



ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

International journal of endocrinology

МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

Том 19, № 7, 2023

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 19, № 7, 2023

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

7

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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, № 7, 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, № 7, 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 23.11.2023 р., протокол № 4

Українською та англійською мовами

Свідоцтво 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. 8,37
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-іє-135.

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
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Хижняк О.О. (Харків, Україна)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США)
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія)
Сергієнко О.О. (Львів, Україна)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)	
Соколова Л.К. (Київ, Україна)	
Товкай О.А. (Київ, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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

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



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 19, № 7, 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» (23.11.2023, Protocol № 4)

In Ukrainian and English

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

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,37
Circulation 3000. Order 2023-iej-135.

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)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)	Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)
Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv, Ukraine)
Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Didushko O.M. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)	As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Tkáč I. (Minneapolis, USA)
Pasiechko N.V. (Ternopil, Ukraine)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)	Prof. P. Zimmet (Melbourne, Australia)
Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)	
Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)	
Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)	
Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)	

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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

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

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Ковальська І., Дронов О.,
Іванець Т., Рощина Л.

Фактори ризику панкреонекрозу
при гострому панкреатиті у хворих
на ожиріння 6

I. Kovalska, O. Dronov,
T. Ivanets, L. Roshchyna

Risk factors for pancreatic necrosis
in acute pancreatitis
in obese patients 6

Дербак М.А., Бучок О.В., Ганич Т.М.,
Рішко О.А., Тімашев В.В.

Оцінка впливу рівня вітаміну D
на перебіг хронічного гепатиту С,
коморбідного з хронічним панкреатитом 13

M.A. Derbak, O.V. Buchok, T.M. Ganych,
O.A. Rishko, V.V. Timashev

Assessment of the influence of vitamin D level
on the course of chronic hepatitis C
in comorbidity with chronic pancreatitis 13

Salihu K.S.

Сестринський догляд за хворими
на цукровий діабет 20

K.S. Salihu

Nursing care
for diabetes mellitus 20

Ліщинський П.О., Товкай О.А.

Ультразвукові та демографічний предиктори
місцевого метастазування папілярного раку
щитоподібної залози на доопераційному етапі:
прогностична модель 27

P.O. Lishchynsky, O.A. Tovkai

Ultrasound and demographic predictors
of papillary thyroid cancer local metastasis
at the preoperative stage:
a predictive model 27

Діденко О.З., Кобза І.І., Дутка Р.Я.,
Дроник І.С., Чмир Н.В.

Перебіг артеріальної гіпертензії
у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу
після хірургічного лікування
стенозуючого ураження сонних артерій 33

Didenko O.Z., Kobza I.I., Dutka R.Ya.,
Dronyk I.S., Chmyr N.V.

The course of arterial hypertension
in patients with type 2 diabetes
after surgical treatment
of carotid artery stenotic lesions 33

Кравченко В.І., Іваськіва К.Ю.,
Андрусишина І.М., Паньків В.І.,
Халангот М.Д., Орленко В.Л., Васюк В.Л.

Оцінка рівня кальцію, магнію та цинку
в сироватці крові хворих
на цукровий діабет 2-го типу
в українській популяції 40

V.I. Kravchenko, K.Yu. Ivaskiva,
I.M. Andrusyshyna, V.I. Pankiv,
M.D. Khalangot, V.L. Orlenko, V.L. Vasiuk

Assessment of serum calcium,
magnesium and zinc levels in patients
with type 2 diabetes mellitus
in the Ukrainian population 40

<p><i>Раца В.В., Федів О.І., Сидорчук Л.П., Россоха З.І., Сидорчук О.І., Степан В.Т., Буздуган І.О.</i></p> <p>Аналіз поліморфізму та експресії гена селенопротеїну P <i>SEPP1</i> (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом 45</p>	<p><i>V.V. Ratsa, O.I. Fediv, L.P. Sydorochuk, Z.I. Rossokha, O.I. Sydorochuk, V.T. Stepan, I.O. Buzdugan</i></p> <p>Analysis of the selenoprotein P (rs7579) gene polymorphism and expression in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism 45</p>
<p><i>Шидловська Т.А., Навальківська Н.Я., Костицька І.О.</i></p> <p>Порушення слухової функції в осіб з цукровим діабетом 2-го типу залежно від рівня периферичного мієлінового білка 22 52</p>	<p><i>T.A. Shydlovska, N.Y. Navalkivska, I.O. Kostitska</i></p> <p>Impairment of auditory function in persons with type 2 diabetes mellitus depending on the level of peripheral myelin protein 22 52</p>
<p><i>Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В.</i></p> <p>Вплив інкретиноміметиків на рівень мікробіального метаболіта триметиламін-N-оксиду — маркера серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу 58</p>	<p><i>K.O. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych, N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla</i></p> <p>The effects of incretin mimetics on the level of the microbial metabolite trimethylamine-N-oxide, a marker of cardiovascular risk in type 2 diabetic patients 58</p>
<p><i>Архипкіна Т.Л., Бондаренко В.О., Любимова Л.П., Місюра К.В.</i></p> <p>Рівень гомоцистеїну та поліморфізм генів фолатного циклу у жінок із синдромом полікістозних яєчників 64</p>	<p><i>T.L. Arkhykina, V.A. Bondarenko, L.P. Lyubimova, K.V. Misiura</i></p> <p>Level of homocysteine and polymorphism of genes involved in folate metabolism in women with polycystic ovary syndrome 64</p>

Рецензії

<p>Книга «Recent Topics in Autonomic Nervous System» London, UK: IntechOpen, 2023. Edition by María Elena Hernández Aguilar and Gonzalo Emiliano Aranda Abreu 71</p>
--

Reviews

<p>Book «Recent Topics in Autonomic Nervous System» London, UK: IntechOpen, 2023. Edition by María Elena Hernández Aguilar and Gonzalo Emiliano Aranda Abreu 71</p>

Risk factors for pancreatic necrosis in acute pancreatitis in obese patients

Abstract. Background. Acute pancreatitis is an aseptic inflammation of the pancreas with diverse complications and further development of necrosis of the gland, parapancreatic tissue and possible addition of secondary infection. A significant number of biochemical markers that can be predictors of pancreatitis complications are still being researched. However, most of them are expensive and their indicators are increased only in the first 24–48 hours after the onset of the disease, so they are not used in daily clinical routine. The purpose of this study is to evaluate the factors that indicate an elevated risk of necrosis in acute severe pancreatitis. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 80 patients with acute pancreatitis was performed via creation of a multivariate logistic regression model. **Results.** The dependence of the risk of pancreatic necrosis on the following factor signs was found: lipase at the onset of the disease (cut-off value = 599.6 U/l, area under the receiver operating characteristic curve (AUC) = 0.72 (95% confidence interval (CI) 0.57–0.88)), severity of the disease, fibrinogen on day 3 of the disease (cut-off value = 9.7, AUC = 0.65 (95% CI 0.48–0.81)), C-reactive protein (cut-off value = 175.7 mg/L, AUC = 0.70 (95% CI 0.54–0.86)), and intra-abdominal mean capillary perfusion pressure on the first day of the disease (cut-off value \leq 63.3 mm Hg, AUC = 0.88 (95% CI 0.77–0.99)). The autopsy results revealed the presence of necrosis and microthrombosis of the pancreas. **Conclusions.** Factors that may indicate an increased risk of pancreatic necrosis were high levels of lipase, fibrinogen on the third day of the disease, C-reactive protein, decreased intra-abdominal mean capillary perfusion pressure, severity of the disease, and the presence of portosplenomesentric thrombosis. **Keywords:** severe acute pancreatitis; pancreatic necrosis; obesity; thrombosis

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is an acute aseptic inflammation of the pancreas with a demarcation character, which is based on the processes of pancreatic necrosis and enzyme autoaggression with further development of necrosis of the gland and parapancreatic tissue, degeneration of the gland and parapancreatic space and possible addition of secondary infection.

According to a review of global epidemiology, the cumulative incidence of acute pancreatitis is 34 cases per 100,000 people in the general population per year with 1.16 deaths [1]. Mortality among patients with persistent organ failure and pancreatic necrosis can reach 30–40 % [2].

Studies have shown that in addition to autodigestion of pancreatic parenchyma by pancreatic enzymes, ischemia, occurring as a result of pancreatic edema and leading to the development of acute necrotizing pancreatitis, plays an important role [3]. In addition, there are microcirculatory

disorders of the pancreas and extrapancreatic organs. Clinical studies revealed that fibrinogen degradation products (FDPs) in blood plasma are significantly higher in patients with acute pancreatitis compared to healthy individuals, and higher levels of FDPs are associated with disease severity [4]. Also, early complications of acute severe pancreatitis associated with blood supply disorders include portosplenomesentric venous thrombosis, which, according to the literature review, occurs in approximately 17.86 % of patients [5]. The given data suggest the need to prescribe anticoagulant and antithrombotic therapy in the treatment strategy for acute severe pancreatitis, as indicated in the 2019 WSES guidelines [6].

Generally, with the progress of research on coagulation mechanisms and drugs, safe and effective anticoagulants such as low-molecular-weight heparin (LMWH) were prescribed to patients with AP with satisfactory results. However, the molecular mechanism of coagulation disorders underlying

acute pancreatitis and the choice of anticoagulant drugs as a rule remains completely unclear. In addition, the use of higher doses of anticoagulants can be risky due to the occurrence of acute ulcers and gastrointestinal bleeding in the given group of patients.

Increased intra-abdominal pressure slows down blood flow, which, in turn, affects thrombosis at all levels of splanchnic blood flow, due to the fact that it affects all hydrostatic and hydrodynamic processes in the abdominal cavity [7]. The calculation of intra-abdominal mean capillary perfusion pressure enables more accurate prediction and assessment of patients with acute abdominal pathology, with a possibility of hypoperfusion and ischemia in the abdominal cavity [7].

A significant number of biochemical markers that can be predictors of complications of acute severe necrotizing pancreatitis are still being studied. More specifically, they are IL-6, IL-8, polymorphonuclear elastase, TNF-alpha, trypsin-alpha-1 protease complex, hepsidin, copeptin, ISAM-1, resistin, presipin, and others. However, most of them are expensive and their indicators are increased only in the first 24–48 hours after the onset of the disease, so they are not used in daily clinical routine.

A well-defined anticoagulant therapy in combination with effective antipancreatic therapy can reduce the occurrence of such complications of acute severe pancreatitis as necrosis of the pancreas tissue, development of digestive fistulas, thrombosis of portosplenomesentric vessels due to the preservation of effective blood supply to the pancreas and target organs.

The purpose of the study was to evaluate the factors that indicate an increased risk in the development of necrosis in acute severe pancreatitis.

Materials and methods

The study design was a retrospective analysis of 80 patients with acute pancreatitis who were hospitalized in the Department of General Surgery No. 1 of the Bogomolets National Medical University in the period from 2021 to 2023.

The sample included 80 patients, of which 52 (65 %) were men and 28 (35 %) were women. The average age of the patients was 50 (± 14.6) years. The average body mass index (BMI) was 28.8 (21.2–48.4) (Table 1).

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	Total number of patients (n = 80)
Age, years	50 (± 14.6)
Men, n (%)	52 (65)
Women, n (%)	28 (35)
BMI, kg/cm ²	28.8 (21.2–48.4)
Comorbidities, n (%)	31
Including diabetes mellitus	10

All patients with acute severe pancreatitis were prescribed anticoagulant therapy in a standard dosage on the second day of hospitalization.

The average severity of the disease was diagnosed in 46 (57.5 %) patients, and acute severe pancreatitis in 34 (42.5 %) patients. The Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis 2012 was used to determine the severity of pancreatitis [8]. The presence of necrosis was assessed by computed tomography with intravenous contrast (CTSI Baltazar), intraoperatively and by autopsy. The clinical and morphologic classification of acute severe pancreatitis was used to evaluate intraoperative and autopsy materials [9]. Pancreatic necrosis was diagnosed in 32 (40 %) patients. Among them were 4 (5 %) patients with total transmural necrosis and 28 (35 %) with superficial subtotal and focal forms of necrosis.

Inclusion criteria: patients with moderate to severe acute pancreatitis of nutritional origin, with or without pancreatic necrosis, with no general, medical or social contraindications, patients over 18 years, patient consent to participate in the study and subsequent outpatient monitoring.

Non-inclusion criteria: patients with COVID-19 (severe course), chronic fibrotic degenerative pancreatitis in the acute stage (pseudocysts of the pancreas, pancreatic duct dilatation and presence of concretions in the pancreatic duct), pancreatic surgery, oncological pathology, long-term use of high doses of anticoagulants and antiplatelet agents before the onset of the disease.

Exclusion criteria: patients with mild acute pancreatitis, patient refusal of diagnosis and treatment at any stage of the study, patient death not related to the underlying disease.

Endpoints of the study:

- a logistic regression analysis to assess the factors influencing the development of pancreatic necrosis;
- study of pathomorphological changes in autopsy materials of patients with severe total transmural necrotizing pancreatitis.

All calculations were made using the programs MedStat, EZR (R-Statistics).

Descriptive statistics included the calculation of mean, standard deviation, median, and confidence intervals. Linear regression with coefficient of determination and area under the ROC curve (AUC) was used to determine the influence of various factors that statistically significantly affected the risk of the case with an assessment of the quality of the model. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

A multivariate logistic regression model was built. The following factors were taken into account: age, sex, BMI, lipase, amylase, C-reactive protein, disease severity, epidural catheterization, fibrinogen, INR, prothrombin index, platelets, central venous pressure, intra-abdominal pressure, mean arterial pressure, intra-abdominal mean capillary perfusion pressure and the presence of portosplenomesentric thrombosis (microthrombosis and macrothrombosis). The dependence of the risk of pancreatic necrosis on the following factor signs was revealed: lipase at the onset of the disease, severity of the disease, fibrinogen on the third day of the disease, C-reactive protein and intra-abdominal mean capillary perfusion pressure on the first day of the disease (Table 2), AUC = 0.93 (95% CI 0.79–1.00), which demonstrated the relevance of the model built.

Table 2. Risk factors for the development of necrotic complications in acute severe pancreatitis

Factor	The value of the model coefficient, $b \pm m_b$	The level of significance of the difference between the coefficient and 0, p	The indicator of the CI (95% CI)
Lipase	0.17 ± 0.08	0.032	1.1 (1.01–1.32)
Severity	2.3 ± 1.2	0.041	1.09 (0.87–1.92)
Fibrinogen on day 3	-8.7 ± 4.2	0.020	1.56 (1.07–2.28)
Intra-abdominal mean capillary perfusion pressure	-15.0 ± 6.3	0.011	0.93 (0.88–0.98)
Presence of the portosplenic mesenteric thrombosis	-0.50 ± 0.20	0.022	1.45 (1.05–2.0)
C-reactive protein	0.33 ± 0.17	0.035	1.37 (1.02–1.83)

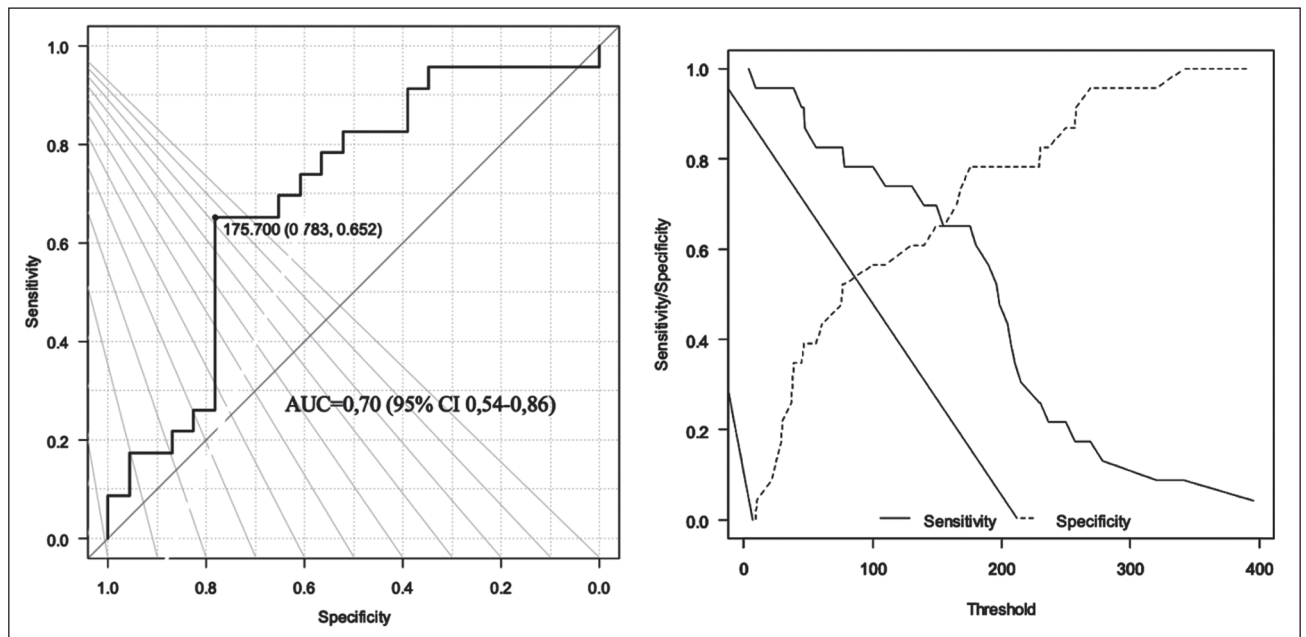


Figure 1. ROC curve of the test for predicting the risk of necrosis depending on the level of C-reactive protein

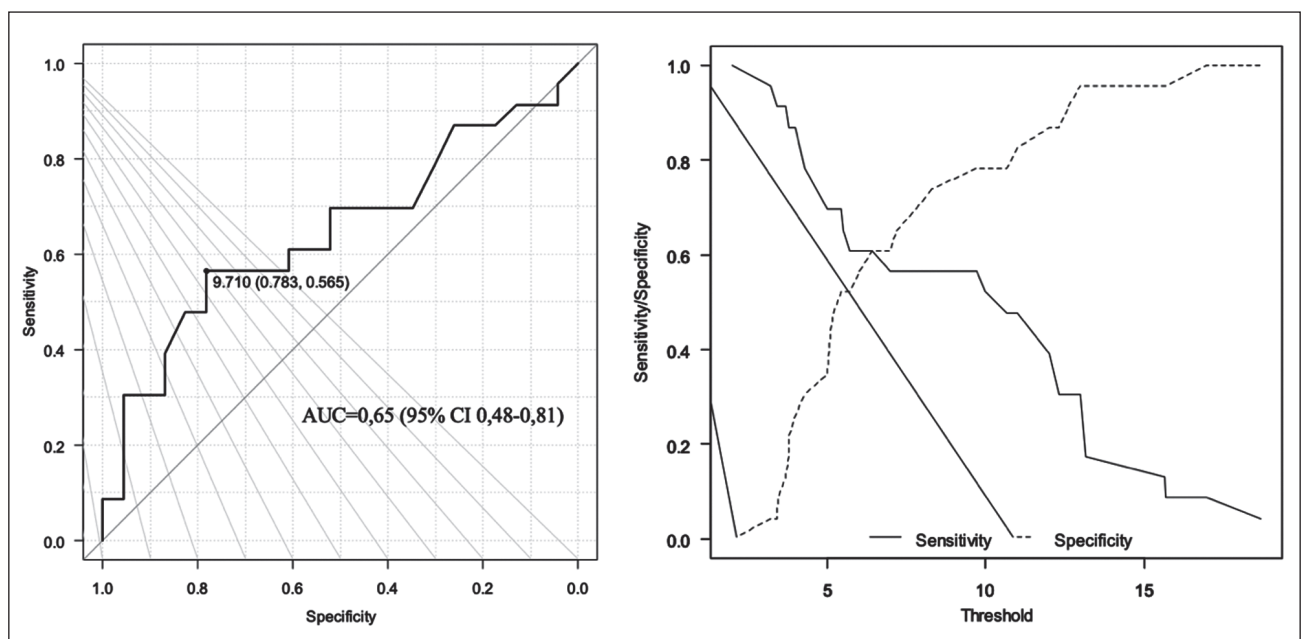


Figure 2. ROC curve of the test for predicting the risk of necrosis depending on the level of fibrinogen

The threshold value of CRP at which the most frequent diagnosis of pancreatic necrosis was made, was determined by using ROC analysis, cut-off value ≥ 175.7 mg/L, AUC = 0.70 (95% CI 0.54–0.86) (sensitivity 78.3 % (95% CI 52.8–91.9 %), specificity 65.2 % (95% CI 46.5–85.1 %), PPV 66.7 % (95% CI 44.7–84.4 %), NPV 77.3 % (95% CI 54.6–92.2 %)) (Fig. 1).

Using ROC analysis, the threshold value of fibrinogen was determined, at which pancreatic necrosis was most often diagnosed, cut-off value ≥ 9.7 , AUC = 0.65 (95% CI 0.48–0.81) (sensitivity 78.3 % (95% CI 46.5–90.3 %), specificity 56.5 % (95% CI 44.1–81.4 %), PPV 56.5 % (95% CI 34.5–76.8 %), NPV 78.3 % (95% CI 56.3–92.5 %)) (Fig. 2).

Using ROC analysis, the threshold value of lipase was determined, at which the most frequent diagnosis of pancreatic necrosis was made, cut-off value ≥ 599.6 U/l, AUC = 0.72 (95% CI 0.57–0.88) (sensitivity 56.5 % (95% CI 34.5–76.8 %), specificity 91.3 % (95% CI 72–98.9 %), PPV 67.7 % (95% CI 48.6–83.3 %), NPV 86.7 % (95% CI 59.5–98.3 %)) (Fig. 3).

The threshold value of intra-abdominal mean capillary perfusion pressure, at which the most frequent diagnosis of pancreatic necrosis was made, was determined by ROC analysis, cut-off value ≤ 63.3 mm Hg, AUC = 0.88 (95% CI 0.77–0.99) (sensitivity 84 % (95% CI 66.9–98.7 %), specificity 90.5 % (95% CI 69.6–98.8 %), PPV 73.1 % (95% CI 52.2–88.4 %), NPV 70.8 % (95% CI 48.9–87.4 %)) (Fig. 4).

