструє вищі концентрації мелатоніну в плазмі порівняно з ендегенним мелатоніном. Фаза вивільнення пролонгованого мелатоніну триває довше, ніж у звичайних форм. Це робить форми мелатоніну із модифікованим вивільненням дуже перспективними терапевтичними формами не тільки для індукції сну, але й для його підтримки. Окрім лікування розладів сну, мелатонін у пролонгованій формі також може вплинути на поліпшення прогнозу основного захворювання. Ймовірно, це пов'язано з потенційною протизапальною та антиоксидантною дією цієї сполуки. Пролонгована форма мелатоніну має більш широкий діапазон у часі для прийому, що створює додаткові зручності та перевагу. Призначати мелатонін слід із урахуванням можливих взаємодій з іншими лікарськими засобами, які приймає пацієнт, а також побічних явищ і протипоказань у кожному конкретному випадку. Оскільки доза мелатоніну у формах із подовженим вивільненням значно менша, ніж у формах зі звичайним вивільненням, це допоможе знизити ймовірність появи побічних ефектів, у тому числі у хворих на ЦД 2 та у представників із групи ризику розвитку цієї хвороби.

При підготовці цього огляду пошук літератури проводився в MEDLINE (через PubMed), EMBASE, центральній базі даних Cochrane та базі даних Web of Science з моменту їх створення до грудня 2022 року.

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

Список літератури

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C., et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. *Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020 Mar. 10(1). 107–111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
3. Nellaiappan K., Preeti K., Khatri D.K., Singh S.B. *Diabetic Complications: An Update on Pathobiology and Therapeutic Strategies. Curr. Diabetes Rev.* 2022. 18(1). e030821192146. doi: 10.2174/1573399817666210309104203. PMID: 33745424.
4. Ogilvie R.P., Patel S.R. *The Epidemiology of Sleep and Diabetes. Curr. Diab. Rep.* 2018 Aug 17. 18(10). 82. doi: 10.1007/s11892-018-0155-8. PMID: 30120578; PMCID: PMC6437687.
5. Khandelwal D., Dutta D., Chittawar S., Kalra S. *Sleep Disorders in Type 2 Diabetes. Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017 Sep-Oct. 21(5). 758–761. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_156_17. PMID: 28989888; PMCID: PMC5628550.
6. Koren D., O'Sullivan K.L., Mokhesi B. *Metabolic and glyce-mic sequelae of sleep disturbances in children and adults. Curr. Diab. Rep.* 2015. 15. 562. DOI: 10.1007/s11892-014-0562-5.
7. Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkintian A. *Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. Sleep Med. Rev.* 2016. 30. 11–24. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
8. Proctor A., Bianchi M.T. *Clinical pharmacology in sleep medicine. ISRN Pharmacol.* 2012. 2012. 914168. doi: 10.5402/2012/914168. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23213564; PMCID: PMC3504423.
9. Cardinali D.P., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. *Melatonin's Benefits and Risks as a Therapy for Sleep Disturbances in the Elderly: Current Insights. Nat. Sci. Sleep.* 2022 Oct 14. 14. 1843–1855. doi: 10.2147/NSS.S380465. PMID: 36267165; PMCID: PMC9578490.
10. Patel R., Parmar N., Pramanik Palit S., Rathwa N., Ramachandran A.V., Begum R. *Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? Biochimie.* 2022 Nov. 202. 2–14. doi: 10.1016/j.biochi.2022.01.001. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35007648.
11. Maugars G., Nourizadeh-Lillabadi R., Weltzien F.A. *New Insights Into the Evolutionary History of Melatonin Receptors in Vertebrates, With Particular Focus on Teleosts. Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020 Sep 24. 11. 538196. doi: 10.3389/fendo.2020.538196. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 28. 11. 610274. PMID: 33071966; PMCID: PMC7541902.
12. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A., Andersen L.P.H., Zhou Z., Galano A., et al. *Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. J. Pineal Res.* 2015. 59. 403–419. DOI: 10.1111/jpi.12267.
13. Pshenichnyuk S.A., Modelli A., Jones D., Lazneva E.F., Komolov A.S. *Low-Energy Electron Interaction with Melatonin and Related Compounds. J. Phys. Chem. B.* 2017 Apr 27. 121(16). 3965–3974. doi: 10.1021/acs.jpcc.7b01408. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28394598.

14. Mannino G., Pernici C., Serio G., Gentile C., Berte A. C. M. Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals — An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 9996. <https://doi.org/10.3390/ijms22189996>.
15. Shen S., Liao Q., Wong Y.K., Chen X., Yang C., Xu C., Sun J., Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2022 Jan 1. 18(3). 983-994. doi: 10.7150/ijbs.66871. PMID: 35173531; PMCID: PMC8771831.
16. Jockers R., Delagrè P., Dubocovich M.L., Markus R.P., Renault N., Tosini G. et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br. J. Pharmacol.* 2016. 173. 2702-25. DOI: 10.1111/bph.13536.
17. Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Dehdashtian E., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020 Apr 8. 12. 30. doi: 10.1186/s13098-020-00537-z. PMID: 32280378; PMCID: PMC7140344.
18. Behram K.Y., Guntekin U., Tosun V., Korucuk N., Bozdemir M.N. Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by the phosphorylation of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A). *Cell Mol. Biol.* 2018. 64(14). 47-52. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.14.8>.
19. Sun H., Wang X., Chen J., Gusdon A.M., Song K., Li L., Qu S. Melatonin Treatment Improves Insulin Resistance and Pigmentation in Obese Patients with Acanthosis Nigricans. *Int. J. Endocrinol.* 2018 Mar 12. 2018. 2304746. doi: 10.1155/2018/2304746. PMID: 29706998; PMCID: PMC5867607.
20. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M., Nunes D.M., Pereira E.D., Cavalcante M.M., et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal Res.* 2012. 53(3). 238-44. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
21. Hansen M.V., Andersen L.T., Madsen M.T., Hageman I., Rasmussen L.S., Bokmand S., et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014. 145(3). 683-95. DOI: 10.1007/s10549-014-2962-2.
22. Jain S.V., Horn P.S., Simakajornboon N., Beebe D.W., Holland K., Byars A.W., et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med.* 2015. 16(5). 637-44. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.005.
23. Besag F.M.C., Vasey M.J., Lao K.S.J., Wong I.C.K. Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs.* 2019. 33(12). 1167-86. DOI: 10.1007/s40263-019-00680-w.
24. Salehi B., Sharopov F., Fokou P.V.T., Kobylinska A., Jonge L., Tadio K., et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells.* 2019. 8. 7. DOI: 10.3390/cells8070681.
25. Andersen L.P., Werner M.U., Rosenkilde M.M., Harpsøe N.G., Fuglsang H., Rosenberg J., et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2016. 17. 8. DOI: 10.1186/s40360-016-0052-2.
26. Balduini W., Weiss M.D., Carloni S., Rocchi M., Sura L., Rossignol C., et al. Melatonin pharmacokinetics and dose extrapolation after enteral infusion in neonates subjected to hypothermia. *J. Pineal Res.* 2019. 66(4). e12565. DOI: 10.1111/jpi.12565.
27. Román Martínez M., García Aguilar E., Martín Vilchez S., González García J., Luquero-Bueno S., Camargo-Mamani P., et al. Bioavailability of Oniria®, a Melatonin Prolonged-Release Formulation, Versus Immediate-Release Melatonin in Healthy Volunteers. *Drugs R. D.* 2022 Sep. 22(3). 235-243. doi: 10.1007/s40268-022-00394-3. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35918587; PMCID: PMC9433621.
28. Gooneratne N.S., Edwards A.Y., Zhou C., Cuellar N., Grandner M.A., Barrett J.S. Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults. *J. Pineal Res.* 2012. 52(4). 437-45. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00958.x.
29. Bologna C., Madonna P., Pone E. Efficacy of Prolonged-Release Melatonin 2 mg (PRM 2 mg) Prescribed for Insomnia in Hospitalized Patients for COVID-19: A Retrospective Observational Study. *J. Clin. Med.* 2021 Dec 14. 10(24). 5857. DOI: 10.3390/jcm10245857. PMID: 34945156; PMCID: PMC8705392.
30. Malow B.A., Findling R.L., Schroder C.M., Maras A., Bredy J., Nir T., Zisapel N., Gringras P. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2021 Feb. 60(2). 252-261.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2019.12.007.
31. Sorokman T., Makarova O., Ostapchuk V. Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(2). 100-103. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1154>.
32. Lee-Chiong T., Krieger A.C. Commemorative Issue: 15 Years of the Sleep Medicine Clinics Part 2: Medication and Treatment Effect on Sleep Disorders. Elsevier Health Sciences, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.07.001>.
33. Poza J.J., Pujol M., Ortega-Albás J.J., Romero O.; on behalf of the Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl. Ed).* 2018. 18. 200-7. English, Spanish. DOI: 10.1007/s40268-022-00394-3.
34. Wichniak A., Wierzbicka A., Gustavsson K., Szmyd J. Melatonin in the treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders — the principles of choosing the right time and dose of administration. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2018. 34 (4). 263-283. DOI: 10.33450/fpn.2019.01.002.
35. Vural E.M., van Munster B.C., de Rooij S.E. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging.* 2014. 31(6). 441-51. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0178-0>.
36. Cardinali D.P., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. Can Melatonin Be a Potential "Silver Bullet" in Treating COVID-19 Patients? *Diseases.* 2020. 8. 44. DOI: 10.3390/diseases8040044.
37. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J. Sleep Res.* 2007 Dec. 16(4). 372-80. doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x. PMID: 18036082.
38. Romero A., Morales-García J.A., Ramos E. Melatonin: a multitasking indoleamine to modulate hippocampal neurogenesis. *Neural Regen. Res.* 2023 Mar. 18(3). 503-505. DOI: 10.4103/1673-5374.350189. PMID: 36018154; PMCID: PMC9727438.
39. Li T.Z., Hu J., Sun J.J., Huang X.Y., Geng C.A., Liu S.B., Zhang X.M., Chen J.J. Synthesis and biological evaluation of paeovitol D derivatives as new melatonin receptor agonists with antidepressant activities. *RSC Med. Chem.* 2022. 13. 1212-1224. <https://doi.org/10.1039/D2MD00427E>.