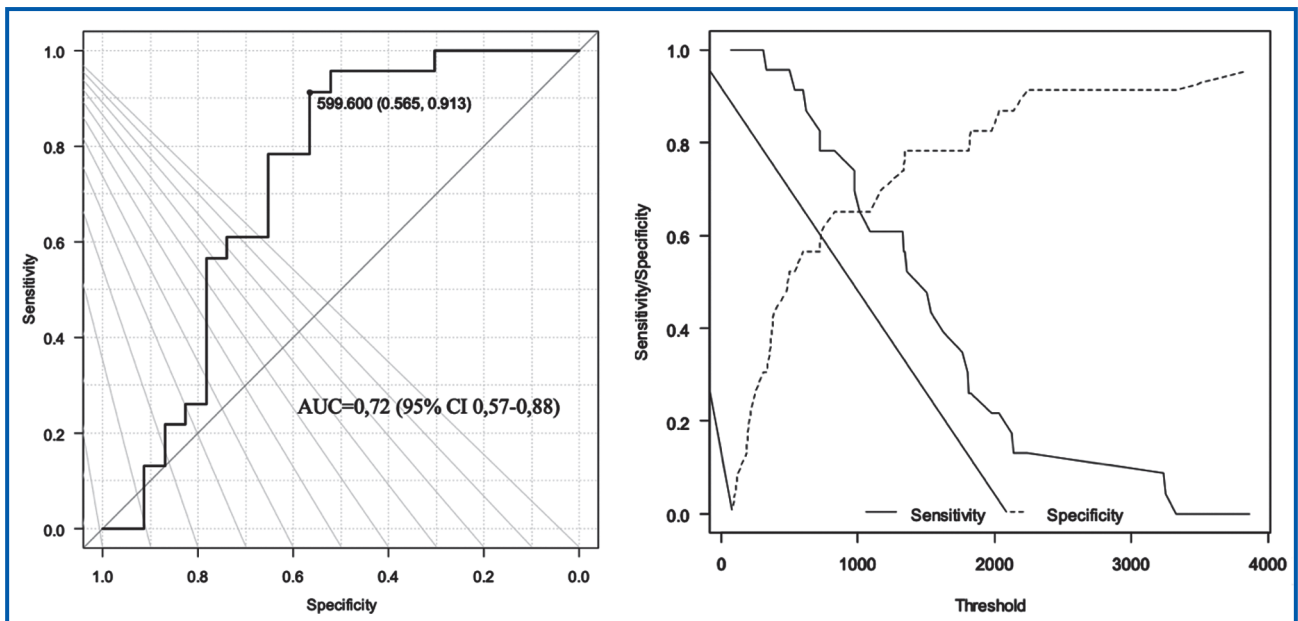


Figure 3. ROC curve of the test for predicting the risk of necrosis depending on lipase level

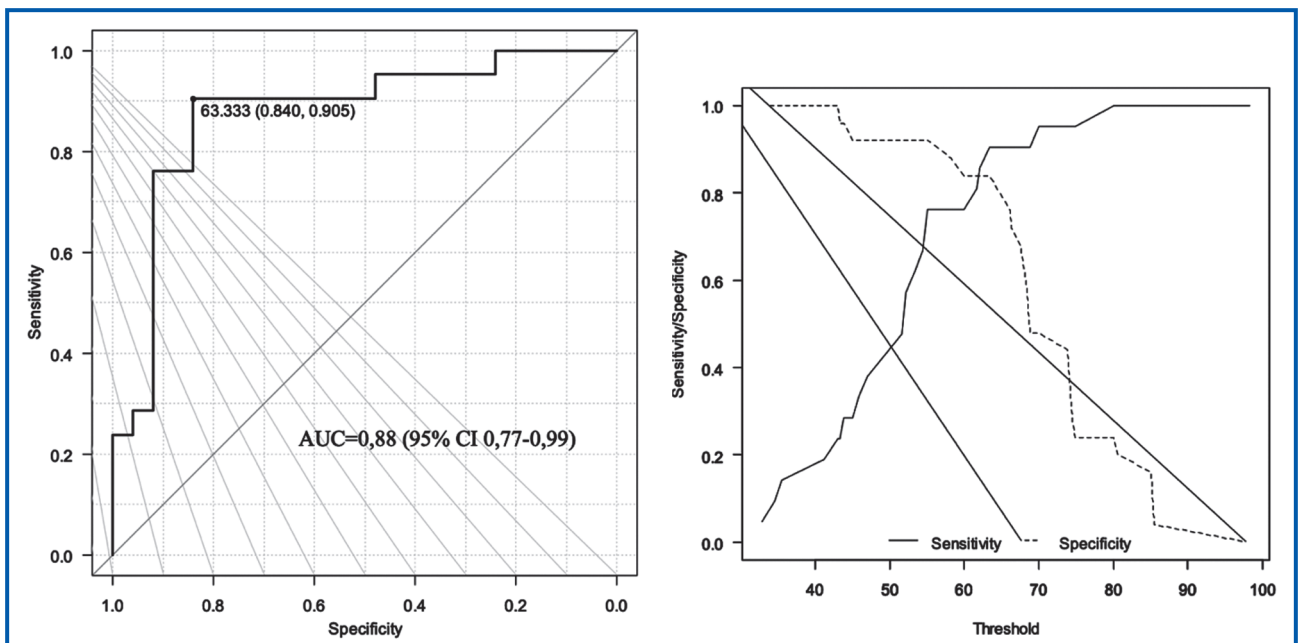


Figure 4. ROC curve of the test for predicting the risk of necrosis depending on the level of intra-abdominal mean capillary perfusion pressure

Necrosis and microthrombosis of the pancreatic parenchyma and adjacent connective tissue were detected according to the results of autopsy studies conducted in 4 patients with severe pancreatitis (Fig. 5–7).

Discussion

One of the earliest events in AP is trypsinogen activation and trypsin-mediated pancreatic cell death. The activation of inflammatory cascades, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and mitochondrial dysfunction in acinar cells are important for the development of a deep systemic inflammatory response and the extent of pancreatic tissue damage.

Platelets play an important role among numerous components influencing changes in the coagulation system in AP and subsequent thrombotic and necrotic complications.

Platelets are cellular components of the blood coagulation system, mediating vascular permeability, leukocyte chemotaxis, and the synthesis of inflammatory factors, ultimately leading to platelet-leukocyte-endothelial interactions caused by P-selectin and neutrophil extracellular traps (NETs), which partially explain coagulopathy in patients with acute severe pancreatitis.

According to F. Acehan et al. in 2022, the following factors were identified as risk ones for the development of acute necrotizing pancreatitis: leukocytes, hematocrit, lactate dehydrogenase and C-reactive protein [10].

According to a systematic review and meta-analysis by Wang Li et al. in 2022, the risk factors for the development of infected pancreatic necrosis were identified as follows: high levels of lipase, C-reactive protein, procalcitonin, and a high APACHE II score [11].

Studies are being conducted using artificial intelligence to predict pancreatic necrosis. One of the results of the studies conducted by S. Kiss et al. in 2022 found that such factors as glucose, C-reactive protein, alkaline phosphatase, gender, and leukocyte count had the greatest impact on the development of pancreatic necrosis [12].

The results of a prospective cohort study by G. Barauskas et al. found that the level of C-reactive protein above 110 mg/L on the third day of the disease increases the risk of pancreatic necrosis [13].

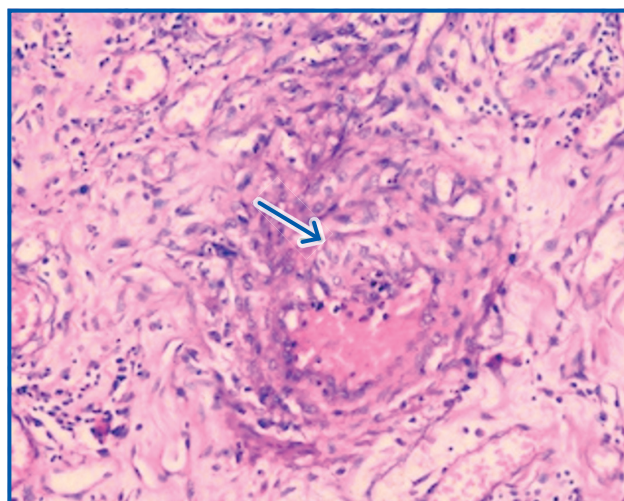


Figure 5. Microthrombosis of the pancreatic parenchyma

The study by J. Fujiwara et al. in 2021 (211 patients) found that the risk of developing limited necrosis in AP increases when the C-reactive protein level exceeds 185.5 mg/L [14].

According to a meta-analysis by H.M. Asim Riaz et al. in 2023, such indicators as C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase played a role in predicting the occurrence of pancreatic necrosis. It was determined that the level of C-reactive protein above 200 mg/L has a high sensitivity, and the level of 140 mg/L has a high specificity [15].

A retrospective study by J. Zheng et al. in 2023 found that increased levels of fibrinogen degradation products (above 23.155) and D-dimer (above 6.475) were independent factors in the risk of splanchnic vein thrombosis [16].

Fibrinogen was studied in combination with prealbumin — prealbumin/fibrinogen ratio, as a promising predictor of the severity of AP. The threshold value of the prealbumin/fibrinogen ratio was determined, at which the diagnosis of acute severe pancreatitis was most often made, using ROC analysis, cut-off value = 31.70 mg/g (sensitivity 76.5 %, specificity 94.1 %, PPV 89.6 %, NPV 85.6 %) [17].

According to the literature review and WSES 2019, the diagnostic criterion for AP is an increase in lipase levels three

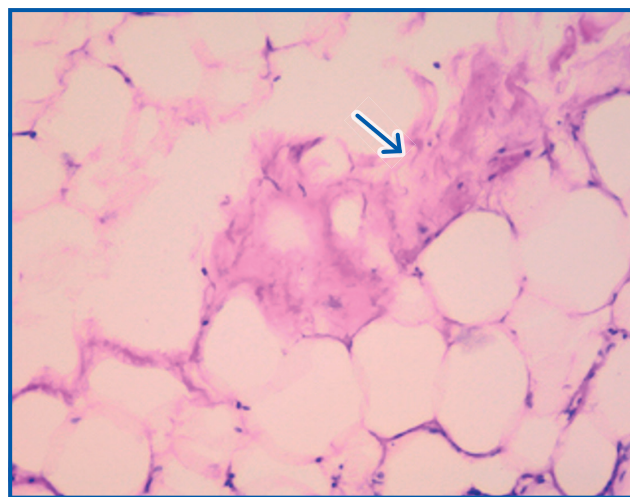


Figure 6. Necrosis of the pancreatic parenchyma

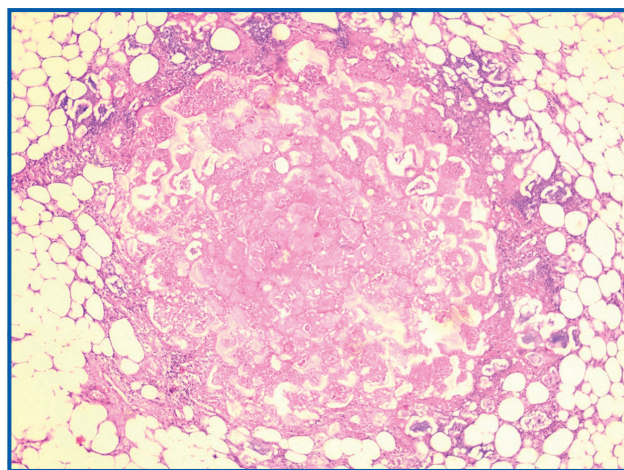


Figure 7. Steatonecrosis of parapancreatic adipose tissue

times the normal level of 480 U/L [6]. However, lipase is not a specific indicator of pancreatic necrosis.

According to meta-analysis containing 19 articles with data on 9997 patients, conducted by Dalma Dobszai et al. in 2019 there was established a correlation between obesity in patients with AP and the risk of mortality. Moreover, it was found that a BMI above 25 increases the risk of severe AP, while a BMI > 30 raises the risk of mortality. A BMI < 18.5 carries an almost two times higher risk of mortality in AP [18].

A prospective study of 30 patients with AP was conducted in the Department of General Surgery No. 1 of the Bogomolets National Medical University in 2017 with an aim to analyze the impact of the obesity on severity in AP. It was found that the most significant correlation was established between the visceral fat area, BMI and severity, including systemic (multiple organ failure syndrome (MOFS), systemic inflammatory response syndrome (SIRS)) and local complications (in accordance to CTSI Balthazar scale) [19].

An increase in intra-abdominal pressure slows down blood flow, which, in turn, affects thrombosis at all levels of splanchnic blood flow, due to the fact that it affects all hydrostatic and hydrodynamic processes in the abdominal cavity [7]. The calculation of intra-abdominal mean capillary perfusion pressure allows more accurate prediction and assessment of patients with acute abdominal pathology with a possibility of hypoperfusion and ischemia in the abdominal cavity [7]. Moreover, increased intra-abdominal and decreased intra-abdominal mean capillary perfusion pressure may affect the risk of early infection in acute necrotizing pancreatitis [20].

According to our study, it was determined that such factors as increased levels of lipase (cut-off value = 599.6 U/l), C-reactive protein (cut-off value = 175.7 mg/l), fibrinogen (cut-off value = 9.7), BMI (cut-off value = 29) as well as the severity of the disease, reduced intra-abdominal mean capillary perfusion pressure (cut-off value \leq 63.3 mm Hg) and the presence of portosplenomesenteric thrombosis influenced the development of pancreatic necrosis. In contrast, other factors such as age, gender, amylase, epidural catheterization, central venous pressure, intra-abdominal pressure, and mean arterial pressure did not have a statistically significant effect on the development of pancreatic necrosis.

Conclusions

In our study factors that may indicate an increased risk of pancreatic necrosis were identified as follows: high levels of lipase, fibrinogen on the third day of the disease high levels of lipase, fibrinogen on the third day of the disease, C-reactive protein, increased BMI, decreased intra-abdominal mean capillary perfusion pressure, severity of the disease, and the presence of portosplenomesenteric thrombosis. The presence of microthrombosis and necrosis of pancreatic tissue and para-pancreatic tissue was confirmed by histological examination.

References

1. Petrov M.S., Yadav D. *Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis*. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 16(3). 175-184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.

2. Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H., et al. *Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis*. *Gastroenterology*. 2022. 162(1). 122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.

3. Gui M., Zhao B., Huang J., Chen E., Qu H., Mao E. *Pathogenesis and Therapy of Coagulation Disorders in Severe Acute Pancreatitis*. *J. Inflamm. Res.* 2023 Jan 6. 16. 57-67. doi: 10.2147/JIR.S388216. PMID: 36636248; PMCID: PMC9831125.

4. Liu C., Zhou X., Ling L., et al. *Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: a retrospective study*. *Medicine*. 2019. 98(21). e15648. doi: 10.1097/MD.00000000000015648.

5. Ding L., Deng F., Yu C., et al. *Portosplenomesenteric vein thrombosis in patients with early-stage severe acute pancreatitis*. *World J. Gastroenterol.* 2018. 24(35). 4054-4060. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.4054.

6. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W. et al. *2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis*. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019. 14(1). 1-20.

7. Gritsenko S.M., Grigoriev S.V. *Method of determining interabdominal mediocapillary perfusion pressure*. Patent No. 33116 Ukraine: IPC: A61B 5/02 / patent application number u200801594; filed on February 07, 2008; published on June 10, 2008, Bulletin No. 11/2008.

8. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al.; *Acute Pancreatitis Classification Working Group*. *Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. *Gut*. 2013 Jan. 62(1). 102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216.

9. Seppänen H., Puolakkainen P. *Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis*. *Scand. J. Surg.* 2020 Mar. 109(1). 53-58. doi: 10.1177/1457496920910007. PMID: 32192420.

10. Acehan F., Comoglu M., Kayserili F.M., Hayat B., Ates I. *Factors Predicting the Development of Necrosis in Patients Presenting With Edematous Acute Pancreatitis*. *Pancreas*. 2022 Nov-Dec 01. 51(10). 1300-1307. doi: 10.1097/MPA.0000000000002206. PMID: 37099770.

11. Li W., Ou L., Fu Y., Chen Y., Yin Q., Song H. *Risk factors for concomitant infectious pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis*. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2022 May. 46(5). 101901. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101901. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35304319.

12. Kiss S., Pintér J., Molontay R., Nagy M., Farkas N., Sipos Z., Fehérvári P., et al.; *Hungarian Pancreatic Study Group*. *Early prediction of acute necrotizing pancreatitis by artificial intelligence: a prospective cohort-analysis of 2387 cases*. *Sci. Rep.* 2022 May 12. 12(1). 7827. doi: 10.1038/s41598-022-11517-w. PMID: 35552440; PMCID: PMC9098474.

13. Barauskas G., Svagzdys S., Maleckas A. *C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis*. *Medicina (Kaunas)*. 2004. 40(2). 135-40. English, Lithuanian. PMID: 15007272.

14. Fujiwara J., Matsumoto S., Sekine M., Mashima H. *C-reactive protein predicts the development of walled-off necrosis in patients with severe acute pancreatitis*. *JGH Open*. 2021 Jun 29. 5(8). 907-914. doi: 10.1002/jgh3.12605. PMID: 34386599; PMCID: PMC8341195.

15. Asim Riaz H.M., Islam Z., Rasheed L., Sarfraz Z., Sarfraz A., Robles-Velasco K., Sarfraz M., Cherrez-Ojeda I. *The evaluation of inflammatory biomarkers in predicting progression of acute pancreatitis*

to pancreatic necrosis: a diagnostic test accuracy review. *Healthcare*. 2023. 11(1). 27. <https://doi.org/10.3390/healthcare11010027>.

16. Zheng J., Han M., Chen J., Deng M.M., Luo G. Predictive value of D-dimer and fibrinogen degradation product for splanchnic vein thrombosis in patients with severe acute pancreatitis: a single-center retrospective study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2023 Jul-Dec. 58(10). 1166-1172. doi: 10.1080/00365521.2023.2215367. Epub 2023 May 23. PMID: 37221650.

17. Yue W., Liu Y., Ding W., Jiang W., Huang J., Zhang J., Liu J. The predictive value of the prealbumin-to-fibrinogen ratio in patients with acute pancreatitis. *Int. J. Clin. Pract.* 2015 Oct. 69(10). 1121-8. doi: 10.1111/ijcp.12682. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26133088.

18. Dobszai D., Mátrai P., Gyöngyi Z., Csopor D., Bajor J., Erőss B., Mikó A., et al.; Hungarian Pancreatic Study Group. Body-

mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2019. 25(6). 729-743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729. PMID: 30783376; PMCID: PMC6378543.

19. Dronov O.I., Kovalska I.O., Zadorozhna K.O., Horlach A.I. Impact of obesity on the course and prognosis of an acute pancreatitis. *Klinichna khirurgiia*. 2017. 11. 9-12. DOI: 10.26779/2522-1396.2017.11.09.

20. Dronov O.I., Kovalska I.O., Horlach A.I., Shchyhel I.A., Ivanets T.Y. Abdominal perfusion pressure in prediction of the terms of acute necrotizing pancreatitis infection. *Wiadomosci lekarskie*. 2023. 76(3). 554-559. <https://doi.org/10.36740/WLek202210107>.

Received 24.07.2023

Revised 04.10.2023

Accepted 02.11.2023 ■

Information about authors

Inna Kovalska, DSc, Professor, department of general surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kovinna007@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6264-2928>

Oleksii Dronov, DSc, Professor, Head of department of general surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4033-3195>

Tetiana Ivanets, senior laboratory technician of the department of general surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1564-7168>

Larysa Roshchyna, PhD, Ass. Prof., Department of general surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6024-9260>

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.

Ковальська І., Дронов О., Іванець Т., Рощина Л.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Фактори ризику панкреонекрозу при гострому панкреатиті у хворих на ожиріння

Резюме. Актуальність. Гострий панкреатит — асептичне запалення підшлункової залози з різноманітними ускладненнями, подальшим розвитком некрозу залози та парапанкреатичної клітковини і можливим приєднанням вторинної інфекції. Значна кількість біохімічних маркерів, які можуть бути предикторами розвитку ускладнень панкреатиту, ще досліджується. Однак більшість із них дорогі, а їхні показники підвищуються лише в перші 24–48 годин від початку захворювання. Тому їх не використовують у повсякденній клінічній практиці. **Метою** цього дослідження є оцінка факторів, що вказують на підвищений ризик розвитку некрозу при гострому тяжкому панкреатиті у хворих на ожиріння. **Матеріали та методи.** Ретроспективний аналіз 80 пацієнтів з гострим панкреатитом шляхом побудови багатфакторної логістичної регресійної моделі. **Результати.** Встановлено залежність ризику панкреонекрозу від таких факторних ознак: ліпаза на початку захворювання (порогове значен-

ня = 599,6 Од/л, AUC = 0,72 (95% ДІ 0,57–0,88)), тяжкість захворювання, фібриноген на третю добу хвороби (порогове значення = 9,7, AUC = 0,65 (95% ДІ 0,48–0,81)), С-реактивний білок (порогове значення = 175,7 мг/л, AUC = 0,70 (95% ДІ 0,54–0,86)), внутрішньочеревний середній капілярний перфузійний тиск у першу добу захворювання (порогове значення 63,3 мм рт.ст., AUC = 0,88 (95% ДІ 0,77–0,99)). За результатами розтину виявлено наявність некрозу та мікротромбозу підшлункової залози. **Висновки.** Факторами, які можуть вказувати на підвищений ризик розвитку панкреонекрозу, були високий рівень ліпази, фібриногену на третій день захворювання, С-реактивного білка, зниження внутрішньочеревного середнього капілярного перфузійного тиску, тяжкість захворювання та наявність портоспленомезентеріального тромбозу.

Ключові слова: гострий панкреатит; панкреонекроз; ожиріння; тромбоз

UDC 577.161.2:616.36-002.2-022.6:578.833.2+616.37-002.2-008.6]-036.8-047.44

 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1323>

 M.A. Derbak, O.V. Buchok, T.M. Ganych, O.A. Rishko, V.V. Timashev
 State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

Assessment of the influence of vitamin D level on the course of chronic hepatitis C in comorbidity with chronic pancreatitis

Abstract. Background. Chronic hepatitis C (CHC) is often complicated by the presence of concomitant gastrointestinal diseases, one of which is chronic pancreatitis (CP). This has a negative impact on the clinical course of both diseases, contributes to nutrient deficiencies, in particular vitamin D, and worsens the quality of life of patients. The aim of the research was to study the features of the clinical course of CHC in comorbidity with CP and to evaluate the quality of life in patients with different levels of vitamin D in blood serum. **Materials and methods.** The study included 120 patients who were divided into 2 groups: group 1 — 72 patients with CHC and CP and group 2 — 48 patients with CHC. In turn, patients of group 1, depending on the enzymatic activity of the pancreas, were divided into group 1a (n = 52), which included patients with CHC and CP with exocrine insufficiency (EI), and group 1b (n = 20) — patients with CHC and CP with preserved exocrine function of the pancreas. In all patients, fecal coproscopy was performed, the level of fecal elastase (FE-1), vitamin D, viral load was determined, and the degree of fibrosis and necroinflammatory activity was evaluated using FibroTest and ActiTest. Situational anxiety was assessed according to the Spielberger-Hanin method, and quality of life using the SF-12 questionnaire. The analysis and processing of the results of the examination of patients was carried out using the computer program Jamovi 2.3.2.1, Microsoft Office Excel for Windows 2016 using the Kruskal-Wallis method, the Mann-Whitney-Wilcoxon criterion and the Pearson correlation coefficient. The difference was considered to be statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** A significantly lower level of vitamin D was found in patients of group 1a than in patients of groups 1b and 2. Patients of group 1 with higher stages of fibrosis (F2–3 and F3–4), a higher degree of necroinflammatory activity in the liver (> A2) and a high viral load have lower levels of vitamin D than those with initial stages of fibrosis and less severe necroinflammatory process in the liver. Patients with CHC, CP and exocrine insufficiency complained of mood changes, increased anxiety, rapid fatigue, and muscle weakness significantly more often than those with preserved exocrine function and patients with CHC. The level of vitamin D in people with CHC, CP and exocrine insufficiency positively correlates with the level of FE-1. In all patients with CHC in comorbidity with CP, a negative effect of low levels of vitamin D on indicators of quality of life and anxiety was found. **Conclusions.** A reduced level of vitamin D in the blood of patients with CHC and CP worsens the course of the disease and is associated with a decrease in quality of life.

Keywords: vitamin D; chronic hepatitis C; degree of liver fibrosis; chronic pancreatitis; enzymatic activity of the pancreas; quality of life

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) is one of the most common causes of hepatitis [1]. Its course is complicated by the presence of extrahepatic manifestations and other diseases of the gastrointestinal tract. One of these diseases is chronic pancreatitis (CP), which causes a severe course of chronic

hepatitis C (CHC) and a decrease in the patient's quality of life [2, 3].

Vitamin D is an important biological compound that affects various physiological functions of the human body. Unlike other vitamins, vitamin D is a prohormone. Its primary function is to influence calcium-phosphorus

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

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

Для кореспонденції: Дербак Марія Антонівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської терапії медичного факультету, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: morika1415@gmail.com, контактний тел.: +380506275075

For correspondence: Derbak Mariya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna Sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: morika1415@gmail.com, contact phone: +380506275075

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

metabolism, but it also plays an important role in protecting people from infectious pathogens, reducing the risk of autoimmune reactions, and maintaining health. A low level of vitamin D increases susceptibility to infections and the risk of autoimmune diseases [4]. Insufficiency of this vitamin is very common: according to scientists, about 1 billion people in the world have a reduced serum concentration of vitamin D.

C. Zhu et al., X. Cui et al. showed that vitamin D deficiency is associated with the presence of muscle weakness due to impaired phosphorus-calcium metabolism [5, 6]. According to L.L.N. Husemoen et al., Y. Cheng et al. receptors for vitamin D are present in the brain in areas responsible for regulating emotions and behavior, and a lack of vitamin D leads to deterioration of mental functions (rapid fatigue, mood deterioration, increased anxiety), which negatively affects the quality of life of patients with chronic liver and pancreatic gland diseases [7, 8].

The prevalence of vitamin D deficiency in patients with CHC, according to various authors, is from 39.2 to 71 % and in patients with CP — from 22 to 86.6 %, respectively [9, 10]. According to the literature, 30–70 % of patients with CP develop exocrine insufficiency (EI) [11], which in turn leads to steatorrhea and reduced absorption of vitamin D, and as a result contributes to a decrease in its level in the blood and the emergence of negative physiological effects related to vitamin D deficiency [9].