Отримано/Received 20.12.2022

Рецензовано/Revised 10.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2023 ■

Information about authors

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

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

Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: no.kravchun@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>.

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

P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, N.O. Kravchun

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Features of using prolonged-release melatonin in patients with type 2 diabetes

Abstract. Diabetes mellitus (DM) and its complications are one of the leading causes of death worldwide, with approximately 700 million people expected to suffer from DM by 2045, according to the International Diabetes Federation. DM is a progressive, chronic disease that affects various body systems and can lead to serious physical health complications. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been shown to be associated with a higher incidence of sleep disturbances, which may be due to the disease itself or secondary complications or comorbidities associated with DM. However, epidemiological evidence suggests a higher risk of obesity, metabolic syndrome, and T2DM in individuals with shorter sleep duration and poor quality of sleep. Therefore, an assessment of the quality of sleep, its disorders and their pharmacological correction is recommended as a comprehensive medical examination for existing T2DM and for groups at risk of its development. Among pharmacotherapeutic agents for the treatment of sleep disorders, melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) attracts special attention. It is indoleamine, a pineal

hormone synthesized in the human body, which name is related to the ability to aggregate melanin pigment granules. It has been found that melatonin directly participates in many biological processes and limits oxidative stress both extracellularly and intracellularly. Endogenous melatonin has linear kinetics, the half-life of the usual form of melatonin with rapid release ranges from 45 to 65 minutes, it is quickly metabolized and is completely excreted after 3–4 hours. Currently, 1 and 2 mg prolonged-release forms of melatonin are available, which provide slower and longer absorption, a delayed and lower peak dose, and levels maintained for 8 to 10 hours — similar to the physiological secretion curve of endogenous melatonin. Since the dose of melatonin in prolonged-release forms is much lower than in immediate release forms, this will help reduce the risk of possible side effects, including in patients with T2DM and in groups at risk of its development.

Keywords: melatonin; prolonged release; type 2 diabetes; sleep quality

Перцева Н.О.¹, Чурсінова Т.В.¹, Гришнякова А.А.²
¹ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

² ВСП «Університетська клініка» Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна

Гіпоренімічний гіпоальдостеронізм як прояв вегетативної нейропатії у пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу на фоні коронавірусної хвороби COVID-19. Клінічний випадок

Резюме. Коронавірусна хвороба COVID-19 нерідко супроводжується ускладненнями з боку ендокринної системи. Наведений клінічний випадок пацієнта з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, який переніс інфекцію COVID-19, після якої, по-перше, постала потреба у проведенні базисно-болюсної інсулінотерапії, по-друге, виникла виражена артеріальна гіпотензія. Механізм пошкодження β -клітин підшлункової залози у хворого є дискусійним. Проаналізувавши особливості перебігу ЦД, ми виявили гострий початок захворювання у віці 44 роки з вираженою гіперглікемією та кетозом, що потребували проведення інсулінотерапії, надалі протягом тривалого часу потреба в інсулінотерапії була відсутня і пацієнт приймав метформін, маючи надмірну масу тіла, відсутність антитіл до антигенів β -клітин. Також неможливо виключити вплив SARS-CoV-2 на інкреторну функцію β -клітин підшлункової залози. Відповідно, інтерес становлять приклади з клінічної практики, аналіз яких допомагає зрозуміти не тільки механізм перебігу та прогресування цієї інфекції, але й діагностику та лікування її ускладнень. Нами описано рідкісний випадок розвитку гіпоренімічного гіпоальдостеронізму у пацієнта з ЦД 2-го типу після перенесеної інфекції COVID-19. Особливістю перебігу гіпоренімічного гіпоальдостеронізму була відсутність у пацієнта електролітних порушень за наявності вираженої артеріальної гіпотензії, супресії реніну та альдостерону. Ми вважаємо, що розвиток гіпоренімічного гіпоальдостеронізму був пов'язаний з прогресуванням хронічних ускладнень цукрового діабету, переважно автономної нейропатії на фоні інфекції COVID-19. З метою корекції виявлених порушень пацієнту було призначено замісну терапію мінералокортикоїдами. При доборі дози флудрокортизону проводився контроль артеріального тиску, симптомів затримки рідини та рівня електролітів. Пацієнт перебуває під наглядом протягом 14 місяців, потреба у проведенні замісної терапії флудрокортизоном зберігається до сьогодні. Практичним лікарям необхідно звертати увагу на діагностику вегетативних порушень, які різко знижують якість життя пацієнтів, є незалежним фактором серцево-судинної смертності.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; гіпоренімічний гіпоальдостеронізм; коронавірусна хвороба; вегетативна нейропатія; діагностика

Коронавірусна хвороба COVID-19 характеризується системним запаленням з ураженням різних систем організму людини, зокрема ендокринної, серцево-судинної, нервової, опорно-рухової. На тлі інфекції COVID-19 описані випадки розвитку тиреоїдитів, недостатності надниркових залоз, цукрового діабету (ЦД). COVID-19

призводить як до нових випадків розвитку ЦД, так і до декомпенсації вже наявного захворювання [1, 2]. На жаль, у літературі поки що недостатньо висвітлюються дані щодо нових випадків розладів ендокринної системи у хворих з COVID-19, оскільки ведення цієї категорії пацієнтів відбувається в основному на рівні спеціалістів

первинної ланки або фахівців, які рідко зустрічаються з ендокринною патологією [3, 4]. Тому нам здалося корисним висвітлити випадок з клінічної практики щодо діагностики гіпоренімічного гіпоальдостеронізму, який розвинувся у пацієнта з ЦД 2-го типу після перенесеної коронавірусної хвороби.

До ендокринологічного відділення Університетської клініки Дніпровського державного медичного університету у жовтні 2021 року госпіталізовано хворого Г., 55 років, зі скаргами на зниження артеріального тиску, переважно в ранковий час, до 70–80/40–50 мм рт.ст, що супроводжується запамороченням та різкою слабкістю. Крім того, пацієнта турбували сухість у роті, оніміння стоп, судоми в нижніх кінцівках, профузне потовиділення в ділянці грудної клітки вночі.

Дані анамнезу: з 2010 року страждає на ЦД 2-го типу, отримував метформін у дозі 2000 мг на добу. Хворий мав надмірну масу тіла, не досягав компенсації вуглеводного обміну, глікований гемоглобін (HbA1c) перебував у діапазоні 8,5–9,5 %. З хронічних ускладнень виявлено діабетичну дистальну полінейропатію. У грудні — січні 2021 року пацієнт переніс COVID-19, лікувався парасетамолом 1500 мг на добу протягом тижня. На тлі інфекції розвинувся кетоз, знизилася маса тіла на 12 кг, у зв'язку з чим пацієнта було переведено на базисно-болюсну інсулінотерапію (тресиба 22 ОД увечері, новорапід 6–10 ОД залежно від кількості вуглеводів тричі на день). З лютого 2021 р. пацієнт відзначав зниження артеріального тиску до 80–90/50–60 мм рт.ст., переважно в ранковий час. До захворювання на COVID-19 пацієнт мав нормальний рівень артеріального тиску. Ендокринолог призначив дослідження ТТГ (2,31 мкМО/мл), кортизолу плазми (12,4 мкг/дл), калію (4,7 ммоль/л), натрію (141 ммоль/л). Усі отримані результати перебували в межах референсних значень. Об'єктивно:

Таблиця 1. Результати біохімічних досліджень пацієнта

Біохімічні параметри	Результат	Норма
Калій, ммоль/л	4,73	3,5–5,5
Натрій, ммоль/л	142	132–146
Хлор, ммоль/л	102	98–107
Креатинін, мкмоль/л	87	61–108
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	85	> 90
АЛТ, Од/л	62	4–41
АСТ, Од/л	56	4–31
Білірубін, ммоль/л	14,7	5–21
Загальний холестерин, ммоль/л	7,4	3,1–5,2
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,46	< 3,0
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,5	> 1,0
Тригліцериди, ммоль/л	0,95	< 1,7
HbA1c, %	9,2	< 7
Добова альбумінурія, мг/24 год	147,3	< 30

нормостенічної статури, зріст — 184 см, вага — 79 кг, ІМТ — 23 кг/м². Шкірні покриви звичайного кольору, помірно сухі. При аускультатії серця визначається правильний ритм, приглушеність тонів, АТ — 70/40 мм рт.ст., ЧСС — 86 за 1 хв. Під час обстеження органів дихання, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи патології не виявлено. Відзначається гіперкератоз стоп, порушення тактильної та температурної чутливості у них. Пульсація судин тилу стоп збережена. Периферичних набряків немає.

Результати лабораторних та інструментальних обстежень (жовтень 2021 р.). Загальний аналіз крові без клінічно значимих змін. В аналізі сечі визначалася ацетонурія (++) Глікемія натще в межах 7,0–11 ммоль/л, постпрандіальна — 8–14 ммоль/л. Результати проведення біохімічних досліджень наведені у табл. 1.

У біохімічному аналізі крові виявлено дисліпідемію, помірне підвищення активності печінкових ферментів, в аналізі сечі — мікроальбумінурію. Пацієнт оглянутий офтальмологом, дані офтальмоскопії: у парамакулярній ділянці сітківки обох очей помірна кількість мікроаневризм, поодинокі точкові інтратретинальні геморагії. Висновок: діабетична непроліферативна ретинопатія обох очей. Під час проведення УЗД черевної порожнини виявлено ознаки жирової інфільтрації печінки.