O.P. Shevchenko-Makarenko et al. reported that HCV has a serious negative impact on patient quality of life [12]. In addition, according to L.S. Babinets et al., the severity of liver fibrosis and the presence of concomitant diseases of the gastrointestinal tract are recognized as factors that correlate with a lower level of quality of life in patients with CHC [13]. The impact of vitamin D deficiency on the quality of life of patients with CHC with concomitant CP is insufficiently studied, although its deficiency contributes to liver damage and accelerates the progression of fibrosis [14–16]. On the other hand, the presence of concomitant diseases, especially those that can be accompanied by a decrease in the absorption of fat-soluble vitamins (CP, cystic fibrosis, celiac disease, Crohn's disease), increases the likelihood of vitamin D deficiency and the development of related with it negative effects [9].

The purpose of the study is to investigate the features of the clinical course of CHC in comorbidity with CP and to assess the quality of life in patients with different serum vitamin D levels.

Materials and methods

There were 120 patients under observation, who were divided into 2 groups: group 1 — the main group, which consisted of 72 patients with CHC and CP and group 2 (comparison) — 48 patients with CHC (45.8 % men (22/48), 54.2 % women (26/48), average age 49.60 ± 7.22 years). The patients of group 1, depending on the enzymatic activity of the pancreas, were divided into group 1a, who had CHC in comorbidity with CP and exocrine insufficiency ($n = 52$; 55.8 % men (29/52), 44.2 % women (23/52), average age 52.40 ± 7.56 years) and 1b group ($n = 20$; 55 % men (11/20), 45 % women (9/20), average age 50.60 ± 7.73 years)

patients with CHC and CP with preserved exocrine function of the pancreas. The studied groups were homogeneous by gender and age.

Inclusion criteria: patients aged 18–70 years with a confirmed diagnosis of CHC with and without concomitant CP who agreed to participate in the study.

Exclusion criteria: the age of the subjects is less than 18 and more than 70 years; presence of markers of infection by other hepatitis viruses (A, B, D), autoimmune hepatitis and autoimmune pancreatitis, HIV infection; alcohol abuse; smoking; taking corticosteroids, immunosuppressive drugs; the presence of concomitant diseases of internal organs in the stage of decompensation, the patient's refusal to participate in the study.

All participants signed an informed consent to conduct research, the structure of which corresponded to the officially agreed, and the research itself to the requirements of the Declaration of Helsinki (1975) as amended, the International Code of Medical Ethics (1983) and the relevant laws of Ukraine and WHO regulations. The study was approved by the local ethics commission of the State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University” (protocol No. 13/4 dated October 19, 2023).

The scientific research was carried out within the departmental theme “Combined pathology and correction of homeostasis disorders of residents of the Carpathian region, taking into account adverse factors”, state registration number 0121U110808 of the department of faculty therapy of the State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University”.

The diagnosis of HCV was made in accordance with the International Classification of Diseases of the 10th revision and verified by the detection of total antibodies of the IgG class to the structural and non-structural proteins of HCV (antiHCV IgG+), as well as the indication of HCV + RNA in the blood with determination of the viral load and genotyping.

General clinical, biochemical, serological, and molecular genetic studies were carried out in certified laboratories of the central city clinical hospital of Uzhhorod, communal non-commercial enterprise “Regional Clinical Infectious Disease Hospital” of the Transcarpathian Regional Council, and commercial laboratories. Indicators of biochemical blood analysis — total bilirubin with its fractions, total protein and its fractions, activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase were determined using an automatic biochemical analyzer and original ChemWell reagents Awareness Technology Inc. (USA).

The degree of activity of the pathological process was determined by the level of increase in alanine aminotransferase activity, according to the international classification of liver diseases (Los Angeles, 1994). The degree of fibrosis and necroinflammatory activity of the liver was determined using a non-invasive diagnostic method — FibroMax, which includes: FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, NashTest and is produced by BioPredictive (Paris, France). Also, the patients underwent an ultrasound examination of the abdominal organs according to the generally accepted method. All patients underwent stool coproscopy, where the appearance

of a small amount of neutral fat, altered muscle fibers and extracellular starch made it possible to suspect a violation of the exocrine function of the pancreas and the formation of chronic pancreatitis.

The diagnosis of CP was established in accordance with the Marseille-Rome criteria (1989) with additions and clarifications of the International Classification of Diseases of the 10th revision [16], as well as in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 10, 2014, No. 638 “On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical of help in chronic pancreatitis”.

The exocrine function of the pancreas was evaluated based on the results of fecal coproscopy and pancreatic fecal elastase-1 (FE-1), which was studied by means of ELISA, using the test systems of ScheBo® Biotech AG (Germany). The interpretation of the results was carried out according to the following gradation: the level of FE-1 in feces is more than 200 µg/g of feces — the exocrine secretory function of the pancreatic gland is preserved; 150–200 µg/g of feces — a mild degree of exocrine insufficiency; 100–150 mcg/g of stool — moderate EI; less than 100 mcg/g of feces — severe EI.

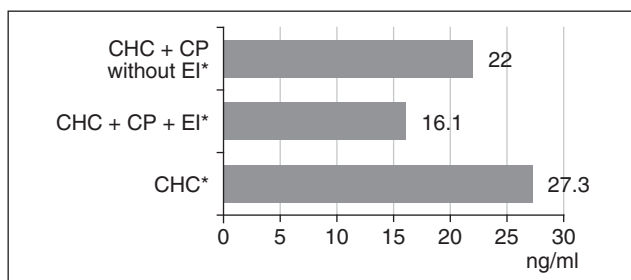


Figure 1. The level of vitamin D in patients with CHC and CHC and CP

Note: * — $p < 0.001$ when comparing groups.

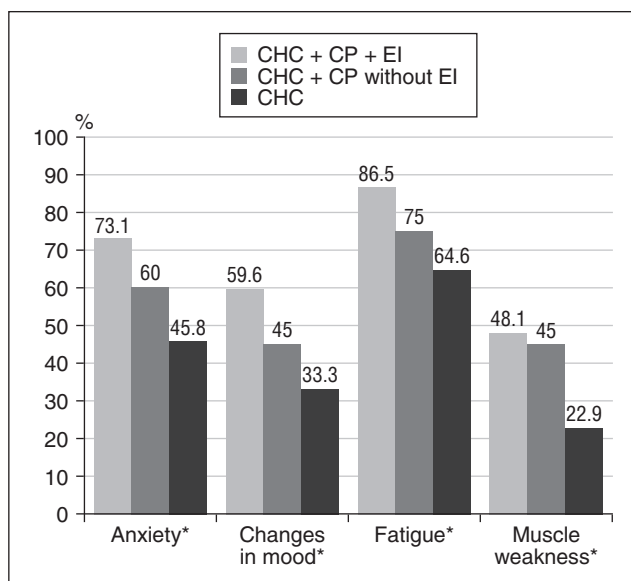


Figure 2. Frequency of complaints related to vitamin D deficiency in different groups of patients

Note: * — $p < 0.05$ when comparing groups.

Research on the level of 25(OH) D was carried out in certified commercial laboratories. Assessment of vitamin D status was carried out according to the classification of M.F. Holick (2011), according to which vitamin D deficiency is established at a level of 25(OH)D in blood serum < 20 ng/ml, vitamin D insufficiency is diagnosed at levels of 25(OH)D — 20–29 ng/ml; the level of 25(OH)D — 30–85 ng/ml is considered to be within the normal range.

To assess the quality of life, we used the SF-12 quality of life questionnaire — a shortened version of the SF-36 questionnaire, which is much easier for respondents. This questionnaire is able to provide information about the state of physical and mental health. Indicators of each scale are measured in points (from 0 to 100), and a higher score indicates a higher quality of life. Values of indicators of physical and mental components of health from 0 to 20 points correspond to a poor quality of life; 21–40 — average; 41–60 — good; 61–80 — very good; 81–100 — excellent. The value of the integral indicator of quality of life is determined by calculating the arithmetic mean of the sum of indicators. The scales of the test make it possible to evaluate two integral indicators characterizing the quality of life: physical component of health and mental component of health.

Situational anxiety was determined using the Spielberger-Hanin method. When analyzing the results, the following anxiety scores were used: less than 30 points — low, 31–44 points — average, more than 45 points — high.

The analysis and processing of the results of the examination of patients was carried out using the computer program Jamovi 2.3.21 (Australia), Microsoft Office Excel for Windows 2016 (USA), Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc., USA) using non-parametric methods for evaluating the obtained results. The normality of the distribution of interval variables was assessed by the Shapiro-Wilk criterion. Mean values are shown as $M \pm SD$. Comparison of mean values was performed using the Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis criterion depending on the number of groups. Categorical data analysis was performed using Pearson’s χ^2 test with Yates correction and Fisher’s exact test. The relationship between interval data was analyzed using the Pearson correlation coefficient. The assessment of the strength of the connection between the variables was carried out according to the Chaddock scale. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

When analyzing the obtained data, we established that the level of vitamin D was reduced in all the examined. However, patients of the first group have a significantly lower average level of vitamin D than patients of the second group (17.70 ± 3.39 ng/ml vs. 27.3 ± 1.9 ng/ml, $p < 0.001$).

By comparing the data of patients with different enzymatic function of the pancreas, it was found that the level of vitamin D is significantly lower in the group of patients with CHC and CP with EI than in patients with CHC and CP with preserved exocrine function of the pancreas (16.00 ± 2.29 ng/ml versus 22.00 ± 1.52 ng/ml, $p < 0.001$) (Fig. 1).

Analyzing the complaints, we found that patients with CHC and CP with CKD and, accordingly, the lowest level of vitamin D, are more often bothered by mood changes, increased anxiety, rapid fatigue, and muscle weakness. In particular, increased anxiety was subjectively noted by 73.1 % (38/52) of patients in the group 1a (CHC, CP, and EI), 60.0 % (12/20) of patients in the group 1b (CHC and CP without EI) in comparison with patients of the second group (CHC), where there were 45.8 % (22/48) of such persons ($p = 0.021$); mood changes — 59.6 % (31/52) of patients in group 1a, 45.0 % (9/20) of patients in group 1b and 33.3 % (16/48) of patients in group 2 ($p = 0.031$); rapid fatigue — 86.5 % (45/52) of patients of the first group, 75.0 % (15/20) of the patients of the group 1b against 64.6 % (31/48) of the patients of the second group ($p < 0.037$); muscle weakness — 48.1 % (25/52) of patients of the first group, 45 % (9/20) of the patients of the first group, compared with 22.9 % (11/48) of the patients of the second group ($p = 0.026$) (Fig. 2).

When comparing the serum vitamin D content of patients with CHC and CP, a statistically significant difference in values was found depending on the degree of fibrosis and necroinflammatory activity in the liver. It was established that a lower level of vitamin D is significantly more often registered in patients with CHC and CP with a high degree of fibrosis (F2–3 and F3–4) and pronounced necroinflammatory activity in the liver than in patients with initial stages of fibrosis and less pronounced necro-inflammatory activity in the liver ($p = 0.008$ and $p < 0.001$, respectively).

However, when comparing the obtained values, it was found that the level of vitamin D in CHC patients is significantly higher than in CHC and CP patients with similar stages of fibrosis and necroinflammatory activity ($p < 0.05$) (Table 1).

It was found that in patients with CHC and CP with chronic liver disease with high degrees of necroinflammatory activity in the liver (A2–3 and A3–4) and a deep degree of fibrosis (F3–4), a lower level of vitamin D is determined ($p = 0.018$

Table 1. Vitamin D level in patients with CHC and CP and patients only with CHC with different degrees of fibrosis and necroinflammatory process in the liver, ng/ml

Fibrosis degree	Group 1		Inflammatory activity	Group 2	
	CHC + CP, n = 72	CHC, n = 48		CHC + CP, n = 72	CHC, n = 48
FibroTest	Vitamin D		ActiTest	Vitamin D	
F0–1	19.50 ± 3.82* [^]	29.10 ± 1.74*	A0–1	19.60 ± 2.82* [^]	28.0 ± 1.7*
F1–2	18.40 ± 2.73* [^]	27.20 ± 0.56*	A1–2	18.10 ± 3.77* [^]	27.80 ± 1.45*
F2–3	16.50 ± 2.19* [^]	26.50 ± 0.65*	A2–3	15.90 ± 2.72* [^]	25.20 ± 1.85*
F3–4	14.40 ± 2.69* [^]	23.60 ± 1.31*	A3–4	15.4 ± 1.1* [^]	26.4 ± 0.5*

Notes: * — $p < 0.05$ when comparing the level of vitamin D in patients with different degrees of fibrosis and necro-inflammatory activity in the liver within the same group; [^] — $p < 0.05$ when comparing the level of vitamin D in patients with CHC and CHC + CP with the same degree of fibrosis or necroinflammatory activity in the liver.

Table 2. Level of vitamin D in patients with CHC and CP with CHC with different degrees of fibrosis and necroinflammatory activity in the liver, ng/ml

ActiTest	Vitamin D	FibroTest	Vitamin D
A0–1	17.90 ± 2.44*	F0–1	16.7 ± 3.0*
A1–2	15.60 ± 1.99*	F1–2	17.00 ± 1.84*
A2–3	15.40 ± 2.07*	F2–3	16.00 ± 1.75*
A3–4	15.4 ± 1.1*	F3–4	13.40 ± 0.58*

Note: * — $p < 0.05$ when comparing different degrees of fibrosis and necro-inflammatory activity in the liver.

Table 3. Vitamin D level in patients with CHC and CP with different viral loads

Viral load, IU/ml	Group 1		Group 1a		Groups 1b	
	CHC and CP, n = 72		CHC, CP and EI, n = 52		CHC and CP without EI, n = 20	
	Abs./%	Vitamin D, ng/ml	Abs./%	Vitamin D, ng/ml	Abs./%	Vitamin D, ng/ml
High ($> 8 \times 10^5$)	24/33.3	15.60 ± 2.92*	22/42.3	14.90 ± 2.03*	2/10.0	22.60 ± 0.78
Moderate ($6-8 \times 10^5$)	25/34.7	18.40 ± 3.32*	19/36.5	16.8 ± 2.4*	5/25.0	22.5 ± 0.6
Low ($< 6 \times 10^5$)	23/31.9	19.10 ± 2.98*	11/21.2	16.90 ± 1.81*	13/65.0	21.5 ± 1.9

Note: * — $p < 0.05$ when comparing patients with different viral loads within each group.

Table 4. Level of FE-1 and vitamin D in patients with CHC, CP and different degrees of exocrine insufficiency

Degree of EI	Average level of FE-1, $\mu\text{g/g}$	Level of vitamin D, ng/ml
Mild (150–200 $\mu\text{g/g}$)	171.0 \pm 17.3	16.90 \pm 2.16*
Moderate (100–150 $\mu\text{g/g}$)	124.00 \pm 8.98	15.00 \pm 1.47*
Severe (< 100 $\mu\text{g/g}$)	52.7 \pm 12.9	14.50 \pm 3.13*

Note: * — $p = 0.013$ when comparing patients with different degrees of exocrine insufficiency.

Table 5. Comparative characteristics of quality of life in patients with CHC and patients with CHC and CP depending on the enzymatic activity of the pancreas, points

Indicator	Group 1a	Group 1b	Group 2	Statistical significance
	CHC, CP and EI, n = 52	CHC and CP without EI, n = 20	CHC, n = 48	
Integral index	30.40 \pm 6.02* [^]	34.50 \pm 6.64* [^]	48.50 \pm 7.07*	$p < 0.001^*$; $p = 0.029^{\wedge}$
Physical health	29.5 \pm 6.6* [^]	33.90 \pm 5.62* [^]	47.90 \pm 7.92*	$p < 0.001^*$; $p = 0.01^{\wedge}$
Mental health	30.4 \pm 6.7* [^]	35.10 \pm 8.35* [^]	49.10 \pm 8.36*	$p < 0.001^*$; $p = 0.047^{\wedge}$
Situational anxiety	47.40 \pm 2.37* [^]	38.30 \pm 3.68* [^]	34.30 \pm 2.48*	$p < 0.001^*$; $p < 0.001^{\wedge}$

Notes: * — $p < 0.001$ when comparing quality of life and situational anxiety in patients of groups 1a, 1b and 2; [^] — $p < 0.05$ when comparing quality of life and situational anxiety in patients of groups 1a and 1b.

and $p = 0.003$) (Table 2), than in patients with initial stages of fibrosis and necroinflammatory activity in the liver.

When analyzing the obtained data, it was also possible to find out that the level of vitamin D decreases with the increase of the viral load in patients of group 1 ($r = -0.447$, $p < 0.001$) (Table 3).

A positive correlation was found between the level of vitamin D and the level of FE-1 ($r = 0.431$, $p = 0.001$) in patients of group 1a (Table 4).

All patients interviewed using the SF-12 questionnaire had a reduced quality of life. However, in patients of group 1, the integral indicator, as well as the separate physical and mental components, were lower than in patients of group 2 (31.50 \pm 6.43 vs. 48.50 \pm 7.07, 30.80 \pm 6.62 vs. 47.90 \pm 7.92, 31.70 \pm 7.43 vs. 49.10 \pm 8.36, respectively) and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). When comparing the quality of life in patients with different enzymatic activity, it was established that these indicators were lower in patients of group 1a than in patients of group 1b (Table 5).

It was found that quality of life indicators in patients of group 1 were positively correlated with the level of vitamin D. In patients with higher levels of vitamin D, quality of life was better according to the following indicators: integral index ($r = 0.473$, $p < 0.001$); physical health ($r = 0.402$, $p < 0.001$); mental health ($r = 0.446$, $p < 0.001$). Also, in patients of group 1, both with impaired and preserved exocrine function of the pancreas, compared to patients in group 2, a higher level of situational anxiety was noted ($p < 0.001$), which was negatively correlated with the level of vitamin D ($r = -0.806$, $p < 0.001$).

Discussion

When analyzing the obtained data, we found that patients with CHC have lower than normal levels of vitamin D, which complements the results of research conducted by other scientists [17, 18].

Our data about the lower levels of vitamin D in patients with CHC and CHC and CP with greater degrees of fibrosis and higher degrees of necroinflammatory activity in the liver confirm the involvement of vitamin D in the processes of inflammation and fibrogenesis in the liver, which is consistent with the results obtained by A.S. Dadabhai et al. [19], F. Cai et al. [9], who proved that vitamin D affects the intensity of the inflammatory process and fibrosis both in the liver and in the pancreas.

The positive correlation found by us between the level of vitamin D and the level of FE-1 can indicate both the influence of vitamin D on the processes of pancreatic inflammation and fibrosis with a violation of its function, and the possible insufficient absorption of fat-soluble vitamin D in the intestine as a result of digestive disorders due to a decrease in the production of pancreatic enzymes. These results are consistent with the data of other scientists, who demonstrated that patients with CKD have lower levels of vitamin D more often than patients with preserved exocrine function of the pancreas [9, 20].

The data we obtained confirm that the physical and mental quality of life in patients with CHC and CP are lower, and the level of anxiety is higher than in patients with CHC without concomitant CP, which is consistent with the results obtained by other scientists [13].

Conclusions

In patients with CHC in comorbidity with CP with exocrine insufficiency of the pancreatic gland, a significantly lower level of vitamin D, higher stages of fibrosis (F3–4) with high viral load and necro-inflammatory activity in the liver were found than in patients with CHC and CP with preserved enzymatic activity and CHC without CP. The level of vitamin D in patients with CHC and CP with exocrine insufficiency is positively correlated with the level of FE-1.

Patients with CHC and CP with exocrine insufficiency of the pancreatic gland significantly more often complain of mood changes, increased anxiety, rapid fatigue, and muscle weakness than patients with CHC and CP without exocrine insufficiency and patients with CHC.

In patients with combined CHC and CP, a negative effect of low levels of vitamin D on indicators of quality of life and anxiety was revealed.

References

1. Brunner N., Bruggmann P. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination. *J. Prev. Med. Public Health*. 2021 Jul 31. 54(4). 251-8. doi: 10.3961/jpmph.21.151.
2. Babinets L.S., Shaihen O.R., Homyn Ol., Halabitska I.M. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad. Lek*. 2019 Apr. 72(4). 595-9. doi: 10.36740/WLek201904117.
3. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Desbois A.C., Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infection*. 2016 Feb. 3(1). 3-14. doi: 10.1177/2049936115585942.
4. Pankiv I. Vitamin D: new aspects of application, effective doses. The current state of the problem. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021. 17(1). 38-42. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.
5. Zhu C., Zhang Y., Wang T., Lin Y., Yu J. et al. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. *Brain Behav*. 2020 Sep 18. 10(11). e01760. doi: 10.1002/brb3.1760.
6. Cui X., Eyles D.W. Vitamin D and the Central Nervous System: Causative and Preventative Mechanisms in Brain Disorders. *Nutrients*. 2022 Jan. 14(20). 4353. doi: 10.3390/nu14204353.
7. Husemoen L.L., Ebstrup J.F., Mortensen E.L., Schwarz P., Skaaby T. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and self-reported mental health status in adult Danes. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2016 Jan. 70(1). 78-84. doi: 10.1038/ejcn.2015.129.
8. Cheng Y., Huang Y., Huang W. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: a systematic review and meta-analysis. *Depress. Anxiety*. 2020 Jun. 37(6). 549-64. doi: 10.1002/da.23025.
9. Cai F., Hu C., Chen C.J., Han Y.P., Lin Z.Q. et al. Vitamin D and Pancreatitis: A Narrative Review of Current Evidence. *Nutrients*. 2022 May 18. 14(10). 2113. doi: 10.3390/nu14102113.
10. Villar L.M., Del Campo J.A., Ranchal I., Lampe E., Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2013 Sep 21. 19(35). 5917-24. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5917.
11. Nikfarjam M., Wilson J.S., Smith R.C. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Medical Journal of Australia*. 2017 Aug. 207(4). 161-5. doi: 10.5694/mja16.00851.
12. Schevchenko-Makarenko O.P., Schostakovych-Koretska L.R., Chykarenko Z.O., Tkachenko V.D., Lisnicha O.O. Evaluation of life quality of patients with chronic hepatitis C. *Med. Perspekt*. 2017 Dec 6. 22(4). 81-6. doi: 10.26641/2307-0404.2017.4.117677.
13. Babinets L.S., Shaihen O.R., Khomyn H.O. Quality of life of patients with chronic pancreatitis combined with viral hepatitis C. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018. 1. 38-43 (in Ukrainian). doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10371.
14. Da Silva Oliveira K., Buss C., Tovo C.V. Is there an association between vitamin D and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C? *Arq. Gastroenterol*. 2017 Mar. 54. 57-9. doi: 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-11.
15. Waldenström J., Nyström K., Nilsson S., Norkrans G., Ydreborg M. et al. The relation of 25-hydroxy vitamin D concentrations to liver histopathology, seasonality and baseline characteristics in chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *PLoS One*. 2020 Aug 21. 15(8). e0237840. doi: 10.1371/journal.pone.0237840.
16. Ravaioli F., Pivetti A., Di Marco L., Chrysanthi C., Frasanito G. et al. Role of Vitamin D in Liver Disease and Complications of Advanced Chronic Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2022 Aug 12. 23(16). 9016. doi: 10.3390/ijms23169016.
17. Jeong J.Y., Jun D.W., Park S.J., Sohn J.H., Kim S.G. et al. Effects of vitamin D supplements in patients with chronic hepatitis C: a randomized, multi-center, open label study. *Korean J. Intern. Med*. 2020 Sep. 35(5). 1074-1083. doi: 10.3904/kjim.2018.273.
18. Nikolaychuk M.A., Shostakovych-Koretska L.R., Budayeva I.V., Shevchenko-Makarenko O.P. Provision of vitamin D in patients with chronic hepatitis C. *Infectious Diseases — Infektsiyini Khvoroby*. 2019. 3. 10-15. doi: 10.11603/1681-2727.2019.3.10630.
19. Dadabhai A.S., Saberi B., Lobner K., Shinohara R.T., Mullin G.E. Influence of vitamin D on liver fibrosis in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis of the pooled clinical trials data. *World J. Hepatol*. 2017 Feb 18. 9(5). 278-87. doi: 10.4254/wjh.v9.i5.278.
20. Othman M.O., Harb D., Barkin J.A. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int. J. Clin. Pract*. 2018 Feb. 72(2). e13066. doi: 10.1111/ijcp.13066.

Received 15.08.2023

Revised 16.10.2023

Accepted 27.10.2023 ■

Information about authors

Derbak Mariya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: morika1415@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>

Buchok Olha, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olha.buchok@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5502-5158>

Ganych Taras, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: taras.hanych@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5278-7576>

Rishko Oleksandr, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>

Timashev Volodymyr, Assistant of the Department of Internal Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: volodymyr.timashev@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9432-3318>

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 authors guarantee that they have not received any remuneration in any form that could influence the results of the work.