Діагноз клінічний: цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості у стані декомпенсації. Діабетична нефропатія. ХХН ІІ стадії. Діабетична непроліферативна ретинопатія. Діабетична дистальна сенсорно-моторна нейропатія. Стеатогепатоз. Дисліпідемія.

З урахуванням розвитку у пацієнта артеріальної гіпотензії нами було проведено диференціальну діагностику із кардіоваскулярною автономною нейропатією та хворобою Аддісона.

При проведенні диференціальної діагностики з автономною нейропатією ми аналізували варіабельність серцевого ритму при реєстрації ЕКГ (тест «глибоке дихання», проба Вальсальви), холтеровське моніторування ЕКГ, оцінювали інтервал QTc (коригований інтервал QT) за допомогою формули Базетта. Під час проведення тесту «глибоке дихання» співвідношення RR на видиху та RR на вдиху 1,05 (норма $\geq 1,2$). При цьому різниця ЧСС на вдиху та видиху становила 10 уд/хв (нормальна різниця — понад 15 уд/хв). Під час проведення проби Вальсальви пацієнт здійснював форсований видих у трубку, з'єднану з монетром, підтримуючи тиск 40 мм рт.ст. протягом 15 с, потім дихав вільно. Коефіцієнт Вальсальви розраховувався як відношення максимального інтервалу RR у перші 20 секунд після проби до мінімального інтервалу RR під час проби і дорівнював 1,08 (у нормі коефіцієнт Вальсальви $\geq 1,21$). Подовження інтервалу QTc на ЕКГ не виявлено, тривалість QTc становила 425 мс. Під час холтеровського моніторування ЕКГ виявлено зниження циркадного індексу до 1,1 (норма 1,24–1,44). Таким чином, у пацієнта мало місце зниження показників варіабельності ритму серця, що свідчить про наявність кардіоваскулярної форми автономної нейропатії.

Підтверджуються вегетативні порушення скаргами пацієнта на профузне потовиділення в ділянці грудної клітки вночі на тлі нормоглікемії. При активному

опитуванні пацієнта також виявлено скарги на виражену сухість шкіри та знижене потовиділення в ділянці нижніх кінцівок. Таким чином, у хворого відзначалися прояви судомоторної дисфункції.

У табл. 2 наведені дані гормональних та серологічних досліджень, що були проведені пацієнту.

Хвороба Аддісона була виключена на підставі нормальних рівнів кортизолу сироватки та добової екскреції кортизолу із сечею, а також різко зниженого рівня реніну.

Оскільки супресія реніну супроводжувалася зниженням рівня альдостерону, ми дійшли висновку про те, що причиною артеріальної гіпотензії є гіпоренінемічний гіпоальдостеронізм. Помірне підвищення адренокортикотропного гормону (АКТГ), ймовірно, свідчить про його певний вплив на секрецію альдостерону та існування зворотного зв'язку між АКТГ та альдостероном.

Отже, на підставі наявності у хворого артеріальної гіпотензії, результатів лабораторних досліджень, що включають зниження рівня альдостерону та низьку концентрацію реніну плазми, проведеної диференціальної діагностики було встановлено **заключий клінічний діагноз**: цукровий діабет 2-го типу зі схильністю до кетозу, тяжка форма у стані декомпенсації. Діабетична нефропатія. ХХН II стадії. Діабетична непроліферативна ретинопатія. Діабетична дистальна сенсорно-моторна нейропатія. Вегетативна полінейропатія. Гіпоренінемічний гіпоальдостеронізм. Стеатогепатоз. Дисліпідемія.

У стаціонарі пацієнт отримував лікування: α -ліпоева кислота 600 мг на добу внутрішньовенно, солудексид 600 ЛО внутрішньом'язово щоденно, аторвастатин 20 мг на добу. Пацієнту було призначено замісну терапію мінералокортикоїдами: флудрокортизон 50 мкг після сніданку. Було рекомендовано заповнення щоденника самоконтролю артеріального тиску (АТ), через 2 тижні контроль натрію, калію, візит до клініки.

Пацієнт відвідав клініку через 2 тижні після початку приймання флудрокортизону. Аналіз щоденника самоконтролю АТ показав, що рівень АТ у ранковий час у 60 % вимірювань становив 85–95/60–65 мм рт.ст., у 40 % вимірювань АТ на рівні 80/50 мм рт.ст., при цьому пацієнт продовжував відчувати слабкість, запаморочення. Протягом дня рівень АТ перебував у межах 90–100/60–65 мм рт.ст. При об'єктивному огляді були відсутні ознаки затримки рідини. Рівень електролітів: натрій — 143 ммоль/л, калій — 4,5 ммоль/л. Пацієнту було рекомендовано збільшити дозу флудрокортизону до 100 мкг після сніданку.