Authors' contribution. Derbak M.A. — general management of the work, development of the research concept, formulation of the aim of work, editing of the article text, final approval of the article; Buchok O.V. — the idea of the work, collection of research material, statistical processing of the obtained results, analysis and summarization of data, writing the text of the article; Ganych T.M. — editing of the article text, final approval of the article; Rishko O.A. — data analysis, critical review; Timashev V.V. — responsible for statistical analysis.

Дербак М.А., Бучок О.В., Ганич Т.М., Рішко О.А., Тімашев В.В.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Оцінка впливу рівня вітаміну D на перебіг хронічного гепатиту C, коморбідного з хронічним панкреатитом

Резюме. *Актуальність.* Хронічний гепатит C (ХГС) часто ускладнюється супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту, одним з яких є хронічний панкреатит (ХП). Це негативно впливає на клінічний перебіг обох хвороб, призводить до дефіциту поживних речовин, зокрема вітаміну D, та погіршує якість життя (ЯЖ) пацієнтів. *Мета дослідження:* вивчити особливості клінічного перебігу ХГС, коморбідного з ХП, та оцінити ЯЖ в осіб із різним умістом вітаміну D у сироватці крові. *Матеріали та методи.* У дослідження включені 120 хворих, які були розділені на дві групи: першу — 72 пацієнти із ХГС та ХП, другу — 48 осіб із ХГС. У свою чергу, першу групу залежно від ферментативної активності підшлункової залози (ПЗ) розділено на групу 1а (n = 52), що включала хворих на ХГС та ХП із зовнішньосекреторною недостатністю (ЗСН) ПЗ, та групу 1б (n = 20) — пацієнти із ХГС та ХП зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ. В усіх хворих проводили копроскопію, визначали рівень фекальної еластази (ФЕ-1), вітаміну D, вірусного навантаження, встановлювали ступінь фіброзу та некрозапальної активності за допомогою FibroTest та ActiTest. Ситуативну тривожність оцінювали за методикою Спілберге-ра — Ханіна, а ЯЖ — за допомогою опитувальника SF-12. Аналіз і обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.2.1,

Microsoft Office Excel for Windows 2016 з використанням методу Краскела — Уолліса, критерія Манна — Уїтні — Віл-коксона та коефіцієнта кореляції Пірсона. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. *Результати.* У хворих групи 1а встановлено вірогідно нижчий рівень вітаміну D, ніж у групах 1б та 2. У пацієнтів першої групи з вищими стадіями фіброзу (F2–3 та F3–4), більшим ступенем некрозапальної активності печінки (> A2) та високим вірусним навантаженням реєструється нижчий рівень вітаміну D, ніж в осіб із початковими стадіями фіброзу та менш вираженою некрозапальною активністю печінки. Хворі на ХГС, ХП із ЗСН ПЗ вірогідно частіше скаржилися на зміни настрою, підвищену тривожність, швидку втомлюваність та м'язову слабкість, ніж особи зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ та пацієнти із ХГС. Рівень вітаміну D у хворих на ХГС, ХП із ЗСН ПЗ позитивно корелює з умістом ФЕ-1. В усіх хворих на ХГС, коморбідний із ХП, виявлено негативний вплив низьких рівнів вітаміну D на показники ЯЖ та тривожності. *Висновки.* Знижений рівень вітаміну D в крові пацієнтів із ХГС та ХП погіршує перебіг захворювання та асоційований зі зниженням якості життя.

Ключові слова: вітамін D; хронічний гепатит C; ступінь фіброзу печінки; хронічний панкреатит; ферментативна активність підшлункової залози; якість життя

UDC 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1324>

K.S. Salihu

Mental Health Center, AAB College, Pristina, Kosovo

Nursing care for diabetes mellitus

Abstract. Background. Due to the global rise in diabetes patients, nurses of all specialties and positions are increasingly caring for these individuals on a daily basis. The purpose of this study was to examine the latest recommendations and individual studies on diabetes management and to determine the place of nurses in a multidisciplinary team. **Materials and methods.** The article used descriptive methods and methods of comparative analysis to determine the characteristics of nursing practice in the management of patients with diabetes. **Results.** From the information studied, it became clear that nurses should be prepared to receive quality education associated with ongoing support and care in the community, primary health care institutions or in hospitals for such patients. Education in self-management and psychosocial problem solving are key elements of diabetes care and nursing. The Diabetes Self-Management Education and Support program is a crucial tool for patient-nurse communication, involving ongoing psychological support through educational techniques to address questions and concerns from individuals with diabetes and their families. **Conclusions.** Trained nurses can also perform screening for mental disorders and diabetes complications in order to timely diagnose or prevent their development. Regardless of new technologies or treatments, nurses must never lose their role as advocates for patients' rights.

Keywords: multidisciplinary team; self-management; screening; medical nutrition therapy; physical activity

Introduction

Updated standards for the management of people with diabetes encourage the creation of a multidisciplinary team consisting of mental health professionals, psychologists, nutritionists, physicians, pharmacists and nurses, with the latter playing a critical role in monitoring, educating and supporting patients and their significant ones [1]. According to the International Diabetes Federation [2] about 537 million people suffer from diabetes, about 75 % of which are concentrated in low- and middle-income countries, and about 6.7 million deaths per year are directly related to this disease or its complications. Data are also presented that 541 million people have impaired glucose tolerance (prediabetes), which is a potential source of new patients with diabetes type 2. Meanwhile, the Centers for Disease Control and Prevention in America reports 30.3 million cases of diabetes as of 2020, of which 7.1 million (almost a third part) are undiagnosed or underdiagnosed, and an additional 84.1 million Americans have prediabetes [3]. Thus, it is clearly observed that the trend of increasing cases of diabetes, mortality due to diabetes and its complications has already been more than confirmed.

X. Lin et al. [4] reported a prognostic worsening of the burden of diabetes in both global and regional populations adjusted for morbidity, mortality and disability-adjusted life-

years (DALYs), and the World Health Organization Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases in 2025 was developed. Also, numerous diabetes associations around the world regularly publish improved standards of patient care, providing effective recommendations for multidisciplinary treatment of this target group [5, 6]. Diabetes causes a tremendous burden on the health care system, especially on the primary health care, which requires nursing staff in accordance with Dorothea Orem's Self-Care Theory to educate patients to manage their own well-being and symptoms on their own, since they cannot be constantly monitored medical workers, unless the clinical situation requires otherwise [7]. According to J.Y.C. Yip [8] such training consists of applying practical nursing knowledge by determining how the patient can best perform self-care given their living conditions and the availability of assistive devices, and it enables the identification and use of sensitive indicators when glycaemic control, for example, blood glucose. However, such theory has both strengths and limitations in primary care settings: F.R.D.M. Marques et al. [9] draw attention to the fact that the development of the disease and the consequences of chronic hyperglycaemia may be poorly recognized by the elderly, which hinders adherence to self-care practices and disease control.

According to J. Lawler et al. [10] diabetic nurses are essential for diabetes management, especially in the hospital setting, as their intervention enhances the patient experience and improves outcomes. At the same time Y. Wang et al. [11] attract attention, that non-endocrinology nurses do not have sufficient knowledge of diabetes and are in dire need of training to provide quality patient care. Because diabetes is a multifaceted pathology, often with unaccounted for or misdiagnosed symptoms, nurses must offer educational and support services as the patient’s first point of contact with the health care network. **The purpose** of this article is to review existing guidelines and research to build understanding and highlight key principles in the nursing practice of diabetes management. This study may be useful for policy development, priority setting, and resource allocation for diabetes nursing strategies.

Materials and methods

The screening and selection of data was provided among review articles and published studies in the MEDLINE, PubMed and Scopus databases. The search was conducted using the queries “nursing care diabetes”, “diabetes nursing”, “diabetes mellitus management”, “diabetes mellitus recommendations”. The search was carried out using the filtering of articles within the boundaries from January 1, 2020 to June 15, 2023. From the results of the query, the first 100 proposed positions were studied, as well as 10 each for queries specifying “diabetes gestational”, “diabetes criteria”, “diabetes self-care”, “diabetes treatment”, “diabetes diagnostics”. Other studies were obtained using academic search engines available via Google, or from the reference lists of review articles. Certain articles did not fit into the specified time frame, but it was decided to include them in the survey, since their data resonated with the data from the initially filtered articles, which was confirmed by them and the continuance of the researched topics. The following were selected as inclusion criteria for the review: review and comparative articles; local (within the medical institution or city/region) statistical studies; recommendations of diabetes associations of the last 5 years; all studies evaluated patients with type 1 and type 2 diabetes; research should address the

following topics: current practices, principles, and research in diabetes management nursing practice; statistical data must cover the period within the last 5 years.

The following exclusion criteria were chosen from the review: incomplete research reports or parts of research; unpublished results of research; repeated publications by authors (except diabetes associations); research in the context of diabetes, but without reference to the role of nursing practice. According to the inclusion and exclusion criteria, 68 articles were selected for the review. Data extraction included the name of the first named author or all authors (if their number did not exceed the co-authorship of 3 researchers), characteristics of the study (type and purpose of the study, year of publication) and measured outcomes (for example, indicators of specific and general morbidity, mortality, level of glycosylated haemoglobin, fasting and post-prandial glucose). The article used descriptive methods and methods of comparative analysis, which were used to search for and determine the characteristics of nursing practice in the management of patients with diabetes, the share and role of nursing in a multidisciplinary team, current trends and the establishment of relationships in the doctor-nurse-patient system, ways to control glycemia, as well as determining the prospects for further research.

Results and discussion

One of the most significant changes that has occurred in the care of patients with diabetes is personalized treatment and education that listens to the most detailed requirements of each patient, including treatment adherence, comorbidities, and prognosis. Since diabetes is considered a chronic disease, with the aim of a more qualitative approach to treatment, the six-component The Chronic Care Model was proposed, where such treatment goals as glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level, weight control, maintenance of physical activity, as well as discussion of possible alternatives to achieve these goals, which are implemented in cooperation with the patient and their family members, always taking into account their social class, financial capacity, quality of nutrition, possible language barriers, material resources. Such a model requires the active participation of the pa-

Over the past 6 months, when receiving medical care for my diabetes, I was:

	Almost Never	Generally Not	Sometimes	Most of the Time	Almost Always
1. Asked for my ideas when we made a treatment plan.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Given choices about treatment to think about.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Asked to talk about any problems with my medicines or their effects.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Given a written list of things I should do to improve my health.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Satisfied that my care was well organized.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Shown how what I did to take care of my illness influenced my condition.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Asked to talk about my goals in caring for my illness.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Think about the health care you’ve received for your diabetes over the past 6 months. (If it’s been more than 6 months since you’ve seen your doctor or nurse, think about your most recent visit.)

Figure 1. Questionnaire PACIC

Note: compiled by the authors based on [12].

tient in the process of treatment, and in order to evaluate the quality of the provision of medical services and receive feedback, nurses can use the Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC) scale after 6 months of therapy, and this scale has received positive reactions from various scientists, and it is also translated into different languages, which only increases its accessibility for patients. An example of several questions, as well as the source of this questionnaire, is presented in Fig. 1. Since the main tool of interaction between the patient and the nurse is a conversation, the worker can get basic information about age, education, work and study status, housing situation, the patient's perception of their own health, support elements, eating habits and physical activity, socialization, national, cultural and religious characteristics, complications and duration of the disease, concomitant diseases and health priorities.

In this way, having an active conversation can be used by both parts of newly formed system, both patient and nurse, to develop effective support strategies for a person with diabetes: for example, a man with a low financial income can choose to eat home-cooked meals during the day instead of buying ready-made meals, saving and while maintaining health; and a woman who has lost a partner may choose to become part of a diabetes support group, be active in the community, and lead an active social life. The criteria for the diagnosis of diabetes mellitus remain the same as the classic ones: fasting glucose level, blood glucose level 2 hours after a 75-gram oral glucose tolerance test (OGTT) and HbA_{1c} level are key for diagnosis [13]. However, it is worth noting that the latter is not recommended as a diagnostic method in patients with a violation of the number of circulating erythrocytes, for example, with polycythaemia, haemolytic anaemia, pregnancy in the II–III trimester or with chronic kidney disease that requires replacement therapy (dialysis) — for such patients only glucose is used as a diagnostic criterion. Laboratory criteria for the diagnosis of prediabetes and diabetes are presented in Table 1 with reference limits in different measurement units.

It is also worth noting that the diagnostic criteria for diabetes include classic symptoms of hyperglycaemia (polyuria, thirst, dry and itchy skin, changes in body weight, appetite), hyperglycaemic crisis, randomly recorded plasma glucose level ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/l). However, considering that both diabetes and prediabetes have a long asymptomatic period or few symptoms, nurses can help these patients by pre-assessing their risk using a questionnaire such as the American Diabetes Association Risk Test for Diabetes, which is currently available in English and Spanish. This test assesses

diabetes risk based on age, gender, heredity, comorbidities (such as hypertension), physical activity, ethnicity, weight and height. Further screening is recommended for all obese adults, adults over 45 years of age, and current guidelines recommend screening for children and adolescents or those with more than 2 risk factors for type 2 diabetes. These risk factors include: family history of diabetes (first-degree relatives: mother, father, siblings), overweight or obesity according to the Quetelet index/body mass index (BMI), age 45 years or older, ethnicity (black, Alaska Native, Native American, Asian, Hispanic, Indigenous Oceania), history of hypertension and dyslipidaemia (low serum high-density lipoprotein cholesterol and/or high triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol), history of gestational diabetes or birth weight ≥ 9 lb (≥ 4000 g), low physical activity, history of cardiovascular disease or acute cerebrovascular disorder, history of depression, history of polycystic ovaries [13]. Patients with diabetes have a high risk of developing cardiovascular diseases, which is confirmed by individual studies and global organizations such as the American Heart Association [14]. For this reason, patients with diabetes should be included in well-designed counselling and support programs and should be screened and consulted for possible modifiable factors associated with cardiovascular disease.

Nutritional assessment and recommendations for healthy eating, weight management, physical activity, and psychosocial needs are important elements that should be provided by nurses at each stage of treatment. Personalized diabetes prevention programs, education programs, and support programs for self-management of diabetes, as well as programs designed to emphasize weight loss (7 % of recommended body weight) and exercise recommendations (150 minutes per week of moderate intensity) are considered important pillars for effective control of diabetes and pre-diabetes [12]. Currently, there is no specific diet to protect against diabetes, although weight loss is important and even key in the treatment of type 2 diabetes. Dietary regimens rich in saturated and unsaturated fats (such as the Mediterranean diet) have been shown to help better control diabetes. A healthy diet that includes whole grains, nuts, dairy products, berries, and limiting red meat, added sugar, and sugary beverages may also be beneficial. Moderate exercise, such as brisk walking, can improve insulin sensitivity and reduce abdominal fat accumulation. Modest but sustained weight loss has been shown to be effective in glycaemic control by reducing the use of oral antidiabetic agents, and such improvement occurs mostly in the early stages, when insulin secretory capacity is not yet too impaired.

Table 1. Laboratory criteria for diagnosing carbohydrate metabolism disorders

		Diabetes	Prediabetes
Fasting plasma glucose	mg/dL	≥ 126	100–125
	mmol/l	7	5.6–6.9
Plasma glucose after 2 hours during the OGTT	mg/dL	≥ 200	140–199
	mmol/l	≥ 11.1	7.8–11
Hemoglobin A _{1c}	%	≥ 6.5	5.7–6.4
	mmol/l	≥ 48	39–47

Note: compiled by the authors based on [13].

Both drug treatment and patient-specific factors are considered and discussed during shared decision-making between the nurse and the patient. These factors include efficacy, risk of hypoglycaemia, renal effects, weight changes, cardiovascular risks, cost of treatment, and route of administration. Drug therapy is usually carried out with one drug, usually metformin. Other injectable or non-injectable treatment methods are added to control possible cardiovascular complications — in this category of patients, the addition of agents that reduce cardiovascular risks (such as empagliflozin) is recommended, and liraglutide can be considered for patients with a BMI > 27 kg/m² to prevent obesity and reduce cardiovascular risks. But at the same time, there is a problem with the financial capabilities of patients, because combined therapy can carry a financial burden during treatment, and according to G. Satheesh et al. [15], the price of drugs can reduce the patient's adherence to therapy, so the nurse aims to encourage the patient to compliance with all appointments, or to discuss with the doctor alternatives to reduce the cost of therapy. According to the latest recommendations, the level of glycemia should be controlled at the following level: pre-meal glucose 80–130 mg/dl (4.4–7.2 mmol/l) in capillary blood, postprandial blood plasma glucose < 180 mg/dl (< 10 mmol/l). Diabetes management is based on different steps because of the progressive nature of disease, starting with appropriate lifestyle intervention, including referral to special programs such as Diabetes Self-Management Education and Support (DSMES) [16]. Patients with diabetes, without exception, should be referred to DSMES, Medical Nutrition Therapy (MNT) and continuously evaluated for diet, psychosocial status and emotional support of various types. Recent studies support the creation of small virtual groups through which patients and nurses can build communication by discussing treatment and well-being concerns or using digital tools for telemonitoring of diabetes, which is supported by the American Association of Clinical Endocrinology, but as noted by L. Blonde et al. [5] and G. Grunberger et al. [17], the use of telecommunication devices may be limited in older patients, which also requires training from nurses.

DSMES can be offered in groups or individually, as well as via virtual assistance. Regardless of the format, it should be patient-centred, cover clinical and psycho-emotional aspects, and be tailored to the specifics of each patient — meaning that care and education would be more effective if nurses used patient-centred communication alternatives (such as open-ended questions, active listening, setting independent goals and psycho-emotional assessment). For example, one might first ask the patient about the challenges they face in managing their diabetes, what questions they have, and these are ways to assess their needs and perceptions

of their disease so they can be addressed first at DSMES or at their next doctor's visit. Standards of care should be aimed, for example, at the correct solution of problems of the psychosocial spectrum in order to change the behaviour that affects the quality of life and worsening of the patient's symptoms. Patients are encouraged to be monitored for symptoms of depression, anxiety, or cognitive spectrum disorders and nurses can use questionnaires to screen for mental disorders among their patients. Since this is a common phenomenon and directly related to the way of life, the solution to the problems of the psychosocial spectrum should be correct and effective not only for the patient, but also for family members — the prevalence of problems of this nature is from 18 to 45 %, with a frequency of 38 to 48 % within the first 18 months of diagnosis. According to L. Fisher et al. [18] high levels of distress (feelings of guilt, anger, frustration, fear) correlate with elevated HbA_{1c} levels, low self-esteem, and nonadherence to diet, exercise, or treatment regimens. Management of obesity in patients with type 2 diabetes is an important part of diabetes management. Table 2 presents the classification of body weight according to body mass index taking into account ethnic characteristics, according to World Health Organization.

Bariatric surgery is a possible alternative for the category of diabetic patients with a BMI of 35 kg/m² or more — in many studies it was found that the intervention led to the normalization of glucose levels. Regarding diabetes and pregnancy, an important recommendation for nurses is to ensure counselling is provided before conception and at each stage of pregnancy to women of reproductive age — areas to focus on are family planning, maintaining HbA_{1c} < 6.5 % before pregnancy. According to the latest American Diabetes Association guidelines, glucose targets are a fasting plasma glucose level of < 95 mg/dL (5.3 mmol/L) and a 1-hour postprandial glucose level of < 140 mg/dL (7.8 mmol/L) or a 2-hour postprandial glucose level < 120 mg/dL (6.7 mmol/L). In general, the haemoglobin A_{1c} target during pregnancy is < 6 % (42 mmol/l) if this can be achieved without significant hypoglycaemia, but the target can be lowered to < 7 % (53 mmol/l) if necessary to prevent hypoglycaemia, because according to N. Mohan and A. Banerjee [20], pregnant women are more prone to metabolic risks, so they should be informed about the symptoms of hypo- and hyperglycaemia. Insulin is the preferred treatment for diabetes type 1 and type 2 during pregnancy, so the woman should be trained in injection techniques, although oral metformin is a possible alternative with its own advantages and disadvantages. In this category of patients with diabetes, it is no less important to monitor the appearance of possible complications and their treatment. A very important element is the use of low main-

Table 2. Gradation of body mass index, kg/m²

	All ethnicities	Asian Americans	Indian Americans
Insufficient weight	< 18.5	< 18.5	< 18
Norm	18.5–25	18.5–22.9	18–22.9
Overweight	25–29.9	23–27.4	23–24.9
Obesity	> 30	> 27.5	> 25

Note: compiled by the authors based on [19].

tenance doses of aspirin to prevent preeclampsia, starting from the 20th week of gestation until the birth of the child. In pregnant patients with diabetes and chronic hypertension, the target blood pressure is 110–135/85 mm Hg, so the woman should be informed about the importance of antihypertensive therapy. It is also worth noting that potentially harmful drugs during pregnancy (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins) should be stopped after conception and avoided in sexually active women of childbearing age who are not using reliable contraception, so this issue also requires detailed discussion.

Regarding the issue of cardiovascular complications, the prevention and treatment of remote complications of diabetes remains the main task of the medical staff treating this category of patients. Lifestyle adaptation, statin therapy is recommended for patients older than 40 years even without coronary heart disease, but lifestyle changes and glycaemic control are strongly recommended for patients with dyslipidaemia. Smoking cessation is an important goal in lifestyle modification, and B. Daly et al. [21] emphasize the importance of nurse-patient communication. Optimizing glucose and blood pressure is of particular importance in reducing the risk of progression of kidney disease and retinopathy. Research by S. Atkinson-Briggs et al. [22] and D.C. Goncalves-Bradley et al. [23] demonstrated the benefit of nurse-administered retinopathy screening, as it reduced physician appointment times and increased case detection rates. Diabetic foot is one of the important complications of diabetes. D.R. Hughes et al. [24] demonstrated that nurse-led patient education focusing on diabetic foot care is feasible and has the potential to improve diabetes knowledge and self-care, which are precursors to preventing debilitating foot complications. Patients should be informed about the critical situations of uncontrolled glycaemia that can happen to them and be taught the algorithms of action, and in turn nurses should be educated on this issue, especially with regard to patients with low adherence to control, children with diabetes type 1 and their parents. For example, a blood level that is considered hypoglycaemia is less than 70 mg/dL (3.9 mmol/L), and the nurse may recommend taking 15 to 20 g of fast-acting glucose (glucose tablets or a sweet sandwich), and after the level normalizes glucose in the blood, you can eat light food, in the worst case — immediate hospitalization. Patients may be asked to use tools that identify them as having diabetes and to carry devices to check their current glucose levels (glucometers). Patients should also be aware that illness or other stressful events can raise glucose levels and lead to diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes or a hyperosmolar hyperglycaemic state in patients with type 2 diabetes — nurses and physicians should educate patients about the symptoms of ketoacidosis and emphasize the need to receive recommended vaccinations, T.R. Anis et al. [25], B. Joob and V. Wiwanitkit [26] emphasize the importance of receiving vaccination against coronavirus infection according to current epidemic situation.

At the hospital stage, nursing therapy is based on discharge planning, ensuring balanced treatment, care in the transition period, proper communication with the patient and family members — along with the reference to DSMES and MNT, nurses need to emphasize the importance of blood

glucose monitoring, information, treatment and prevention of hypoglycaemic events, hyperglycaemic events, continued medication use, and the importance of nutrition [27–29]. As for special populations, nurses, parents, and other health professionals should prepare kids with diabetes for the transition to health care and self-management in adulthood [30, 31]. Thus, self-management education and psychosocial problem solving are critical elements of both diabetes management and nursing practice [32]. Nurses can use quality tools to monitor the physical and mental condition of patients, and their role remains indispensable and no less important than the work of the attending physician. But it is worth noting that most modern resources (questionnaires, applications) are available in a limited number of languages (mainly English), which can create a restriction in their use for users from different countries, and in the future, they require high-quality translation and testing with feedback from patients and medical staff who used them.

Conclusions

Regardless of their speciality or position, the majority of nurses deal daily with patients who have diabetes because of the rising number of diabetic patients around the world (especially in low- and middle-income countries). According to the most recent guidelines and individual studies on diabetes management the role of nurses in a multidisciplinary team is still important. The evidence gathered made it clear that nurses need to be ready to obtain high-quality training linked with ongoing assistance and care for patients of different age and social status. Key components of diabetes treatment and nursing include education in self-management and psychosocial problem solving. A crucial tool for patient-nurse communication is the DSMES program. In order to quickly diagnose or stop the onset of mental problems and diabetic complications (diabetic foot and retinopathy), trained nurses can also do screening for these conditions. Nurses need to be alert to obesity and cardiovascular risks. Patients should be informed about the priorities of a healthy lifestyle, quality nutrition (especially the Mediterranean diet), smoking cessation, and regular medication intake. Discussing pricing and material options can have a significant impact on patient adherence to treatment. Communication between a nurse and a patient can take place both in a medical institution and at the patient's home, as well as online through special applications or social groups. Modern tools for diabetes management and communication should be publicly available to users from all over the world, so in the future they should be adapted and researched on their quality and compliance with local characteristics (ethnic, religious).