Пацієнт відвідав клініку через 4 тижні приймання флудрокортизону, доза якого становила 100 мкг на добу. Щоденник самоконтролю АТ показав, що у 80 % ранкових вимірювань АТ становив 90–100/60–65 мм рт.ст., у 20 % вимірювань АТ 80/50 мм рт.ст., протягом дня — 100–105/60–65 мм рт.ст. Під час огляду пацієнта периферичні набряки не виявлені. Рівень електролітів перебував у діапазоні референсних значень: натрій — 142 ммоль/л, калій — 4,6 ммоль/л. Пацієнту було рекомендовано подальше збільшення дози флудрокортизону до 150 мкг/добу (100 мкг після сніданку та 50 мкг о 16:00). Рекомендовано продовжити ведення

щоденника самоконтролю АТ, огляд та контроль електролітів через 2 тижні.

Наступний огляд пацієнта відбувся через 6 тижнів приймання мінералокортикоїдів на тлі поточної дози 150 мкг флудрокортизону на добу. Нами відзначено позитивну динаміку у загальному стані пацієнта, а саме: стабілізувалися цифри АТ, не турбують слабкість та запаморочення в ранковий час. Згідно з даними щоденника самоконтролю, рівень АТ у ранковий час 90–100/60–65 мм рт.ст., протягом дня — 100–110/60–65 мм рт.ст. Під час об'єктивного огляду не було симптомів затримки рідини. Рівні натрію, калію перебували у межах норми.

Надалі пацієнта було оглянуто через 8 тижнів приймання мінералокортикоїдів, виявлено тенденцію до підвищення АТ у другій половині дня до 140–150/80–90 мм рт.ст., у зв'язку з чим доза флудрокортизону була зменшена до 100 мкг одноразово після сніданку.

Через рік спостереження (жовтень 2022 р.) стан пацієнта стабільний, отримує базисно-болюсну інсулінотерапію (тресиба 22 ОД ввечері, новорапід 6–10 ОД перед основними прийомами їжі), флудрокортизон 100 мкг після сніданку, аторвастатин 20 мг.

Об'єктивно: ІМТ — 21,4 кг/м². Ритм серця правильний, ЧСС — 80 за 1 хв, рівень АТ у положенні сидячи становив 110/80 мм рт.ст. Периферичні набряки не визначалися. Патології органів дихання, сечовиділення, шлунково-кишкового тракту не виявлено. Результати лабораторних досліджень: калій — 4,73 ммоль/л; натрій — 142 ммоль/л.

Обговорення

Нами наведений клінічний випадок пацієнта з ЦД 2-го типу, який переніс інфекцію COVID-19, після якої, по-перше, постала потреба у проведенні базисно-болюсної інсулінотерапії, по-друге, виникла виражена артеріальна гіпотензія.

Механізм пошкодження β -клітин підшлункової залози у хворого є дискусабельним. Проаналізувавши особливості перебігу ЦД, ми виявили гострий початок захворювання у віці 44 роки з вираженою гіперглікемією та кетозом, що потребували проведення інсулінотерапії,

Таблиця 2. Гормональні та серологічні дослідження пацієнта

Параметри	Результат	Норма
Кортизол сироватки, мкг/дл	11,4	3,09–16,6
Добова екскреція кортизолу із сечею, мкг/добу	185	58–403
АКТГ, пг/мл	85	7,0–69
Альдостерон (вертикальне положення), нг/дл	3,8	7,0–30,0
Ренін активний, мкМО/мл	< 0,5	4,2–45,6
С-пептид, нг/мл	0,85	0,81–3,85
Антитіла до глутаматдекарбоксилази, Од/мл	7,4	< 17
Антитіла до транспортера цинку 8, Од/мл	< 10	< 15

надалі протягом тривалого часу потреба в інсулінотерапії була відсутня і пацієнт приймав метформін, маючи надмірну масу тіла, відсутність антитіл до антигенів β -клітин. На підставі класифікації ЦД, прийнятої ВООЗ у 2019 році [5], ми встановили діагноз: цукровий діабет 2-го типу зі схильністю до кетозу. Ця форма ЦД супроводжується різним ступенем дефіциту інсуліну.

Також неможливо виключити вплив SARS-CoV-2 на інкреторну функцію β -клітин підшлункової залози. Відомо, що коронавірус SARS-CoV-2 проникає в клітину за допомогою рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) та трансмембранної серинові протеази 2 (ТСП2). Експресія рецепторів АПФ2 і ТСП2 виявлена практично у всіх ендокринних залозах: гіпоталамусі, гіпофізі, щитоподібній залозі, надниркових залозах, підшлунковій залозі, яєчках, що робить ці органи чутливими до SARS-CoV-2 [1, 6, 7]. Таким чином, можна припустити тропність SARS-CoV-2 до β -клітин острівців Лангерганса та безпосередній вплив вірусу на інкреторну функцію підшлункової залози.

З огляду на розвиток артеріальної гіпотензії після перенесеної інфекції COVID-19, яка супроводжувалася низькою концентрацією реніну та альдостерону плазми, при цьому глюкокортикоїдсинтезуюча функція надниркових залоз була збережена, встановлено діагноз «гіпоренімічний гіпоальдостеронізм» і призначено замісну терапію флудрокортизоном. Дозу флудрокортизону титрували від 50 до 150 мкг на добу, при цьому моніторували артеріальний тиск, симптоми затримки рідини та електроліти крові.