References

1. Cloete L. *Diabetes mellitus: An overview of the types, symptoms, complications and management*. *Nurs. Stand.* 2022. 37(1). 61–66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709.
2. *IDF diabetes atlas*. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
3. *National diabetes statistics report: Estimates of diabetes and its burden in the United States*. Available from: www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf.

4. Lin X., Xu Y., Pan X., Xu J., Ding Y., Sun X., et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: An analysis from 1990 to 2025. *Sci. Rep.* 2020. 8. 10. doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.
5. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., McGill J.B., Berga S.L., Bush M., et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline: Developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 update. *Endocr. Pract.* 2022. 28(10). 923-1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002.
6. Holt R.I.G., DeVries J.H., Hess-Fischl A., Hirsch I.B., Kirkman M.S., Klupa T., et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021. 44(11). 2589-2625. doi: 10.1007/s00125-021-05568-3.
7. Hartweg D.L., Metcalfe S.A. Orem's self-care deficit nursing theory: Relevance and need for refinement. *Nurs. Sci. Q.* 2022. 35(1). 70-76. doi: 10.1177/089431842111051369.
8. Yip J.Y.C. Theory-based advanced nursing practice: A practice update on the application of Orem's self-care deficit nursing theory. *SAGE Open Nurs.* 2021. 7. 23779608211011993. doi: 10.1177/23779608211011993.
9. Marques F.R.D.M., Charlo P.B., Pires G.A.R., Radovanovic C.A.T., Carreira L., Salci M.A. Nursing diagnoses in elderly people with diabetes mellitus according to Orem's self-care theory. *Rev. Bras. Enfermagem.* 2022. 75(4). e20201171. doi: 10.1590/0034-7167-2020-1171.
10. Lawler J., Trevatt P., Elliot C., Leary A. Does the Diabetes Specialist Nursing workforce impact the experiences and outcomes of people with diabetes? A hermeneutic review of the evidence. *Hum. Resour. Health.* 2019. 17(1). 65. doi: 10.1186/s12960-019-0401-5.
11. Wang Y., Zhang Y., Han J., Chen Y., Li L., Wei X., Fu G. Diabetes knowledge and training needs among non-endocrinology nurses. *Heliyon.* 2023. 9(5). e15985. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15985.
12. Glasgow R.E., Whitesides H., Nelson C.C., King D.K. Use of the Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC) with diabetic patients: Relationship to patient characteristics, receipt of care, and self-management. *Diabetes Care.* 2005. 28(11). 2655-2661. doi: 10.2337/diacare.28.11.2655.
13. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., et al. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023. 46(Suppl. 1). 19-40. doi: 10.2337/dc23-s006.
14. Caussy C., Aubin A., Loomba R. The relationship between type 2 diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk. *Curr. Diabetes Rep.* 2021. 21(5). 15. doi: 10.1007/s11892-021-01383-7.
15. Satheesh G., Sharma A., Puthean S., Ansil T.P.M.E.J., Mishra R.S., Unnikrishnan M.K. Availability, price and affordability of essential medicines for managing cardiovascular diseases and diabetes: A statewide survey in Kerala, India. *Trop. Med. Int. Health.* 2020. 25(12). 1467-1479. doi: 10.1111/tmi.13494.
16. Powers M.A., Bardsley J.K., Cypress M., Funnell M.M., Harms D., Hess-Fischl A., et al. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: A consensus report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care.* 2020. 43(7). 1636-1649. doi: 10.2337/dci20-0023.
17. Grunberger G., Sherr J., Allende M., Blevins T., Bode B., Handelsman Y., et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: The use of advanced technology in the management of persons with diabetes mellitus. *Endocr. Pract.* 2021. 27(6). 505-537. doi: 10.1016/j.eprac.2021.04.008.
18. Fisher L., Hessler D.M., Polonsky W.H., Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful? Establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care.* 2012. 35(2). 259-264. doi: 10.2337/dc11-1572.
19. Li Z., Daniel S., Fujioka K., Umashanker D. Obesity among Asian American people in the United States: A review. *Obesity.* 2023. 31(2). 316-328. doi: 10.1002/oby.23639.
20. Mohan N., Banerjee A. Metabolic emergencies in pregnancy. *Clin. Med.* 2021. 21(5). e438-e440. doi: 10.7861/clinmed.2021-0496.
21. Daly B., Tian C.J.L., Scragg R.K.R. Effect of nurse-led randomised control trials on cardiovascular risk factors and HbA_{1c} in diabetes patients: A meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. 131. 187-199. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.019.
22. Atkinson-Briggs S., Jenkins A., Ryan C., Brazionis L. Mixed diabetic retinopathy screening coverage results in Indigenous Australian primary care settings: A nurse-led model of integrated diabetes care. *J. Adv. Nurs.* 2022. 78(10). 3187-3196. doi: 10.1111/jan.15163.
23. Goncalves-Bradley D.C., Maria J.A.R., Ricci-Cabello I., Villanueva G., Fønhus M.S., Glenton C., et al. Mobile technologies to support healthcare provider to healthcare provider communication and management of care. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 8. CD012927. doi: 10.1002/14651858.CD012928.
24. Hughes D.R., Filar C., Mitchell D.T. Nurse practitioner scope of practice and the prevention of foot complications in rural diabetes patients. *J. Rural. Health.* 2022. 38(4). 994-998. doi: 10.1111/jrh.12599.
25. Anis T.R., Boudreau M., Thornton T. Comparing the efficacy of a nurse-driven and a physician-driven diabetic ketoacidosis (DKA) treatment protocol. *Clin. Pharmacol.* 2021. 13. 197-202. doi: 10.2147/CPAA.S334119.
26. Joob B., Wiwanitkit V. COVID-19 vaccination and diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes.* 2023. 14(5). 560-564. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.560.
27. Dworacka M., Iskakova S., Wesolowska A., Zharmakhanova G., Stelmazyk A., Frycz B.A., et al. Simvastatin attenuates the aberrant expression of angiogenic factors induced by glucose variability. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2018. 143. 245-253.
28. Zharmakhanova G., Syrlybayeva L., Kononets V., Nurbaulina E., Baikadamova L. Molecular-genetic aspects of methylmalonic aciduria development (review). *Georg. Med. News.* 2021. (313). 118-124.
29. Aliyev S.J., Mammadov Y.J., Aliyeva A.J., Aliyeva J.T., Jafarova N.A., Badalova A.T. et al. The role of lympho-stimulatory correction in diabetic complications. *Azerb. Pharm. Pharmacother. J.* 2022. 22(2). 69-74.
30. Sharmanov T., Tazhibayev S., Alliyarova S., Salkhanova A., Khassenova G., Chuyenbekova A., et al. Analysis of obesity prevalence among adults in the southern regions of Kazakhstan by body measurements. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016. 7(1). 2287-2297.
31. Imashev M., Fursov A., Imasheva B., Fursov R., Kuspaev Y., Kovalenko T. et al. Gastrointestinal bleeding and perforation in diabetic patients with metabolic syndrome (The results of a 15-year observation of city residents with intensive urbanization). *Iran. J. Pub. Health.* 2019. 48(10). 1786-1793.
32. Badalova A.T. Effects of lympiotropic phytotherapy in treatment of diabetes mellitus and its complications. *Azerb. Pharm. Pharmacother J.* 2021. 21(1). 55-62.

Received 18.09.2023

Revised 02.11.2023

Accepted 05.11.2023 ■

Information about author

K.S. Salihu, PhD student, AAB College, Pristina, Kosovo; e-mail: salihu.ks.04@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-9764-8895>

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.

Salihu K.S.

Mental Health Center, AAB College, Pristina, Kosovo

Сестринський догляд за хворими на цукровий діабет

Резюме. *Актуальність.* У зв'язку зі зростанням кількості хворих на цукровий діабет у всьому світі медсестри всіх спеціальностей і посад все частіше доглядають за цими людьми щодня. *Мета* цього дослідження полягала в тому, щоб вивчити останні рекомендації та окремі дослідження з лікування цукрового діабету та визначити місце медичних сестер у мультидисциплінарній команді. *Матеріали та методи.* У статті використано описові методи та методи порівняльного аналізу для визначення особливостей медсестринської практики у веденні хворих на цукровий діабет. *Результати.* З вивченої інформації стало зрозуміло, що медичні сестри повинні бути готові отримати якісну освіту, пов'язану з постійною підтримкою та доглядом у громаді, у закладах первинної медичної допомоги або в лікарнях для таких пацієнтів. Навчання самоуправлінню

та розв'язанню психосоціальних проблем є ключовим елементом догляду, зокрема, за хворими на діабет. Програма навчання та підтримки самоконтролю хворих на цукровий діабет є важливим інструментом для спілкування між пацієнтом і медсестрою, включно з постійною психологічною підтримкою за допомогою освітніх методів для розв'язання питань і проблем, які виникають у людей з діабетом та їхніх сімей. *Висновки.* Підготовлені медсестри також можуть проводити скринінг психічних розладів і ускладнень цукрового діабету з метою своєчасної діагностики або запобігання їх розвитку. Незалежно від нових технологій чи методів лікування медсестри ніколи не повинні втрачати свою роль захисників прав пацієнтів.

Ключові слова: мультидисциплінарна команда; самоконтроль; скринінг; лікувальне харчування; фізична активність

УДК 616.441-006.6-033.2-(073.7+053)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1325>

Ліщинський П.О., Товкай О.А.

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

Ультразвукові та демографічний предиктори місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на доопераційному етапі: прогностична модель

Резюме. Актуальність. Через низьку чутливість і специфічність ультразвукового дослідження шиї при оцінці лімфатичних вузлів центрального колектора необхідно знайти альтернативні шляхи для прогнозування метастазів у центральні лімфатичні вузли шиї (CLNM) у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози (ПРЩЗ). **Мета:** розробити прогностичну модель для оцінки ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних ультразвукових і демографічних предикторів. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне моноцентрове когортне дослідження. Опрацьовано дані 401 пацієнта, яких було прооперовано з приводу ПРЩЗ. Основна група — 179 хворих, у яких виявлено CLNM на патогістологічному дослідженні (ПГД). Група порівняння — 222 пацієнти без метастазів за результатами ПГД. При проведенні аналізу враховувались як фактори ризику такі ознаки: субкапсулярне розташування пухлини; розмір; нечіткість меж; наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифікати); вік пацієнта. Критерії включення: цитологічно підтверджений ПРЩЗ на доопераційному етапі; оперовані пацієнти (тиреоїдектомія/гемитиреоїдектомія та центральна лімфатична дисекція шиї). Критерії виключення: операції в ділянці шиї у анамнезі; пацієнти з багатофокусним ураженням ЩЗ. **Результати.** За допомогою програми StatPlus було отримано таке логістичне рівняння: $y = -1,839 - 0,037 \times X_1 + 0,097 \times X_2 + 1,123 \times X_3 + 1,198 \times X_4 + 0,692 \times X_5$, де X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 — вік (років), розмір (мм), субкапсулярне розташування (наявність), нечіткість меж (наявність), кальцифікати (наявність) відповідно. Отримана прогностична модель забезпечувала такі операційні характеристики при уточненні порогового значення для P , яке дорівнює 0,44 (вирішальне правило $X > T$): чутливість — 75,4 %, специфічність — 79,3 %, діагностична ефективність — 75,1 %. З метою оцінки якості моделі було виконано процедуру ROC-аналізу. Отримані такі дані: площа під кривою (AUC) = 0,797 (95% ДІ: 0,753–0,841), що відповідає добрій якості моделі, індекс Юдена (J) = 0,5155. Перевірка якості моделі на контрольній групі зі 100 осіб дала такі результати: чутливість — 72,2 %, специфічність — 76,1 %, діагностична ефективність — 75,8 %. **Висновки.** Застосування математичної моделі на основі ультразвукових предикторів і віку пацієнта дає змогу прогнозувати наявність локальних метастазів ПРЩЗ на доопераційному етапі з діагностичною ефективністю 75,8 %. Жодна прогностична модель не дає 100% точності прогнозу. У виборі тактики лікування слід враховувати додаткові фактори впливу (опромінення в анамнезі, обтяжений сімейний анамнез тощо) на конкретного пацієнта.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози; фактори підвищення ризику метастазування; прогностична модель; лімфатичні вузли центрального колектора

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

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

Для кореспонденції: Ліщинський Павло Олександрович, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endosurg88@ukr.netFor correspondence: Pavlo Lishchynskyi, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endosurg88@ukr.net

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

Вступ

Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) походить з фолікулярного епітелію щитоподібної залози (ЩЗ) і є основним типом патології серед злоякісних новоутворень ЩЗ, на який припадає приблизно 80 % усіх раків ЩЗ [1].

Хоча більшість пацієнтів з ПРЩЗ мають добрий прогноз, частота метастазування в лімфатичних вузлах висока і перебуває в межах від 20 до 50 % [2].

Метастази в лімфатичні вузли центрального колектора (CLNM) є одним з основних факторів ризику місцевого рецидиву, а також важливим критерієм для визначення хірургічного підходу до операційної тактики [3].

Передопераційні методи діагностики, такі як ультразвукове дослідження (УЗД) високої роздільної здатності і тонкоіголова аспіраційна біопсія під контролем УЗД, належать до золотих стандартів діагностики раку ЩЗ. Високочастотне УЗД можна використовувати для точної діагностики метастазів у лімфатичні вузли латерального колектора і визначення показань до біопсії [3].

Однак точність УЗД відносно низька в діагностиці метастазів у центральний лімфатичний колектор [3, 7]. Навіть у пацієнтів із клінічно негативними шийними лімфатичними вузлами (сN0) частота CLNM може перебувати в межах від 15,9 до 53 % [8].

Через низьку чутливість і специфічність УЗД ший при оцінці лімфатичних вузлів центрального колектора необхідно знайти альтернативні шляхи для прогнозування CLNM у пацієнтів з ПРЩЗ, що є основною метою цього дослідження [4].

Згідно з попередніми дослідженнями, пацієнти з ПРЩЗ зазвичай мають предиктори метастазів у лімфатичних вузлах, які поділяють на три основні категорії: демографічні, ультразвукові й патологічні характеристики. Фактори, про які повідомляють найчастіше: вік, стать, розмір і локалізація пухлини, мультифокальність, двобічність, наявність тиреоїдиту Хашимото, мутації BRAF (V600E) і аномалії лімфатичних вузлів, виявлені на УЗД [12].

Деякими дослідниками також доведено, що наявність мікрокальцифікатів у пухлині також пов'язана з метастазами в лімфатичні вузли [14].

Номограма є графічним інструментом для зображення індивідуальної імовірності клінічної події на основі статистичної моделі прогнозування й останнім часом часто використовується в дослідженнях раку [5].

Дослідження з розробки моделі для прогнозування CLNM у пацієнтів з сN0 ПРЩЗ особливо обмежені. Проте моделі прогнозування раку стали корисними інструментами й рекомендуються для використання в різних клінічних практичних настановах, як-от настанови з раку молочної залози, раку легенів, гепатоцелюлярної карциноми тощо [6].

На відміну від багатьох попередніх досліджень, які визначають поопераційні фактори ризику місцевих метастазів ПРЩЗ, ми мали на меті визначити ультразвукові й демографічні доопераційні фактори ризику для прогнозування наявності метастазів і на основі цього розробити математичну модель.

Мета роботи — розробити прогностичну модель для оцінки ризику місцевого метастазування папілярного раку щитоподібної залози на основі доопераційних ультразвукових і демографічних предикторів.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне моноцентрове когортне дослідження, у якому оцінювались демографічна й ультразвукові ознаки ПРЩЗ, що можуть слугувати предикторами підвищеного ризику метастазування.

У подальшому нами створена математична модель оцінки ризику місцевого метастазування ПРЩЗ. Опрацьовано дані 401 пацієнта, яких було прооперовано з приводу ПРЩЗ в об'ємі тиреоїдектомії або гемітиреоїдектомії з центральною лімфодисекцією ший в період із січня 2017 до травня 2023 року. Усі хворі на момент операції мали клінічні ознаки низького ризику рецидиву захворювання.

До основної групи відібрано 179 хворих (39 чоловіків, 140 жінок), у яких виявлено метастази в лімфатичні вузли ший при патогістологічному дослідженні (ПГД). До групи порівняння відібрано 222 пацієнтів (33 чоловіки, 189 жінок) без метастазів за результатами ПГД. Середній вік пацієнтів основної групи — 39 років (min = 5, max = 81). Середній вік хворих групи порівняння — 45 років (min = 12, max = 81). Частка пацієнтів з виявленими метастазами за результатами ПГД сягала 44,6 %.

При проведенні аналізу враховувались як фактори ризику такі ознаки: субкапсулярне розташування пухлини (рис. 1); розмір; нечіткість меж (рис. 2); наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифікати) (рис. 3); вік пацієнта.

Критерії відбору пацієнтів: відсутність операцій у ділянці ший в анамнезі; цитологічно підтверджений ПРЩЗ на доопераційному етапі; УЗД ЩЗ виконувалось лінійним датчиком; пацієнти лише з одним фокусом ПРЩЗ за даними ПГД. При цьому необхідно було чіт-

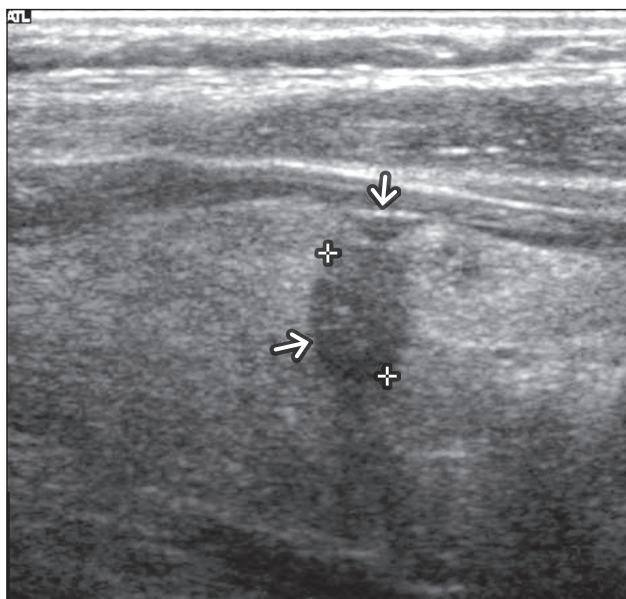


Рисунок 1. Субкапсулярне розташування вузла

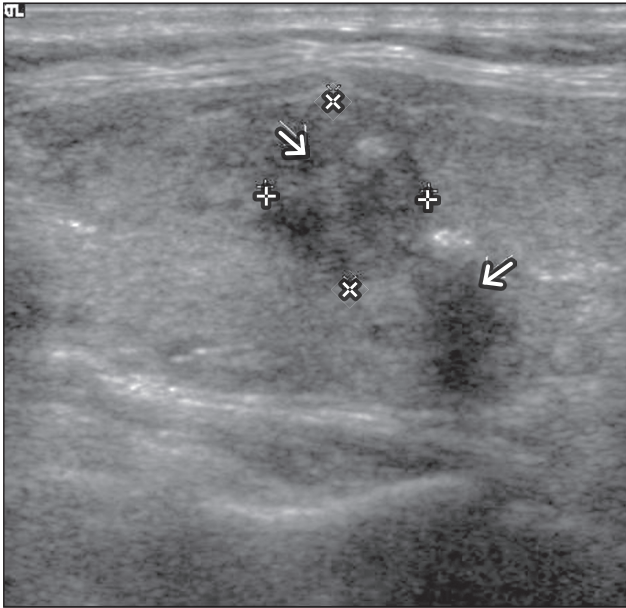


Рисунок 2. Нечіткість меж вузла

ко визначити ультразвукові характеристики пухлини ПРЩЗ як предиктори метастазування. При багатофокусному ураженні визначити, з якого фокусу відбулось метастазування, неможливо.

УЗД органів шиї виконувалось на апараті Philips HD 11 XE лінійним датчиком з частотою 12 МГц.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою спеціалізованої статистичної програми StatPlus Pro v.7 (AnalystSoft Inc.) і статистичних калькуляторів MedCalc (MedCalc Software Ltd., <https://www.medcalc.org/calc/index.php>).

При проведенні ROC-аналізу визначення площі під ROC-кривою з відповідними довірчими інтервалами виконували за методом D. DeLong.

За допомогою методу бінарної логістичної регресії, використовуючи групу з 401 пацієнта як навчальну вибірку, ми створили прогностичну модель, яка враховує 5 факторів ризику, вказаних вище.

Результати

Як відомо, бінарна логістична регресія застосовується у випадку, коли залежна змінна є бінарною (тобто може приймати лише два значення), а незалежні змінні (предиктори) можуть бути змінними різних типів, у тому числі категоріальними.

За допомогою програми StatPlus було отримано таке логістичне рівняння:

$$y = -1,839 - 0,037 \times X_1 + 0,097 \times X_2 + 1,123 \times X_3 + 1,198 \times X_4 + 0,692 \times X_5,$$

де X_1 — вік (років), X_2 — розмір (мм), X_3 — субкапсулярне розташування (наявність), X_4 — нечіткість меж (наявність), X_5 — кальцифікати (наявність).

Отже, імовірність виявлення метастазів у кожного конкретного хворого визначається за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}},$$

де e — число Ейлера, y — отримане рівняння регресії.

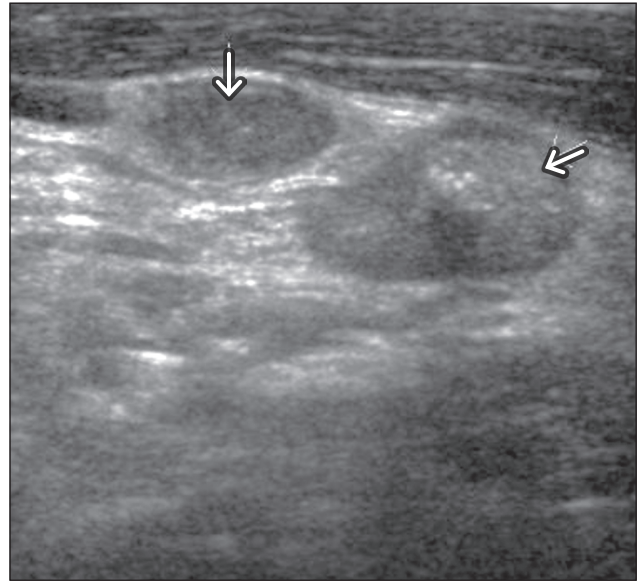


Рисунок 3. Наявність ділянок кальцифікації (мікрокальцифікати) вузла

При вирішенні задачі класифікації, тобто віднесенні певного спостереження до одного з класів (у нашому випадку — «метастази наявні» або «метастази відсутні»), використовується так званий поріг відсічення класифікації; спостереження з передбачуваними значеннями більше порога відсічення класифікації класифікуються як позитивні, а всі інші — як негативні. Зазвичай за замовчуванням як такий поріг обирається значення 0,5.

Отримана прогностична модель забезпечувала такі операційні характеристики: чутливість (Se) — 69,8 %, специфічність (Sp) — 79,3 %, діагностична ефективність (Accuracy) — 75,1 %.

З метою оцінки якості моделі було виконано процедуру ROC-аналізу (рис. 4, 5).