Артеріальна гіпотензія є нечастим симптомом у пацієнтів із ЦД, у разі її появи необхідно виключити гіпоренімічний гіпоальдостеронізм, який є клінічним синдромом, пов'язаним з неадекватним синтезом реніну, а також вторинним дефіцитом мінералокортикоїдів. До причин гіпоренімічного гіпоальдостеронізму належать:

- хронічна хвороба нирок, що розвинулася на фоні діабетичної нефропатії, хронічних тубулоінтерстиціальних захворювань, гломерулонефриту;

- прийом медикаментів: нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інгібіторів АПФ, інгібіторів ангіотензину II, прямих інгібіторів реніну, калійзберігаючих діуретиків, гепарину, інгібіторів кальциневрину;

- нирковий канальцевий ацидоз IV типу.

Необхідно відзначити, що будь-який стан, при якому порушена ренін-ангіотензин-альдостеронова вісь, потенційно може призвести до ниркового канальцевого ацидозу IV типу, тому «гіпоренімічний гіпоальдостеронізм» та «нирковий канальцевий ацидоз IV типу» вважаються синонімами.

Механізм розвитку гіпоренімічного гіпоальдостеронізму у пацієнтів із ЦД до кінця не вивчений. Передбачається, що ключовим механізмом є гіпоренімія на тлі пошкодження юктагломерулярного апарату та порушення конверсії прореніну в активний ренін. Субстратом для цих патологічних процесів є діабетична нефропатія з безпосереднім ураженням клубочкового апарату, а також автономна нейропатія, а саме при-

гнічення її симпатичного відділу (у нормі стимуляція β -адренорецепторів призводить до вивільнення реніну) [8]. Диференціальна діагностика різних форм гіпоальдостеронізму потребує дослідження активності реніну, альдостерону та кортизолу.

Серед причин гіпоренімічного гіпоальдостеронізму, наявних у представленого пацієнта, можна виділити ЦД та хронічні ускладнення — діабетичну нефропатію та автономну нейропатію, а також перенесену інфекцію COVID-19 та прийом НПЗП. Особливий внесок у розвиток цього ускладнення, на нашу думку, зробила автономна нейропатія, симптоми якої прогресували після інфекції COVID-19. Так, у пацієнта спостерігалися різноманітні клінічні прояви вегетативної дисфункції: судомоторна дисфункція, кардіоваскулярні порушення. При цьому судомоторна дисфункція свідчила про ураження симпатичних утворень спинного мозку, прояви парасимпатичної недостатності були виявлені на етапі діагностики кардіоваскулярної форми автономної нейропатії при проведенні тесту «глибоке дихання», проби Вальсальви, холтерівського моніторування ЕКГ.

Гіпоренімічний гіпоальдостеронізм частіше асоційований з гіперкаліємією, однак у літературі також описані нормо- та гіпокаліємічні варіанти [8–10]. У поданому нами клінічному випадку відзначався нормокаліємічний варіант. Найімовірніше, існує комбінація механізмів, які запускають гіпоренімічний гіпоальдостеронізм у пацієнтів із ЦД.

Ми сподіваємося, що опис цього випадку буде корисним як у практиці сімейного лікаря, так і в роботі інших фахівців, які займаються лікуванням та реабілітацією пацієнтів з COVID-19.

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

Список літератури

1. Puig-Domingo M., Marazuela M., Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020 Apr. 68(1). 2-5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5. PMID: 32279224; PMCID: PMC7150529.
2. Clarke S.A., Abbata A., Dhillon W.S. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022 Jan 1. 163(1). bqab203. doi: 10.1210/endo/bqab203. PMID: 34543404; PMCID: PMC8500009.
3. Pashkovska N., Pankiv V., Pashkovska O. COVID-19 and diabetes mellitus: management of patients during the pandemic. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020. 16(3). 180-184. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205264>.
4. Gu W.T., Zhou F., Xie W.Q. A potential impact of SARS-CoV-2 on pituitary glands and pituitary neuroendocrine tumors. *Endocrine*. 2021. 72(2). 340-348.
5. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus 2019. Available from: <http://www.who.int/health-topics/diabetes>.
6. Han T., Kang J., Li G., Ge J., Gu L. Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. *Annals of Translational Medicine*. 2020. 8(17). 1077. DOI: 10.21037/atm-20-4281.

7. El-Sayed Moustafa J.S., Jackson A.U., Brotman S.M. et al. ACE2 expression in adipose tissue is associated with cardio-metabolic risk factors and cell type composition — Implications for COVID-19. *Int. J. Obes.* 2022. 46. 1478-1486. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01136-w>.

8. Sousa A.G.P., Cabral J.V.S., El-Feghaly W.B., Sousa L.S., Nunes A.B. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. *World Journal of Diabetes.* 2016. 7 (5). 101-111. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.101.