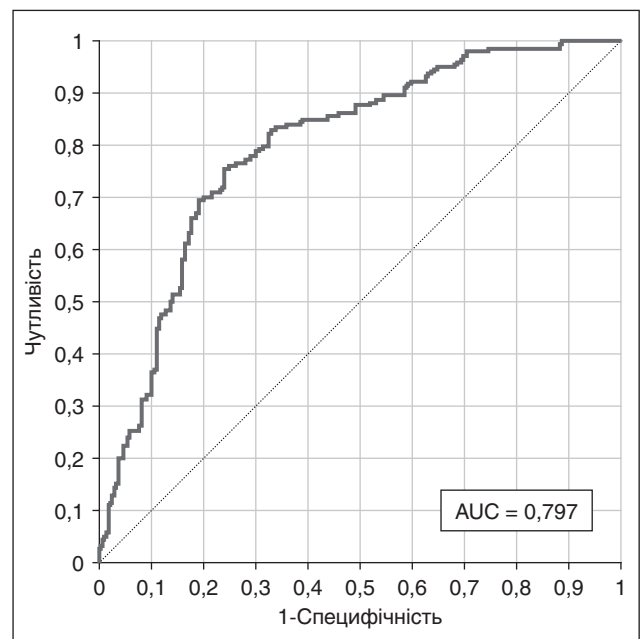


Рисунок 4. Оцінка ефективності моделі за допомогою ROC-кривої

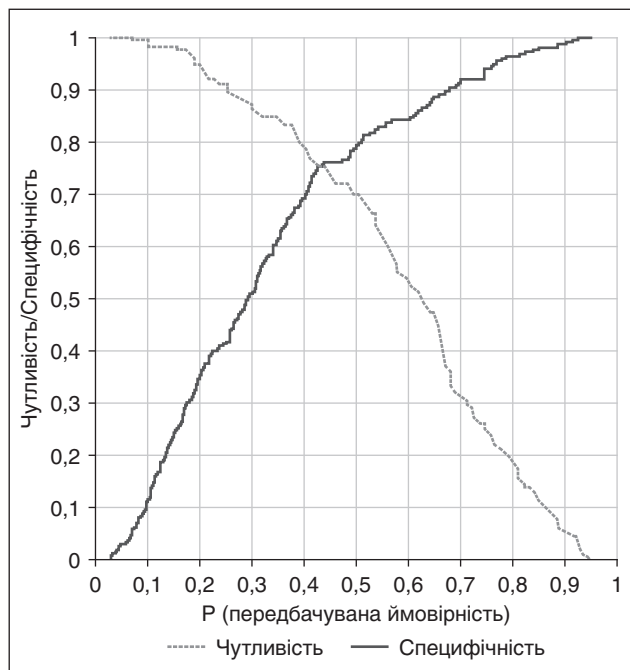


Рисунок 5. Криві «чутливість — специфічність»

Отримані такі результати: площа під кривою (AUC) = 0,797 (95% ДІ: 0,753–0,841), що відповідає добрій якості моделі, індекс Юдена (J) = 0,5155.

При цьому було уточнене порогове значення для P, що дорівнює 0,44 (вирішальне правило $X > T$), при досягненні якого забезпечуються кращі операційні характеристики тесту (табл. 1).

Таблиця 1. Основні операційні характеристики тесту для прогнозування наявності метастазів

Показник	Значення, %	95% ДІ, %
Чутливість	75,4	68,4–81,5
Специфічність	76,1	70,0–81,6
Прогностична значущість позитивного результату (PPV)	71,8	66,5–76,6
Прогностична значущість негативного результату (NPV)	79,3	74,6–83,4
Діагностична ефективність	75,8	71,3–79,9

Негативний результат тесту є дещо більш інформативним, ніж позитивний.

Діаграма на рис. 6 наочно демонструє співвідношення правильних і хибних прогнозів, отриманих у навчальній вибірці за допомогою розробленого тесту.

Перевірка якості моделі на контрольній групі зі 100 осіб дала такі результати (табл. 2).

Таблиця 2. Основні операційні характеристики тесту (верифікація на групі зі 100 осіб)

Показник	Значення, %
Чутливість	72,2
Специфічність	75,0
Діагностична ефективність	74,0

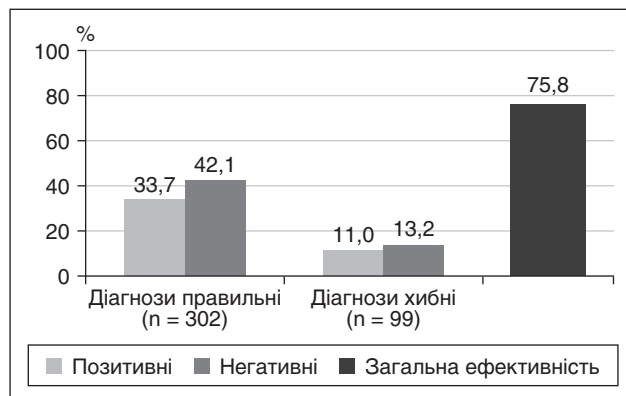


Рисунок 6. Співвідношення правильних і хибних прогнозів, отриманих у вибірці за допомогою розробленого тесту

Обговорення

Відносно низька чутливість УЗД у діагностиці метастазів центрального лімфатичного колектора [7] спонукала нас шукати шляхи прогнозування наявності метастазів, використовуючи передопераційні результати обстежень.

Проведено ретроспективне одноцентрове когортне дослідження, у якому оцінювався зв'язок таких ознак ПРЩЗ, як розмір пухлини, чіткість меж, субкапсулярне розташування, наявність мікрокальцифікатів і вік хворого, з наявністю місцевого метастазування. На основі цього розроблено математичну модель оцінки ризику місцевого метастазування ПРЩЗ.

За результатами дослідження, розмір пухлини, нечіткість меж, наявність кальцифікатів, субкапсулярне розташування і вік хворого мають сильний зв'язок з метастазуванням ПРЩЗ, що корелює з результатами досліджень закордонних авторів.

Отримані операційні характеристики та ROC-аналіз розробленої математичної моделі свідчать про добру якість моделі (AUC = 0,797), що дозволяє використовувати її в практиці.

Подібні математичні моделі, або номограми, створюються і нашими закордонними колегами. Так, науковці з Китаю створили прогностичну модель, у якій враховувалися 7 предикторів, серед яких: інвазія ПРЩЗ у тканину ЩЗ, мультифокальність, креатинін > 70 мкмоль/л, вік < 40 років, розмір пухлини > 1 см, індекс маси тіла < 22 і карциномембрональний антиген > 1 нг/мл [9]. Номограма отримала добру дискримінацію з індексом узгодженості 0,854 (95% ДІ: 0,843–0,867), що підтверджувався оцінкою точки зовнішньої перевірки 0,825 (95% ДІ: 0,793–0,857) [9].

За результатами дослідження інших вчених з Китаю [10] створено дві номограми: клінічна (с) і клініко-патологічна (с+р). Клінічна номограма включала чотири клінічні змінні: вік, розмір пухлини, місце пухлини й екстратиреоїдне розширення (ETE). Ця номограма мала добру дискримінаційну здатність із C-індексом 0,79 (з поправкою початкового коду 0,78). Клініко-патологічна номограма включала дві клінічні змінні та дві патологічні змінні: розмір пухлини, локалізацію пухлини, екстранодальне розширення (ENE) і кількість

метастатичних лімфовузлів у центральному колекторі. Номограма с+р продемонструвала чудову дискримінаційну здатність із С-індексом 0,86 (з поправкою початкового завантаження 0,85) [10].

Науковці з Італії [11] провели системний огляд номограм прогнозування метастазів ПРЩЗ. Вісімнадцять досліджень із загалом 20 прогностичними моделями були включені в систематичний огляд (90 969 пацієнтів з папілярною карциномою ЩЗ). Чотирнадцять моделей мали високий ризик упередження, а чотири мали неясний ризик упередження. Найбільші побоювання виникли в галузі аналізу. Точність номограм для загального виживання оцінювалася лише в одному дослідженні та виявилася обмеженою (0,77; 95% ДІ: 0,75–0,79). Точність номограм для безрецидивного виживання становила від 0,65 (95% ДІ: 0,55–0,75) до 0,92 (95% ДІ: 0,91–0,95). Індекс С для прогнозування метастазів у бічні лімфатичні вузли коливався від 0,72 до 0,92 (95% ДІ: 0,86–0,97). Для метастазів у центральні лімфатичні вузли індекс С у зовнішньо підтверджених дослідженнях коливався від 0,706 (95% ДІ: 0,685–0,727) до 0,923 (95% ДІ: 0,893–0,946). Автори підкреслюють надзвичайно високу гетерогенність серед номограм і критичну відсутність зовнішніх валідаційних досліджень, які обмежують застосування номограм у клінічній практиці. На їх думку, потрібні подальші дослідження з використанням загальноприйнятих факторів ризику як основи для розробки номограм [11].

У дослідженні Е. Хіа et al. [13] продемонстровано, що поєднання алгоритму штучного інтелекту й клініко-патологічних даних може ефективно прогнозувати метастази ПРЩЗ у лімфатичних вузлах до операції, але попри цей висновок у дослідженні залишаються обмеження. По-перше, у пацієнтів з мультифокальними вузлами досліджувались найбільш підозрілі або найбільші утворення лише в тих випадках, коли дані про інші вузли були недоступні. По-друге, для отримання більш переконливих результатів необхідно збільшити кількість валідованого й тестового набору [13].

Перспективність роботи над даною темою полягає в тому, що передопераційне визначення всіх можливих предикторів регіонарного метастазування ПРЩЗ дасть можливість практикуючому хірургу обрати найбільш раціональну тактику лікування. У той же час необхідно з обережністю ставитись до результатів роботи прогностичної моделі, оскільки жодна математична модель не дає 100% точності прогнозу, крім того, слід враховувати додаткові фактори впливу (обтяжений сімейний анамнез і т.д.) на конкретного пацієнта [14].

Висновки

Застосування прогностичної моделі на основі ультразвукових предикторів і віку пацієнта дає змогу прогнозувати наявність локальних метастазів ПРЩЗ на доопераційному етапі з діагностичною точністю 75,8%.

Жодна прогностична модель не дає 100% точності прогнозу. У виборі тактики лікування слід враховувати додаткові фактори впливу (опромінення в анамнезі, обтяжений сімейний анамнез тощо) на конкретного пацієнта.

Етичні аспекти. Усі процедури, які виконувалися в дослідженнях із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики й Гельсінської декларації 1964 р. з поправками. Пацієнти, батьки або опікуни неповнолітніх пацієнтів підписували форми інформованої згоди, у яких вони погодилися на лікування й усі необхідні діагностичні процедури.

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

Інформація про фінансування. Гонорар не задекларовано. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі в розробці дослідження, зборі, аналізі й інтерпретації даних, у написанні статті або рішенні подати звіт для публікації.

Внесок авторів. Ліщинський П.О. — концепція та дизайн дослідження, назва теми і науковий інтерес проблеми, збір та обробка матеріалу, написання тексту; Товкай О.А. — концепція та дизайн дослідження, назва теми і науковий інтерес проблеми, редагування.

Список літератури

- Hu Q., Zhang W.J., Liang L., Li L.L., Yin W., Su Q.L., Lin F.F. Establishing a Predictive Nomogram for Cervical Lymph Node Metastasis in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma. *Front. Oncol.* 2022 Jan 19. 11. 766650. doi: 10.3389/fonc.2021.766650. PMID: 35127475; PMCID: PMC8809373.
- Feng J.W., Ye J., Hong L.Z., Hu J., Wang F., Liu S.Y., Jiang Y., Qu Z. Nomograms for the prediction of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Stratification by size. *Front. Oncol.* 2022 Sep 28. 12. 944414. doi: 10.3389/fonc.2022.944414. PMID: 36248990; PMCID: PMC9554485.
- Zhou S.C., Liu T.T., Zhou J., Huang Y.X., Guo Y., Yu J.H., Wang Y.Y., Chang C. An Ultrasound Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Central Neck Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Front. Oncol.* 2020 Sep 4. 10. 1591. doi: 10.3389/fonc.2020.01591. PMID: 33014810; PMCID: PMC7498535.
- Wang M., Li R., Zou X., Wei T., Gong R., Zhu J., Li Z. A miRNA-clinical pathological nomogram for the prediction of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma—analysis from TCGA database. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 28. 99(35). e21996. doi: 10.1097/MD.00000000000021996. PMID: 32871952; PMCID: PMC7458192.
- Wang Y., Guan Q., Xiang J. Nomogram for predicting level V lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma with clinically lateral lymph node metastases: A large retrospective cohort study of 1037 patients from FDUSCC. *J. Cancer*. 2019 Jan 1. 10(3). 772–778. doi: 10.7150/jca.28527. PMID: 30719177; PMCID: PMC6360426.
- Sun F., Zou Y., Huang L., Shi Y., Liu J., Cui G., Zhang X., Xia S. Nomogram to Assess the Risk of Central Cervical Lymph Node Metastasis in Patients With Clinical N0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocr. Pract.* 2021 Dec. 27(12). 1175–1182. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.010. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34174413.
- Tovkai O.A., Palamarchuk V.O., Lishchynskiy P.O., Kuts V.V., Stotska L.V., Chirkov Y.E., Zemskov S.V. Possibilities of ultrasound imaging in the detection of central lymph nodes metastases of papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2020. 71(3). 7–15. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-7> (in Ukrainian).

8. Sun Y., Sun W., Xiang J., Zhang H. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in T1–T2 papillary thyroid cancer with no lateral lymph node metastasis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023 Jan 19. 14. 1112506. doi: 10.3389/fendo.2023.1112506. PMID: 36817601; PMCID: PMC9930606.

9. Yang Z., Heng Y., Lin J., Lu C., Yu D., Tao L., Cai W. Nomogram for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer: A Retrospective Cohort Study of Two Clinical Centers. *Cancer. Res. Treat.* 2020 Oct. 52(4). 1010–1018. doi: 10.4143/crt.2020.254. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32599980; PMCID: PMC7577812.

10. Hei H., Song Y., Qin J. Individual prediction of lateral neck metastasis risk in patients with unifocal papillary thyroid carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019 Jun. 45(6). 1039–1045. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.016. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30824213.

11. Luisa Garo M., Deandreis D., Campenni A., Vrachimis A., Petranovic Ovaricek P., Giovanella L. Accuracy of papillary thyroid cancer prognostic nomograms: a systematic review. *Endocr. Connect.* 2023 Mar 10. 12(4). e220457. doi: 10.1530/EC-22-0457. PMID: 36662681; PMCID: PMC10083677.

12. Medas F., Canu G.L., Cappellacci F., Boi F., Lai M.L., Erdas E., Calò P.G. Predictive Factors of Lymph Node Metastasis in Patients With Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: Retrospective Analysis on 293 Cases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020 Aug 25. 11. 551. doi: 10.3389/fendo.2020.00551. PMID: 32982963; PMCID: PMC7477034.

13. Xia E., Chi Y., Jin L., Shen Y., Hirachan S., Bhandari A., Wang O. Preoperative prediction of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma by an artificial intelligence algorithm. *Am. J. Transl. Res.* 2021 Jul 15. 13(7). 7695–7704. PMID: 34377246; PMCID: PMC8340231.

14. Sahin S., Daglar G., Menekse E., Cavdarli B., Baglan T. The Effect of BRAF V600E Mutation on Lymph Node Involvement in Papillary Thyroid Cancer. *Turk. J. Surg.* 2020 Sep 28. 36(3). 249–255. doi: 10.47717/turkjsurg.2020.4696. PMID: 33778379; PMCID: PMC7963314.

Отримано/Received 01.09.2023

Рецензовано/Revised 07.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.11.2023 ■

Information about authors

Pavlo Lishchynskyi, junior researcher of the Department of endocrine surgery, surgeon of surgical department, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endosurg88@ukr.net; http://orcid.org/0000-0003-3586-0468

Oleksandr Tovkai, DSc, Professor, Director of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: director.tovkai@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-1329-279X

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. No fee declared. The funding organizations had no role in the design of the study; data collection, analysis and interpretation; writing the article, or in the decision to submit a report for publication.

Authors' contribution. P.O. Lishchynsky — research concept and design, title of the topic and scientific interest of the problem, collection and processing of material, text writing; O.A. Tovkai — research concept and design, title of the topic and scientific interest of the problem, editing.

P.O. Lishchynsky, O.A. Tovkai

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

Ultrasound and demographic predictors of papillary thyroid cancer local metastasis at the preoperative stage: a predictive model

Abstract. Background. Due to the low sensitivity and specificity of neck ultrasound in the evaluation of the central lymph nodes, it is necessary to find alternative ways to predict central lymph node metastases in patients with papillary thyroid cancer (PTC). The purpose of the study is to develop a prognostic model for assessing the risk of local metastasis of papillary thyroid cancer based on preoperative ultrasound and demographic predictors. **Materials and methods.** A retrospective monocenter cohort study was conducted. The data of 401 patients who underwent surgery for PTC were processed. The main group included 179 patients in whom central lymph node metastases were detected during histopathological examination. The comparison group consisted of 222 patients without metastases according to the results of histopathological examination. When conducting the analysis, the following signs were considered as risk factors: subcapsular location of the tumor; size; blurred boundaries; the presence of calcification areas (microcalcifications); age of a patient. Inclusion criteria: PTC that was cytologically confirmed at the preoperative stage; surgeries (thyroidectomy/hemithyroidectomy and central neck lymph node dissection). Exclusion criteria: history of neck surgery; multifocal lesions of the thyroid gland. **Results.** The following logistic equation was obtained using the StatPlus program: $y = -1.839 - 0.037 \times X_1 + 0.097 \times X_2 + 1.123 \times X_3 + 1.198 \times X_4 +$

$+ 0.692 \times X_5$, where X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 are age (years), size (mm), subcapsular location (presence), blurred boundaries (presence), calcifications (presence), respectively. The obtained prognostic model provided the following operational characteristics when specifying the threshold value for P, which is equal to 0.44 (the decisive rule $X > T$): sensitivity — 75.4 %, specificity — 79.3 %, diagnostic efficiency — 75.1 %. To assess the quality of the model, the receiver operator characteristic (ROC) analysis was performed. The following data were obtained: area under the ROC curve = 0.797 (95% confidence interval: 0.753–0.841), which corresponds to the good quality of the model, and Youden index $J = 0.5155$. Checking the quality of the model on a control group of 100 people gave the following results: sensitivity — 72.2 %, specificity — 76.1 %, diagnostic efficiency — 75.8 %. **Conclusions.** The application of a prognostic model based on ultrasound data and the patient's age makes it possible to predict the presence of local metastases of the PTC at the preoperative stage with a diagnostic efficiency of 75.8 %. No prognostic model gives 100% prediction accuracy. When choosing the treatment, additional influencing factors (history of radiation exposure, burdened family history, etc.) for a specific patient should be considered.

Keywords: papillary thyroid cancer; factors increasing the risk of metastasis; prognostic model; central lymph nodes

Перебіг артеріальної гіпертензії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу після хірургічного лікування стенозуючого ураження сонних артерій

Резюме. Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною 70–75 % інсультів. Атеросклеротичне ураження сонної артерії (СА) є класичним прикладом судинного ураження в осіб з АГ. Ризик інсульту при поєднанні АГ та цукрового діабету (ЦД) збільшується удвічі. Каротидна ендартеректомія (КЕ), яка має як лікувальний, так і превентивний характер, є основним методом хірургічного лікування стенозів СА. **Мета дослідження:** вивчити перебіг АГ у хворих на ЦД 2-го типу та без нього після КЕ. **Матеріали та методи.** Відібрано 138 пацієнтів з АГ та стенозом СА з метою проведення КЕ під місцевим знеболюванням. Хворих розділено на дві групи: 68 хворих на ЦД 2-го типу (група I) та 70 хворих без ЦД (група II). Медіана віку хворих групи I становила 64 [50–71] роки, групи II — 63,5 [47–68] року. Проводили добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) за 2 дні до операції (перше обстеження), на 5–7-й день після операції (друге обстеження) та через 3–6 місяців після КЕ (третє обстеження). Оцінювали середні показники систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) за добу, день, ніч; середнього пульсового АТ (ПАТ); варіабельність САТ і ДАТ за добу, день, ніч. **Результати.** До операції у групі I, на відміну від групи II, фіксували істотно вищі показники: САТдб ($p = 0,02$), САТд ($p = 0,03$), САТн ($p = 0,01$), ДАТн ($p < 0,05$), ПАТ ($p = 0,03$), варДАТдб ($p = 0,03$), варСАТд ($p = 0,03$), варДАТн ($p = 0,04$). Під час другого обстеження у групі II відзначали істотно вагомішу динаміку показників ДМАТ: САТдб ($p = 0,002$), САТд ($p = 0,02$), ДАТдб ($p = 0,002$), ДАТд ($p = 0,01$), ДАТн ($p = 0,03$), варСАТн ($p < 0,04$), варДАТн ($p < 0,05$), варСАТдб ($p = 0,0002$), варДАТдб ($p = 0,0001$). Неістотною була динаміка ПАТ та середньонічного САТ. Через 3 місяці після КЕ у хворих групи II усі середні значення САТ і ДАТ, а також ПАТ істотно знизилась. Вираженість змін показників ДАТ протягом доби, дня та ночі, а також показників варіабельності САТ у групі II була істотною. Під час третього обстеження у двох групах зросла частка хворих з циркадним ритмом *dipper* ($p < 0,05$). У групі II істотно знизилась частка хворих з несприятливим типом добового профілю *over-dipper* ($p < 0,001$), чого не відбулось у групі I. **Висновки.** Хірургічне лікування каротидних стенозів у хворих на ЦД 2-го типу та без нього асоційоване зі зниженням показників АТ в ранньому післяопераційному періоді, що спостерігається протягом декількох місяців після виконаної операції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; каротидний стеноз; каротидна ендартеректомія

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною виникнення 70–75 % інсультів та залишається основним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, які призводять до передчасної інвалідизації та смертності [1]. Усього в Україні зареєстровано понад 12 млн осіб, хворих на АГ. Щорічно АГ виявляють в 1 млн

українців, а частота мозкового інсульту та смертності від нього є найвищою в Європейському регіоні [1, 2].

АГ заслуговує на першочергову увагу не лише з медико-соціальної точки зору, а й виходячи з реальних можливостей впливу на неї. Користь від корекції артеріального тиску (АТ) доведена у низці великих багаточентрових досліджень, а також виявляється в реальному

збільшенні тривалості життя в Західній Європі та США. Водночас навіть у розвинених країнах більше ніж 40 % хворих не отримують лікування, дві третини з них є неконтрольованими, і тільки близько 34 % контролюють рівень АТ [1–3].

Крім тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи, АГ супроводжує атеросклероз, цукровий діабет (ЦД) та ожиріння, які виникають вже у віці 40–50 років [4]. За даними офіційної статистики, у 80 % хворих на ЦД 2-го типу розвивається АГ. Серед хворих з АГ поширеність ЦД у 2,5 раза вища, ніж у людей із нормальним тиском [4–6].

Згідно з даними Фремінгемського дослідження, відносний ризик розвитку інсульту в пацієнтів з ЦД у 1,8–6 разів вищий від середньопопуляційного, ризик смерті від інсульту в 2,8 раза вищий, ніж в осіб без ЦД, та в 3,8 раза, якщо інсульт ішемічний. Водночас інтенсивний контроль АТ може знизити частоту інсульту на 40 % (ACCORD-BP, 2010). Ризик мікро- та макросудинних ускладнень зменшується на 12–19 % при зниженні систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт.ст. [6–9].

Класичним прикладом судинного ураження в осіб з АГ, особливо вікової групи старше від 50 років, є атеросклеротичне ураження загальної сонної артерії (СА) та її біфуркації [10–12]. У 65–85 % спостережень атеросклеротичне ураження локалізоване в екстракраніальному відділі внутрішньої СА [13]. Підвищення АТ при каротидних стенозах є наслідком пресорної дії хеморецепторів СА, дуги аорти та недостатньої депресорної функції каротидних барорецепторів [13, 14]. Відомо, що підвищений АТ сприяє виникненню турбулентного потоку крові в місцях локалізації атеросклеротичних бляшок, що, у свою чергу, призводить до пошкодження ендотелію судин та прогресування їх стенозу [14]. Невдовзі АГ при каротидних стенозах втрачає риси компенсаторного явища, стає необоротною та резистентною до консервативної терапії [15].

Дискусії щодо патогенезу АГ при каротидних стенозах тривають і досі. Дискутабельним залишається питання щодо першочерговості виникнення стенозу каротидної біфуркації, який призводить до появи та прогресування АГ, чи АГ, яка спричинює ураження СА з формуванням їх стенозу [15–17].

Хірургічні методи лікування каротидних стенозів були розроблені ще у 50-х роках ХХ ст. та натеper часто є безальтернативними [14–18]. Каротидна ендартеректомія (КЕ) залишається золотим стандартом хірургічного лікування стенозів СА та має як лікувальний, так і превентивний характер [18].

Низка авторів вивчали спробу зниження АТ після КЕ як один з механізмів впливу на АГ за допомогою хірургічного втручання у цієї групи пацієнтів [17–19]. Деякі автори зазначали необхідність корекції гіпотензивної терапії до та після КЕ [20].

З огляду на взаємозалежність цереброваскулярних захворювань, АГ, ЦД та фатальність наявних ускладнень зазначена проблематика потребує комплексного підходу до стандартів діагностики та лікування лікарями різних спеціальностей — терапевтами, кардіологами, неврологами та судинними хірургами.