9. Weidmann P. Hyporeninemic hypoaldosteronism and the differential diagnosis of hyperkalemia. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1982 Dec 4. 112(49). 1764-74. German. PMID: 6758113.

10. Karet F.E. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 Feb. 20(2). 251-4. doi: 10.1681/ASN.2008020166. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19193780.

Отримано/Received 07.02.2023

Рецензовано/Revised 09.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.03.2023 ■

Information about authors

Natalia Pertseva, MD, PhD, DSc, Professor, head the department of endocrinology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: npertseva@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5828-6270>
Tetiana Chursinova, PhD, assistant, Department of endocrinology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tvchursinova@gmail.com
A. Gryshniakova, MD, endocrinologist, SD «University Clinic» of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gryshniakova@i.ua

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

N.O. Pertseva¹, T.V. Chursinova¹, A.A. Gryshniakova²

¹ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

² SSD "University Clinic" of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Hyporeninemic hypoaldosteronism as a manifestation of autonomic neuropathy in a patient with type 2 diabetes mellitus against the background of coronavirus disease. A clinical case

Abstract. Coronavirus disease (COVID-19) is often associated with endocrine complications. The article describes a clinical case of the patient with type 2 diabetes mellitus and COVID-19 after which, for the first time, there was a need for basal-bolus insulin therapy, and secondly, a significant arterial hypotension occurred. The mechanism of damage to β -cells of the pancreas in the patient is debatable. After analyzing the features of diabetes course, we found an acute onset of the disease at the age of 44 years with pronounced hyperglycemia and ketosis, which required insulin therapy. Then for a long time there was no need in insulin therapy, and the patient took metformin, having overweight, no antibodies to β -cell antigens. It is also impossible to exclude the effect of SARS-CoV-2 on the secretory function of β -cells of the pancreas. Accordingly, clinical cases are interesting, as their analysis helps to understand not only the mechanism of development and progression of this infection, but also the diagnosis and treatment of its complications. We have described a rare clinical case of the hyporeninemic hypoaldosteronism in the

patient with type 2 diabetes mellitus after COVID-19 infection. A feature of the hyporeninemic hypoaldosteronism course was the absence of electrolyte disorders in the patient, with severe arterial hypotension, suppression of renin and aldosterone. We believe that the hyporeninemic hypoaldosteronism has been associated with the progression of chronic diabetes complications, mainly autonomic neuropathy against the background of COVID-19. To improve the identified disorders, replacement therapy with mineralocorticoids was prescribed. The blood pressure, symptoms of fluid retention and electrolyte levels were monitored when selecting the dose of fludrocortisone. The patient has been under observation for 14 months, the need for fludrocortisone replacement therapy persists to this day. Practicing doctors need to pay attention to the diagnosis of autonomic disorders, which reduce the patients' quality of life and are an independent risk factor for cardiovascular mortality.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; hyporeninemic hypoaldosteronism; coronavirus disease; autonomic neuropathy; diagnosis

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



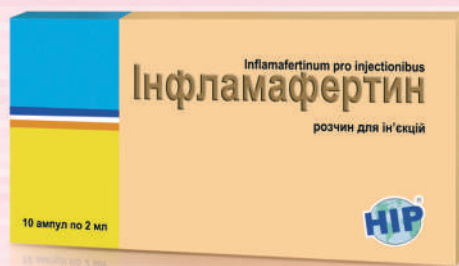
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляції лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізального запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення яєць набряку та спайкутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво підвищує екстракт плаценти. **Формоконінгентно.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчені фармакокінетичні властивості не є можливими. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запальне захворювання (салпінгіт, оофорит, періоофорит, салпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною шаруваною вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



ЛІБЕРА

БІХЕЛС LIBERA
30 капсул

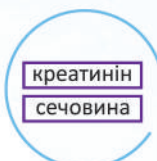
ЕКСТРАКТ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАСТОЇ

Покращує клубочкову фільтрацію

Блокує активність АПФ



Сприяє збільшенню
ниркової
фільтрації



Зменшує рівень
креатиніну і
сечовини



Збільшує
діурез

НЕ МІСТИТЬ ЕТАНОЛУ

Може використовуватись
у пацієнтів з діабетом⁴



По 1 капс.



3 рази на добу



Протягом 3 місяців

1. Wagner, Hildebert, and Gabriele Elbl. ACE-inhibitory procyanidins from Lespedeza capitata. Planta medica 58.03 (1992): 297-297.
2. Батюшин, М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. Вестник урологии 1 (2017).
3. Yarnell, Eric. Botanical medicines for the urinary tract. World journal of urology 20.5 (2002): 285-293.
4. Sharma, Bhesh Raj, et al. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of Lespedeza cuneata water extract. Journal of Medicinal Plants Research 8.27 (2014): 935-941.

Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів № 602-123-20-2/4764 від 16.12.2016 року на заміну № 1 до ТУ. Не є лікарським засобом. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозиумах та семінарах з медичної тематики.