Мета дослідження: вивчити особливості перебігу АГ у хворих на ЦД 2-го типу та без нього після хірургічного лікування стенозуючого ураження СА.

Матеріали та методи

Для дослідження було відібрано 138 пацієнтів з АГ та стенозуючим ураженням СА (атеросклероз, патологічна звивистість та фібром'язова дисплазія), які перебували на обстеженні у відділенні судинної хірургії КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» з 15.06.2018 по 25.01.2022 р. з метою проведення КЕ.

Хворих було розділено на дві групи. У першу групу спостереження ввійшло 68 хворих, у яких АГ поєднувалась з ЦД 2-го типу (група I). Відповідно другу групу спостереження становили хворі з АГ без ЦД 2-го типу (група II, n = 70). Медіана віку хворих групи I становила 64 [50–71] роки, групи II — 63,5 [47–68] року. Аналіз гендерного складу у групах спостереження засвідчив переважання чоловіків над жінками: в групі I — 48 чоловіків та 20 жінок, у групі II — 52 та 18 відповідно. У групу I увійшло 59 хворих з атеросклеротичним (АС) ураженням каротидних судин, у 6 хворих спостерігали поєднання АС з подовженням ВСА і утворенням петель та спіралей (коулінг) та у 3 хворих — кутоподібні деформації відповідних судин (кінкінг). У другу групу спостереження ввійшло 62 хворі з АС-ураженням СА, у 8 хворих відзначали поєднане ураження — АС, патологічна звивистість та фібром'язова дисплазія відповідних судин.

Критеріями включення хворих у дослідження були: епізоди підвищеного АТ в анамнезі; ішемічний інсульт та/або ТІА упродовж останніх шести місяців; ЦД 2-го типу в стані компенсації для включення у групу I або відсутність ЦД для включення у групу II; зниження швидкості кровотоку по СА внаслідок атеросклеротичного стенозу або патологічної звивистості; добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

Діагностика ЦД 2-го типу ґрунтувалась на критеріях комітету експертів ВООЗ (2013). ЦД діагностували за наявності глюкози крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л, глікованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 6,5$ % та глюкози після навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л.

Обстеження хворих проводились на кожному з трьох етапів: за 1–2 дні до операції — перше обстеження; на 5–7-й день після КЕ — друге обстеження (ранній післяопераційний період); через 3–6 місяців після операції — третє обстеження (віддалений післяопераційний період). КЕ проводилась під місцевим знеболюванням.

При виконанні дослідження використовувались загальноклінічні, стандартні лабораторні, інструментальні (ДМАТ, ЕКГ, ультразвукове дуплексне сканування, ехокардіографія, перфузійна комп'ютерна томографія, фундоскопія та інші для виключення вторинної АГ) методи обстеження.

Для оцінки особливостей динаміки АТ усім пацієнтам проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) осцилометричним методом за допомогою пристрою АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Вимірювання АТ у період денної активності (8:00–20:00) проводили кожні 15 хвилин, у період нічного сну — кожні 30 хви-

лин. Вивчали такі показники ДМАТ: середні значення САТ за добу, день та ніч (САТдб, САТд, САТн), середні значення діастолічного АТ (ДАТ) за добу, день та ніч (ДАТдб, ДАТд, ДАТн), середні значення пульсового АТ (ПАТ) за добу, варіабельність САТ і ДАТ за добу, день та ніч (варСАТдб, варСАТд, варСАТн, варДАТдб, варДАТд, варДАТн), індекс часу (ІЧ, %), добовий індекс (ДІ, %). Виділяли такі типи добового профілю, враховуючи ступінь нічного зниження АТ: *dipper* — особи з нормальним зниженням АТ вночі (ДІ АТ = 10–20 %), *non-dipper* — особи з недостатнім зниженням АТ вночі (ДІ АТ < 10 %), *over-dipper* — особи з надмірним зниженням АТ вночі (ДІ АТ > 20 %), *night-peaker* — особи з надмірним підвищенням АТ вночі (ДІ АТ має від'ємне значення) (O'Brien E., 2013).

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows 6.0 (Statsoft, USA). Оскільки розподіл більшості параметричних показників у групах не відповідав закону нормальності (згідно з критерієм Шапіро — Вілка), то їх описували за медіаною (мінімум — максимум) і порівнювали між групами за допомогою непараметричного критерію Манна — Вітні. Парний критерій Вілкоксона застосовували для оцінки динаміки параметричних показників усередині групи.

Результати

До операції у групі хворих з ЦД (табл. 1), на противагу хворим без ЦД, фіксували істотно вищі показники: САТдб ($p = 0,02$), САТд ($p = 0,03$), САТн ($p = 0,01$), ДАТн ($p < 0,05$), ПАТ ($p = 0,03$).

Величини варіабельності АТ у групі I на доопераційному етапі були відхилені від нормативів, в основному за рахунок показників варіабельності САТ (табл. 2). У групі хворих з ЦД, на відміну від хворих групи II, фіксували істотно вищі показники: варДАТдб ($p = 0,03$), варСАТд ($p = 0,03$), варДАТн ($p = 0,04$).

Під час другого обстеження, 5–7 днів після КЕ, у групі хворих з ЦД відзначено істотну позитивну динаміку середніх значень САТ і ДАТ (табл. 1). Спостерігали істотне зниження показників ДМАТ: САТд ($p = 0,01$), САТдб ($p = 0,002$), ДАТдб ($p = 0,003$), ДАТд ($p = 0,02$).

Через 3 місяці після КЕ отримали істотне зниження середніх значень САТ ($p = 0,0001$) і ДАТ ($p = 0,007$) протягом пасивного періоду доби, чого не спостерігали у ранньому післяопераційному періоді. Спостерігали істотні позитивні зміни ПАТ ($p = 0,001$) як наслідок вагомшого зниження САТ, аніж ДАТ.

У хворих групи I варіабельність АТ у ранньому післяопераційному періоді також мала позитивну динаміку (табл. 2). Зниження варіабельності АТ було за рахунок істотної позитивної динаміки добових значень варіабельності САТ ($p = 0,01$) і ДАТ ($p < 0,05$). У віддаленому післяопераційному періоді відбулось істотне зниження усіх показників варіабельності САТ і ДАТ, окрім варіабельності САТ протягом активного періоду доби порівняно з відповідним значенням у ранньому післяопераційному періоді.

Аналіз динаміки показників ДМАТ після КЕ засвідчив істотну відмінність між групами хворих з ЦД та без ЦД практично за усіма показниками ДМАТ. У групі хворих без ЦД (табл. 3) у ранньому післяопераційно-

Таблиця 1. Динаміка АТ (мм рт.ст.) після КЕ у хворих групи I, медіана (мінімум — максимум)

Показник	Перше обстеження	Друге обстеження	Третє обстеження
САТдб	151 (134–164) ^ε	135 (130–156) [*]	119 (117–136) ^{*†}
САТд	153 (136–166) ^ε	135 (131–155) [*]	128 (120–141) ^{*†}
САТн	149 (131–163) ^ε	132 (126–150)	115 (110–131) ^{*†}
ДАТдб	87 (75–98)	84 (73–92) [*]	74,5 (60–85) ^{*†}
ДАТд	89 (78–101)	86 (76–94) [*]	79 (60–90) ^{*†}
ДАТн	85 (73–95) ^ε	82 (70–90)	71 (60–81) ^{*†}
ПАТ	66 (58–69) ^ε	58,5 (48–65)	48 (40,25–64) ^{*†}

Примітки: тут і в табл. 2–4: * — відмінність істотна порівняно з першим обстеженням ($p < 0,05$, парний критерій Вілкоксона); † — відмінність істотна порівняно з другим обстеженням ($p < 0,05$, парний критерій Вілкоксона); ε — відмінність істотна порівняно з групою II на етапі першого обстеження ($p < 0,05$, критерій Манна — Вітні).

Таблиця 2. Динаміка варіабельності АТ (мм рт.ст.) після КЕ у хворих групи I, медіана (мінімум — максимум)

Показник	Перше обстеження	Друге обстеження	Третє обстеження
ВарСАТдб	17,4 (16,1–18,7)	15,9 (14,8–16,6) [*]	13,5 (13–14,3) ^{*†}
ВарСАТд	16,5 (15,3–17,4) ^ε	15,5 (13,9–16,2)	15,2 (14,6–16) [*]
ВарСАТн	14,3 (13–15,9)	14,1 (13,1–15,1)	11,3 (10,6–12) ^{*†}
ВарДАТдб	13,4 (12,1–15,1) ^ε	11,1 (10,3–12,5) [*]	10,3 (9,5–13,2) ^{*†}
ВарДАТд	12,06 (10,6–13,2)	11,9 (10,7–12,9)	11,2 (10,5–12) ^{*†}
ВарДАТн	12,1 (10,8–12,9) ^ε	11,5 (10,9–12,2)	10,9 (10–11,6) ^{*†}

Таблиця 3. Динаміка АТ (мм рт.ст.) після КЕ у хворих групи II, медіана (мінімум — максимум)

Показник	Перше обстеження	Друге обстеження	Третє обстеження
САТдб	144 (128–156)	136 (124–149)* ^ε	121 (111–129)* [†]
САТд	147 (134–161)	139 (128–152)*	127 (116–136)* [†]
САТн	139 (125–152)	133 (121–146) ^ε	115 (106–122)* [†]
ДАТдб	87 (75–96)	81 (72,9–87,2)* ^ε	74 (64–81)* ^{†ε}
ДАТд	90,9 (80–100)	87 (80–96)* ^ε	78 (68–86)* ^{†ε}
ДАТн	81 (70,2–92)	77 (65,3–86)* ^ε	69 (61–79)* ^{†ε}
ПАТ	56 (52,9–70)	55 (52–69) ^ε	48 (44–54)* [†]

Таблиця 4. Динаміка варіабельності АТ (мм рт.ст.) після КЕ у хворих групи II, медіана (мінімум — максимум)

Показник	Перше обстеження	Друге обстеження	Третє обстеження
ВарСАТдб	17 (14,8–19,1)	14,3 (12–16,6)* ^ε	13 (11,6–14,7)* ^{†ε}
ВарСАТд	15,5 (12,5–17,3)	14,6 (11,2–18)	13,5 (12–15,1)* ^{†ε}
ВарСАТн	14,1 (11,6–17,9)	13,1 (10–16,2)* ^ε	11 (9,1–13,4)*
ВарДАТдб	12,9((10,9–14)	10,7 (8–13,3)* ^ε	10,7 (8,6–12,6)*
ВарДАТд	11,9 (9,6–13,2)	11,1 (9,9–12,8) ^ε	10,3 (9–11,5)* ^{†ε}
ВарДАТн	11,6 (9,6–13,1)	9,2 (8,7–9,7)* ^ε	9,1 (7,1–11,2)* ^ε

му періоді, окрім істотної динаміки показників САТдб ($p = 0,002$), САТд ($p = 0,02$), ДАТдб ($p = 0,002$), ДАТд ($p = 0,01$), спостерігали істотні зміни ДАТ у пасивний період доби ($p = 0,03$). Натомість неістотною була динаміка ПАТ та середньонічного САТ.

Через 3 місяці після КЕ у хворих групи II позитивна динаміка зберігалась, усі середні значення САТ і ДАТ, а також ПАТ істотно знизилась. У віддаленому післяопераційному періоді вираженість змін ДАТ протягом доби, дня та ночі у групі хворих без ЦД була істотно вищою.

У хворих групи II під час другого обстеження виявляли істотно вагомішу динаміку показників варіабельності АТ на противагу групі хворих з ЦД (табл. 4).

Відзначали істотні зміни варСАТн ($p < 0,04$), варДАТн ($p < 0,05$), варСАТдб ($p = 0,0002$), варДАТдб ($p = 0,0001$). Водночас варіабельність САТ та ДАТ протягом активного періоду доби істотно не змінилась. Через 3 місяці після КЕ варіабельність САТ протягом доби, дня та ночі істотно знизилась. Натомість зміни варіабельності ДАТ протягом доби та ночі, порівняно з раннім післяопераційним періодом, були неістотними.

Проведений аналіз розподілу хворих за типами добового профілю згідно з рівнем добового індексу АТ під час доопераційного обстеження показав, що у групі хворих на ЦД (рис. 1) фізіологічний тип dipper спостерігався лише у 16 (23 %) хворих, у решти обстежених були прогностично несприятливі циркадні ритми АТ: у 32 (47 %) — тип non-dipper, у 13 (19 %) — over-dipper, у 7 (11 %) — night-peaker.

У групі хворих без ЦД неоптимальні типи кривих ДМАТ становили 73 %, серед яких тип non-dipper траплявся у 32 (46 %) хворих, надмірне зниження АТ протягом пасивного періоду доби (over-dipper) спостерігали

у 16 (23 %) хворих та у 3 (5 %) хворих фіксували нічну гіпертензію. Достатнє зниження АТ у нічні години відзначали лише у 19 (28 %) хворих (рис. 2).

У ранньому післяопераційному періоді зміни САТ і ДАТ у бік поліпшення зумовили і зміну співвідношень хворих з різним типом циркадних ритмів АТ.

Через 5–7 днів після КЕ у групі I (рис. 1) істотно збільшилася частка обстежених з добовим профілем типу non-dipper ($p < 0,04$, критерій Мак-Немара) та зменшилась частка осіб з надмірним нічним зниженням АТ ($p < 0,002$, критерій Мак-Немара).

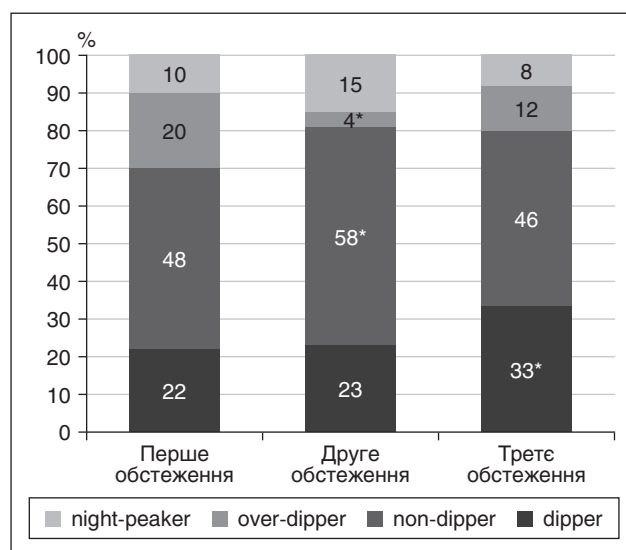


Рисунок 1. Динаміка циркадних ритмів АТ після КЕ у хворих групи I

Примітка: * — відмінність істотна порівняно з першим обстеженням ($p < 0,05$, критерій Мак-Немара).

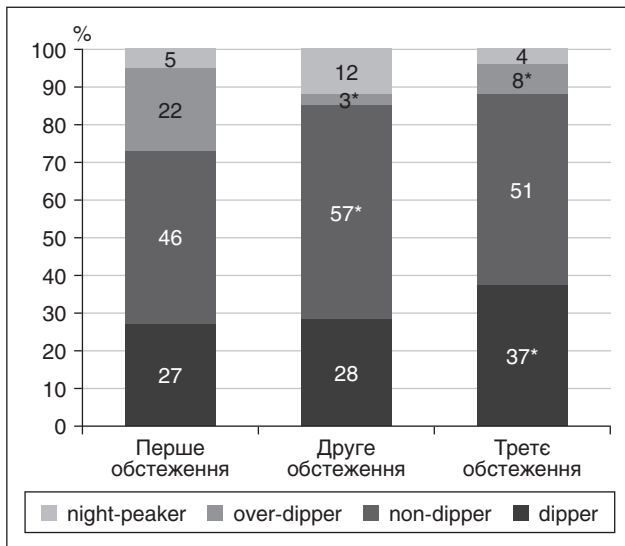


Рисунок 2. Динаміка циркадних ритмів АТ після КЕ у хворих групи II

Примітка: * — відмінність істотна порівняно з першим обстеженням ($p < 0,05$, критерій Мак-Немара).

У віддаленому післяопераційному періоді ми отримали позитивну динаміку добових профілей АТ — частка хворих з циркадним ритмом dipper зросла до 33 % проти 22 % хворих до операції ($p < 0,002$, критерій Мак-Немара).

У групі хворих без ЦД після КЕ відзначали подібну динаміку добових профілей АТ (рис. 2).

Під час другого обстеження кількість хворих з недостатнім зниженням АТ вночі (non-dipper) становила 40 (57 %) проти 32 (46 %) хворих до операції ($p < 0,05$, критерій Мак-Немара). Через 3 місяці після КЕ фізіологічний добовий профіль dipper спостерігали у 26 (37 %) хворих проти 19 (27 %) — у доопераційному періоді ($p < 0,05$, критерій Мак-Немара). Водночас істотно знизилась частка хворих з несприятливим типом добового профілю over-dipper ($p < 0,001$, критерій Мак-Немара), чого не відбулось у групі хворих з ЦД.

Обговорення

Під час доопераційного дослідження проведений аналіз результатів ДМАТ у групах спостереження за свідчив, що усі показники ДМАТ виходили за рамки нормативних значень у хворих як з ЦД 2-го типу, так і без нього. До оперативного втручання переважна більшість показників ДМАТ були істотно вищими у групі хворих з ЦД.

Необхідно зазначити, що підвищені рівні пульсового АТ, варіабельності АТ, систолічного та діастолічного АТ у нічний час доби є вагомими предикторами серцево-судинних подій [11].

Через 5–7 днів після КЕ у хворих групи I відбулось істотне зниження показників: САТд ($p = 0,01$), САТдб ($p = 0,002$), ДАТдб ($p = 0,003$), ДАТд ($p = 0,02$) (табл. 1). Однак привертає увагу неістотна зміна ПАТ, а також САТ і ДАТ протягом ночі. Таким чином, один із факторів ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, а саме ПАТ, залишався. Відсутність істотної динаміки

ПАТ може бути наслідком зменшення величин систолічного і діастолічного АТ в активний період доби, натомість протягом ночі зниження АТ було неістотним. Унаслідок вагомшого зниження САТ, аніж ДАТ через 3–6 місяців після КЕ отримали істотне зниження ПАТ.

У групі хворих без ЦД у ранньому післяопераційному періоді, окрім істотної динаміки добових та денних значень САТ і ДАТ, відзначали істотні зміни нічного ДАТ ($p = 0,03$). Водночас зміни ПАТ були також неістотними. У віддаленому післяопераційному періоді вираженість змін ДАТ протягом доби, дня та ночі (табл. 3), а також добової, нічної варіабельності САТ і ДАТ (табл. 4) у групі хворих без ЦД була істотно вищою.

Аналіз розподілу хворих за типами циркадних ритмів АТ показав, що у двох групах спостереження фізіологічний тип dipper становив менше ніж 50 %. Привертає увагу висока частка хворих з достатньо рідкісним варіантом АГ, з надмірним нічним зниженням АТ (понад 20 %). Припускають, що тип добового профілю over-dipper є фактором ризику ішемічного інсульту [21]. Водночас циркадні ритми non-dipper та night-peaker асоціюються з підвищеним ризиком ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка, мікроальбумінурії, геморагічного інсульту) [22, 23].

Оцінюючи динаміку добового індексу АТ у групах спостереження, слід відзначити, що вагоме збільшення кількості хворих з несприятливим добовим профілем типу non-dipper після КЕ, ймовірно, обумовлене значним зниженням АТ протягом активного періоду доби. Водночас відсоток хворих з надмірним нічним зниженням АТ (over-dipper) різко впав, а кількість хворих з підвищенням АТ уночі (night-peaker) зросла. Таку динаміку циркадних типів можна пояснити значним зниженням величин АТ протягом дня та його недостатнім зниженням у нічні години. Очевидно, післяопераційне відновлення кровотоку в каротидному басейні призводить до зменшення імпульсації з центрів головного мозку, а тому і певного зменшення параметрів ударного та хвилинного об'ємів крові. Водночас після операції можлива патологічна імпульсація з рецепторів каротидного синуса за рахунок наявних там процесів інфільтрації, набряку та проліферації [16].

Висновки

Наявність ЦД 2-го типу у хворих з АГ та ураженням СА асоційована з істотно вищими показниками середнього САТ за добу, день, ніч, ДАТ за ніч та вищими значеннями варіабельності САТ і ДАТ у денні години, що зумовило збільшення частки хворих з несприятливим циркадним ритмом АТ типу night-peaker та зменшення частки з фізіологічним типом dipper.

Хірургічне лікування каротидних стенозів у хворих з АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу і без нього асоціювалось зі зниженням АТ вже в ранньому післяопераційному періоді. У віддаленому періоді після КЕ у двох групах спостереження відзначали подальше зниження показників добового моніторингу АТ та істотні зміни ПАТ, що зумовило зростання частки хворих з фізіологічним циркадним ритмом dipper.

Нааявність ЦД 2-го типу у хворих зі стенозом СА, на відміну від хворих без ЦД, асоційована з менш вираженим зниженням АТ у ранньому та віддаленому післяопераційному періодах.

КЕ у хворих з АГ та стенозуючим ураженням СА, асоційованим з ЦД 2-го типу та без нього, призводить до істотного збільшення частки хворих з фізіологічним циркадним ритмом типу *dipper*.

Суттєвий антигіпертензивний ефект КЕ, що проявляється вже у ранньому післяопераційному періоді, вимагає оптимізувати раніше застосовану терапію АГ.

Обмеження дослідження. Дослідження було одноцентровим.

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

Інформація про фінансування. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Прогнозування, діагностика та лікування гемодинамічних розладів та інфекційно-запальних ускладнень у хірургії, серцево-судинній хірургії та трансплантології» (№ держреєстрації 0115U000038, шифр теми ІН.21.00.0001.15).

Внесок авторів. Діденко О.З. — залучення пацієнтів у дослідження, створення електронної бази даних пацієнтів, обробка клінічних даних, аналіз отриманих даних, написання; Кобза І.І. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; Дутка Р.Я., Дроник І.С., Чмир Н.В. — залучення пацієнтів у дослідження, пошук і аналіз літератури.

Список літератури

1. Rekovets O.L., Sirenko Y.M. Adherence to treatment in patients with resistant arterial hypertension. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2023. 30. 30-39. In Ukrainian. doi: 10.31928/2664-4479-2023.1-2.3039.
2. Mishchenko L.A., Kolesnik T.V., Khomazyuk T.A., Sirenko Y.M., Fedorov S.V., Wang W., Beaney T., et al. May Measurement Month 2017-2019: an analysis of blood pressure screening results from Ukraine. *Eur. Heart J. Suppl.* 2022 Oct 7. 24(Suppl. F). F41-F44. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac035. PMID: 36225276; PMCID: PMC9547498.
3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021 Sep 7. 42(34). 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2022 Nov 7. 43(42). 4468. PMID: 34458905.
4. Climie R.E., van Sloten T.T., Bruno R.M., Taddei S., Empina J.P., Stehouwer C.D.A., Sharman J.E., et al. Macrovasculature and Microvasculature at the Crossroads Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertension*. 2019 Jun. 73(6). 1138-1149. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769. PMID: 31067192.
5. Serhiyenko V., Serhiyenko O. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(2). 175-188. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573>.
6. Kraege V., Vollenweider P., Waeber G., Sharp S.J., Vallejo M., Infante O., Mirjalili M.R., et al. Development and multi-cohort validation of a clinical score for predicting type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019 Oct 9. 14(10). e0218933. doi: 10.1371/journal.pone.0218933. PMID: 31596852; PMCID: PMC6785081.
7. Zhao Z., Hou C., Ye X., Cheng J. Echocardiographic changes in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with and without hypertension. *Med. Sci. Monit.* 2020 Jan 26. 26. e918972. doi: 10.12659/MSM.918972.
8. Safar M.E., Gnakaméné J.B., Bahous S.A., Yannoutsos A. Longitudinal study of hypertensive subjects with type 2 diabetes mellitus: overall and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2017 Jun. 69(6). 1029-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08962.
9. Solini A., Penno G., Orsi E., Bonora E., Fondelli C., Trevisan R., Vedovato M., et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Is resistant hypertension an independent predictor of all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes? A prospective cohort study. *BMC Med.* 2019 Apr 25. 17(1). 83. doi: 10.1186/s12916-019-1313-x. PMID: 31023377; PMCID: PMC6482506.
10. Glodzik L., Rusinek H., Tsui W., Pirraglia E., Kim H.J., Deshpande A., Li Y. et al. Different Relationship Between Systolic Blood Pressure and Cerebral Perfusion in Subjects With and Without Hypertension. *Hypertension*. 2019 Jan. 73(1). 197-205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11233. Erratum in: *Hypertension*. 2020 Jun. 75(6). e29. PMID: 30571554; PMCID: PMC7986962.
11. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., Smolensky M.H., Fernández J.R. Diagnosis and management of hypertension: around-the-clock ambulatory blood pressure monitoring is substantially more effective and less costly than daytime office blood pressure measurements. *Chronobiol. Int.* 2019 Nov. 36(11). 1515-1527. doi: 10.1080/07420528.2019.1658201. Epub 2019 Aug 25. PMID: 31446805.
12. Müller M., Österreich M., von Hessling A., Smith R.S. Incomplete recovery of cerebral blood flow dynamics in sufficiently treated high blood pressure. *J. Hypertens.* 2019 Feb. 37(2). 372-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000001854.
13. Oztas D.M., Meric M., Basaran B., et al. A rare and subtle etiology of chronic oropharyngeal pain: isolated internal carotid artery kinking without stenosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2020 Jan. 62. 496.e15-496.e18. doi: 10.1016/j.avsg.2019.06.019.
14. Savardekar A.R., Narayan V., Patra D.P., Spetzler R.F. Timing of carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a snapshot of current trends and systematic review of literature on changing paradigm towards early surgery. *Neurosurgery*. 2019 Aug 1. 85(2). E214-E25. doi: 10.1093/neuros/nyy557.
15. Zhang Y.K., Zhao Y., Jin W.T., et al. Simultaneous treatments in patients with severe carotid artery stenosis and coronary artery disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019 Oct 22. 99(39). 3077-80. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.39.007. [In Chinese.]
16. Schröder J., Heinze M., Günther M., et al. Dynamics of brain perfusion and cognitive performance in revascularization of carotid artery stenosis. *Neuroimage Clin.* 2019. 22. 101779. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101779.
17. Spiliopoulos S., Vasiniotis Kamarinos N., Reppas L., et al. Carotid artery stenting: an update. *Curr. Opin. Cardiol.* 2019 Nov. 34(6). 616-20. doi: 10.1097/HCO.0000000000000679.
18. Bissacco D., Barbetta I. Carotid endarterectomy: a world of discrepancies. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2018 Apr. 59(2). 296-7. doi: 10.23736/S0021-9509.17.10232-6.

19. Dharmakidari S., Bhattacharya P., Chaturvedi S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017 Aug 19. 17(10). 77. doi: 10.1007/s11910-017-0786-2.

20. Deşer S.B., Demirag M.K., Kolbakir F. Does surgical technique influence the postoperative hemodynamic disturbances and neurological outcomes in carotid endarterectomy? *Acta Chir. Belg.* 2018. 27. 1-5. doi: 10.1080/00015458.2018.1459364.

21. Kinsara A.J. Ambulatory blood pressure monitoring in daily practice. *Indian Heart J.* 2017 Nov-Dec. 69(6). 788-9. doi: 10.1016/j.ihj.2017.09.223.

22. Melville S., Byrd J.B. Monitoring Blood Pressure Outside of the Doctor's Office. *JAMA.* 2018 Nov 6. 320(17). 1830. doi: 10.1001/jama.2018.11644.

23. Pankiv V. Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(8). 436-439. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1222>.

Отримано/Received 21.08.2023

Рецензовано/Revised 23.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.10.2023 ■

Information about authors

Oksana Didenko, MD, PhD, assistant of the department of propaedeutics of internal medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5690-5429>
Ihor Kobza, DSc, professor, head of the Department of Surgery 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8493-414X>
Roman Dutka, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2130-9811>
Iryna Dronyk, MD, PhD, Associate professor of the department of propaedeutics of internal medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-2274-4022>
Natalia Chmyr, MD, PhD, Assistant professor of internal medicine propaedeutics department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

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 funding organizations had no role in writing the article or in the decision to submit the report for publication. The study is a fragment of the research work of the Department of Surgery 2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Prognosis, diagnosis and treatment of hemodynamic disorders and infectious-inflammatory complications in surgery, cardiovascular surgery and transplantology" (state registration number 0115U000038, topic code IH.21.00.0001.15).

Authors' contribution. O.Z. Didenko — patient recruitment, creation of an electronic database of patients, processing of clinical data, analysis of the obtained data, writing the paper; I.I. Kobza — research concept and design, text editing; R.Ya. Dutka, I.S. Dronyk, N.V. Chmyr — patients recruitment, literature search and analysis.

Didenko O.Z., Kobza I.I., Dutka R.Ya., Dronyk I.S., Chmyr N.V.
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The course of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes after surgical treatment of carotid artery stenotic lesions

Abstract. Background. Arterial hypertension (AH) is the cause of 70–75 % of strokes. Atherosclerotic lesion of the carotid artery (CA) is a classic example of a vascular lesion in individuals with hypertension. The risk of stroke increases twice when hypertension and diabetes are combined. Carotid endarterectomy (CA), which has both a curative and preventive nature, is the main method of surgical treatment of CA stenoses. The purpose was to study the course of blood pressure in patients with type 2 diabetes and without it after CE. **Materials and methods.** 138 patients with arterial hypertension and CA stenosis were selected for the purpose of CE under local anesthesia. Patients were divided into two groups: 68 patients with type 2 diabetes (group I) and 70 patients without diabetes (group II). The median age of patients in group I was 64 [50–71] years, group II — 63.5 [47–68] years. Daily blood pressure monitoring (BPD) was performed 2 days before surgery (1 examination), 5–7 days after surgery (2 examinations) and 3–6 months after CE (3 examinations). The average indicators of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) per day, day, and night were evaluated; average pulse blood pressure (BP); variability of SBP and DBP per day, day, night. **Results.** Before the operation, group I, in contrast to group II, recorded significantly higher indicators: SATdb ($p = 0.02$), SATd

($p = 0.03$), SATn ($p = 0.01$), DBTn ($p < 0, 05$), PAT ($p = 0.03$), varDATdb ($p = 0.03$), varSATd ($p = 0.03$), varDATn ($p = 0.04$). During the second examination in group II, significantly more significant dynamics of DMAT indicators were noted: SATdb ($p = 0.002$), SATd ($p = 0.02$), DAPdb ($p = 0.002$), DAPd ($p = 0.01$), DAPn ($p = 0.03$), varSATn ($p < 0.04$), varDATn ($p < 0.05$), varSATdb ($p = 0.0002$), varDATdb ($p = 0.0001$). The dynamics of PAT and midnight SAT were insignificant. 3 months after KE, all mean values of SBP and DBP, as well as PAT, decreased significantly in patients of group II. The expressiveness of changes in SBP indicators during the day, day and night, as well as indicators of SBP variability in group II was more significant. During the third examination, the proportion of patients with a "dipper" circadian rhythm increased in the two groups ($p < 0.05$). In group II, the proportion of patients with an unfavorable type of daily profile "over-dipper" significantly decreased ($p < 0.001$), which did not occur in group I. **Conclusions.** Surgical treatment of carotid stenoses in patients with and without type 2 diabetes is associated with a decrease in blood pressure in the early postoperative period and is observed for several months after the operation.

Keywords: arterial hypertension; diabetes; carotid stenosis; carotid endarterectomy

UDC

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1327>

V.I. Kravchenko¹, K.Yu. Ivaskiva¹, I.M. Andrusyshyna², V.I. Pankiv³,
M.D. Khalangot¹, V.L. Orlenko¹, V.L. Vasiuk⁴

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² State Institution "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

⁴ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Assessment of serum calcium, magnesium and zinc levels in patients with type 2 diabetes mellitus in the Ukrainian population

Abstract. Background. The research deals with the provision of calcium, magnesium and zinc in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The purpose was to investigate the serum content of calcium, magnesium and zinc in patients with type 2 DM. **Materials and methods.** The open-label controlled study included 27 patients with T2DM. The control group consisted of 12 people without endocrine and somatic diseases. 70 % of patients had newly diagnosed DM; in others, the disease duration was up to 5 years. Most of the examined were of mature age, on average 61.83 ± 5.52 years for patients and 55.25 ± 5.52 years for controls. In the group with T2DM, women accounted for 62.96 %, among controls — 63.64 %. Anthropometric measurements and glucose indicators were determined according to a standard procedure. Concentrations of calcium, magnesium, zinc in serum were evaluated by atomic optical emission spectrometry with inductively coupled plasma (PerkinElmer Optima 2100 DV ICP-OES, USA) according to the original procedure approved by the Kundiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine. **Results.** The level of fasting blood sugar ranged from 7.1 to 17.2 mmol/l and indicated the presence of T2DM, glycated hemoglobin was from 7.1 to 11.2 %. According to anthropometric data, the group of patients almost completely corresponded to the control group. Although a slight increase in body weight and waist circumference was registered already at the stage of initial diabetes, the level of triglycerides increased significantly, and the level of high-density lipoprotein decreased. A significant reduction in the levels of calcium and magnesium in the blood serum of patients with T2DM was found. The zinc content was at the level of the lower edge of the reference value in 44 % of patients, in the control group — only in 16.6 % of cases. There were no significant differences in this indicator in the observation groups. A high correlation was found between the studied parameters in the blood, as well as an inverse correlation between the fasting glucose level and the content of calcium and magnesium. **Conclusions.** A significant decrease in the level of calcium and magnesium in the blood of Ukrainian patients with type 2 diabetes mellitus was found. There is a high correlation between serum calcium, magnesium and zinc levels in patients with T2DM. Significant risks of diabetes were revealed when the serum concentration of calcium and magnesium decreased.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; fasting blood glucose; calcium, magnesium; zinc; correlation analysis

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a highly prevalent, costly, chronic disease that poses a serious threat to both domestic and global health [1]. The International Diabetes Federation reports that 10 % of adults (aged 20–79 years) have type 2 DM worldwide [2]. Type 2 DM is currently one of the

leading causes of death in the USA with a crude death rate of 26.7 per 100,000 people [3]. A common and potentially preventable disease, type 2 DM imposes substantial health and economic burdens in the USA, where the medical costs and lost work wages of people diagnosed with the disease total an estimated \$327 billion annually [4].

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

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

Для кореспонденції: Віктор Кравченко, відділ епідеміології ендокринних захворювань, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: endocrinolog@ukr.net; тел. +380978990111

For correspondence: Victor Kravchenko, Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: endocrinolog@ukr.net; tel. +380978990111.

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

The most prevalent complications of type 2 DM include microvascular events, including neuropathy, nephropathy, and retinopathy, or macrovascular events such as atherosclerosis, aneurysm, embolism, peripheral vascular diseases, cerebrovascular disease, or coronary artery disease [5]. Half of people diagnosed with type 2 DM present microvascular complications, and 27 % have macrovascular complications [6]. Chronic kidney disease is one the most common and devastating complications of DM, with 20–40 % of all persons diagnosed with type 2 DM developing kidney disease. Diabetic foot is another well-known complication of uncontrolled diabetes affecting 4–10 % of people diagnosed with type 2 DM. Other complications include diabetic retinopathy, cataracts, erectile dysfunction, and non-alcoholic fatty liver disease [7].

Trace elements refer to any chemical element indispensable for various vital activities of our body. These microelements are required in small amounts by the body, but their absence can lead to significant negative impacts on the health and survival of organisms. There are some indications that the pathoglycemia and the occurrence of DM are related to alterations in serum trace elements [8]. Patients with DM are generally diagnosed with abnormal levels of serum trace elements, including magnesium, calcium, zinc, selenium, and others. In most cases, these microelements are pathologically lost or reduced *in vivo* [9].

The maintenance of optimal micronutrient levels is essential for glucose homeostasis. Remodeling the function of pancreatic islets and restoring the glucose homeostasis denote an ultimate cure for DM, but it remains a great challenge due to mutations in the glucose metabolism profile. Microelements supplementation, especially using their nanoparticle form, is showing unique therapeutic vision in DM [10].

Calcium (Ca^{2+}) is a highly versatile intracellular signal capable of regulating different cellular processes. The role of intracellular calcium as a mediator of insulin action was originally proposed [11]. Changes in concentration of free Ca^{2+} in different compartments (cytosol, endoplasmic reticulum, mitochondria, Golgi, nucleus, secretory vesicles, endo-/lysosomes) are crucial for the control of many cellular responses. The optimal concentration of cytosolic Ca^{2+} appears to be within the range 140–350 nM. When Ca^{2+} concentrations are too low or too high, the ability of pancreatic islets and insulin target cells to respond appropriately to physiological stimuli is significantly diminished leading to a break on glycemic homeostasis [12].

Magnesium (Mg) is one of the most abundant ions in the human body and is essential for many physiological processes. For example, Mg is a cofactor of hundreds of enzymes involved in cellular bioenergetics, protein metabolism, and cell signaling pathways. Thus, Mg deficiency in the development and persistence of type 2 DM. Although Mg deficiency has been widely studied in type 2 DM, the molecular clinical and molecular mechanisms are poorly reviewed [13].

DM has been linked to disruptions of zinc homeostasis. Zinc is an essential trace metal that regulates many enzymatic functions and cellular processes in the human body, including apoptosis, oxidative homeostasis, immune function, biological control of metabolism as well as signal transduc-

tion [14]. Zinc supplementation has been reported to exhibit beneficial effects in enhanced glycemic control in diabetic animals and humans. Furthermore, this metal can also improve the conditions associated with diabetic complications such as nephropathy and cardiomyopathy [15].

The study of these elements in patients with type 2 DM provides an opportunity to improve their treatment.

This research purposed to investigate the serum content of calcium, magnesium and zinc in patients with type 2 DM.

Materials and methods

An open-label randomized controlled trial was conducted to evaluate the serum content of calcium, magnesium and zinc in 27 patients with type 2 DM aged 18–79 years. The control group included 12 persons without endocrine and somatic diseases. Written informed consent was taken from all patients to participate in this study. We included studies of adult humans with type 2 DM. We excluded studies of patients with type 1 DM, impaired glucose tolerance, cardiovascular complications.

The study protocol was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the local Ethical Committee from the SI “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine”. Informed consent was obtained from all participants.

Data on age (year), duration of DM (months), treatment of DM, anthropometrics (body weight, height), and clinical and analytical data were recorded. Body weight and height were determined using certified electronic scales (KERN 440-4, Kern & Sohn, Germany) and a portable stadiometer. Weight was measured to the nearest 0.1 kg, height to the nearest 0.1 cm. Body mass index (BMI) was calculated as $\text{BMI (kg/m}^2) = (\text{weight in kg}) / (\text{height in meters})$. Waist circumference (WC) was measured using a flexible centimeter tape with a measurement accuracy of 0.5 cm at the level of the maximum waist size in a standing position.

Fasting blood samples were collected to measure glucose, insulin, calcium, magnesium, zinc serum, total cholesterol, triglyceride, and glycated hemoglobin (HbA1c). Serum calcium, magnesium and zinc levels were analyzed by atomic optical emission spectrometry by inductively coupled plasma (PerkinElmer Optima 2100 DV ICP-OES, USA) according to the original procedure approved by the Kundiiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine. Multi-element standard solution (Merck, Germany, catalog number 111355.0100) containing 23 elements was used to build a calibration curve for Ca, Mg and Zn in the ICP-OES analysis. Reference ranges for magnesium, calcium, zinc were considered respectively as 17–28, 90–112, 0.6–1.2 mg/L [16].

Statistical data processing was performed in accordance with the requirements of evidence-based medicine and biostatistics, using the approaches of modern non-infectious epidemiology [17]. The statistical package used the software package SPSS 16.0 and MedStat. Student and Mann-Whitney criteria were used for odd comparisons.

The experimental data were given as mean \pm SE, median, and quartiles due to their non-normality of distribution of experimental variables. The correlations between experimen-

Table 1. Results of studies of parameters of diabetes and calcium, magnesium, zinc in patients with type 2 DM and in controls

Parameter	Type 2 DM (n = 27)	Control group (n = 12)	P (type 2 DM vs controls)
Women, %	37.04	36.36	1
Age, years	61.83 ± 1.93	55.25 ± 5.52	0.16
FPG, mmol/l	10.160 ± 0.528	5.320 ± 0.136	< 0.001
HbA1c, %	7.7 (6.8–9.2)	–	–
Height, cm	166.140 ± 1.785	166.100 ± 2.278	0.991
BW, kg	93.15 (83.25–107.78)	79.5 (75.5–97.25)	0.052
BMI, kg/m ²	35.33 ± 1.33	31.07 ± 2.24	0.105
WC, cm	113.38 ± 2.89	100.2 ± 5.4	0.028
SBP, mm Hg	142.89 ± 3.75	129.3 ± 7.8	0.087
DBP, mm Hg	81.0 (79.0–90.0)	80.0 (74.5–92.5)	0.681
HDL-C, mmol/l	1.12 ± 0.07	1.73 ± 0.18	0.02
TGL, mmol/l	2.160 ± 0.393	0.820 ± 0.145	0.015
Calcium, mg/l	76.1 (71.3–82.7)	89.25 (85.73–94.05)	< 0.001
Magnesium, mg/l	16.56 ± 0.22	20.12 ± 1.25	< 0.001
Zinc, mg/l	0.72 (0.62–1.04)	0.94 (0.76–1.18)	0.117

Notes: normally distributed characteristics are expressed as mean and standard deviation (SD) values. Non-normally distributed characteristics are expressed as medians (QI-QIII). Means are compared by the Student's t test and medians are compared by the Mann-Whitney U test nominal data are compared by the Chi-square test. FPG — fasting plasma glucose; HbA1c — glycated hemoglobin; BW — body weight; BMI — body mass index; WC — waist circumference; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HDL-C — high-density lipid cholesterol; TGL — triglycerides.

tal variables were evaluated using Pearson's rank correlation coefficients. Spearman was implemented for non-parametric variables.

Results

Most of the examined patients (70.3 %) were newly diagnosed with DM. The rest of the patients had a disease duration of no more than 5 years. The level of fasting blood glucose of the patients ranged from 7.1 to 17.2 mmol/l and indicated the presence of DM. HbA1c level in patients ranged from 7.1 to 11.2 %. According to age data, the majority of patients were in the age category of 50 years and older. Clinical picture fully corresponded to type 2 DM.

According to anthropometric data, the group of patients almost completely corresponded to the control group. Although a slight increase in body weight and waist circumference was registered already at the stage of initial DM, the level of triglycerides increased significantly and the level of high-density lipoproteins decreased (Table 1). There was also a tendency to increase systolic blood pressure.

The study of elements in patients showed that the content of calcium was in the range of 67.5–92.4 mg/l, the median was 76.1 mg/l. The first and third quartiles of the results are shown in Table 1. When compared with the control group, the serum level of total calcium was by 8.4 % lower compared to control patients ($p < 0.011$).

Magnesium interacts with calcium in many of its effects. In patients with DM, serum magnesium levels were also reduced by almost 8 %. Important meaning in the development of DM is given to zinc. In our studies, an abnormal distribution of the results of serum zinc content in patients with type 2 DM and the control group was observed. There-

fore, we calculated the reliability for the abnormal series. Despite the visible distinction in medians, the difference was not significant. Analysis of individual results showed that the minimum value of zinc in patients was 0.518, while the maximum was 1.86 mg/l. Accordingly, healthy people have 0.676 and 1.405 mg/l.

It is worth noting that in patients with type 2 DM 44 % of samples had a value of about 0.6 mg/l, that is a lower reference index for zinc. Only 16.6 % of such samples were in control. It is possible that the level of reliability will change when the sample of studies and controls is increased.

Considering presence of changes in some parameters in patients with type 2 DM compared to controls, as well as a significant decrease in the serum level of total calcium and magnesium we conducted a correlation analysis between the determined indicators. We will not dwell in detail on all the obtained results. We will only give reliable correlations concerning blood elements and indicators. A positive and reliable correlation was established between the serum content of calcium and magnesium, and high-density lipides.

Table 2. Risks of type 2 DM depending on the serum level of essential elements (calcium, magnesium, zinc)

Indicators	OR	95% CI		p
Ca, mg/l	0.883	0.798	0.977	0.016
Mg, mg/l	0.543	0.343	0.859	0.009
Zn, mg/l	0.267	0.027	2.624	0.258
SBP, mm Hg	1.036	0.994	1.079	0.095
DBP, mm Hg	1.018	0.951	1.091	0.603

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval; $p < 0.05$ — significance level.

A negative correlation was observed with the age of the subjects and fasting plasma glucose (FPG). Accordingly, magnesium showed a positive correlation with calcium and high-density lipides and a negative correlation with fasting blood glucose. The high negative correlation of zinc with the age of patients and systolic blood pressure is noteworthy. A high correlation between the concentration of calcium and magnesium in relation to FPG (mmol/l) indicates the important role of these elements in the pathogenesis of DM. To verify this position, we calculated the risk factors for these elements, as well as for one of the most important complications of type 2 diabetes, increased systolic and diastolic blood pressure (Table 2).

The obtained results indicate an increase in the risk of DM with a decrease in the concentration of calcium and magnesium in blood serum. Regarding zinc, as well as systolic and diastolic blood pressure, we did not observe any significant changes. The insufficiently large sample did not allow us to calculate the risks for other indicators, which will be done in further studies.

Discussion

The study of macro- and microelements attracts the attention of specialists due to the fact that they are a constituent part of biological tissues and their exclusive regulatory participation in many processes and reactions in the body. In particular, calcium and magnesium are a component of bones, and due to their ionic form, they regulate the flow of ions and substances into various cells of the body.

Magnesium and zinc are cofactors of more than 300 enzymes and are part of them. An important aspect of the action of minerals is their influence on the immune system [18]. The study of indicators of the immune system in diabetes and minerals will help to approach their use more rationally [19].

Considerable attention is paid to these elements in the study of the DM pathogenesis [20]. Taking into account the obtained results and the value of these elements, it is necessary to the appointment of these elements in the DM management. However, ambiguous results are often obtained, which may be due to an insufficient assessment of the level of elements in the body of patients and the state of the disease [21].

In this regard, regional studies of elemental support, specific analysis, as well as objective assessment of the stage of the disease and the presence of its complications are necessary. Patients with the initial stage of the disease and in the absence of serious complications took part in our study. A decrease in the level of calcium and magnesium in the serum of patients with type 2 DM was established, which makes it possible to consider the need for the use of appropriate drugs and further study of their effect on the course of the disease.

Conclusions

A significant decrease in the level of calcium and magnesium in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus in Ukraine was found.

There is a high correlation between calcium, magnesium and zinc levels in the blood of patients with type 2 DM. Significant risks of diabetes were revealed when the serum concentration of calcium and magnesium is decreased.

References

- Hassan S., Gujral U.P., Quarells R.C., Rhodes E.C., Shah M.K. et al. Disparities in diabetes prevalence and management by race and ethnicity in the USA: defining a path forward. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jul. 11(7). 509-524. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00129-8.
- Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K. 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.
- Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021. 50(3). 337-355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
- Wang L., Li X., Wang Z., Bancks M.P., Carnethon M.R. et al. Trends in Prevalence of Diabetes and Control of Risk Factors in Diabetes Among US Adults, 1999–2018. *JAMA.* 2021 Jun 25. 326(8). 1-13. doi: 10.1001/jama.2021.9883.
- Zwane J., Modjadji P., Madiba S., Moropeng L., Mokgalaboni K. et al. Self-Management of Diabetes and Associated Factors among Patients Seeking Chronic Care in Tshwane, South Africa: A Facility-Based Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023 May 19. 20(10). 5887. doi: 10.3390/ijerph20105887.
- An J., Nichols G.A., Qian L., Munis M.A., Harrison T.N. et al. Prevalence and incidence of microvascular and macrovascular complications over 15 years among patients with incident type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2021 Jan. 9(1). e001847. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001847.
- Arnold S.V., Khunti K., Tang F., Chen H., Cid-Ruzafa J. et al. Incidence rates and predictors of microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: Results from the longitudinal global discover study. *Am. Heart J.* 2022 Jan. 243. 232-239. doi: 10.1016/j.ahj.2021.10.181.
- Ruan S., Guo X., Ren Y., Cao G., Xing H., Zhang X. Nanomedicines based on trace elements for intervention of diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.* 2023 Oct 9. 168. 115684. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115684.
- Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. *Afr. Health Sci.* 2020 Mar. 20(1). 287-293. doi: 10.4314/ahs.v20i1.34.
- Eshak E.S., Iso H., Maruyama K., Muraki I., Tamakoshi A. Associations between dietary intakes of iron, copper and zinc with risk of type 2 diabetes mellitus: a large population-based prospective cohort study. *Clin. Nutr.* 2018 Apr. 37(2). 667-674. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.010.
- Carvalho D.S., de Almeida A.A., Borges A.F., Vannucci Campos D. Treatments for diabetes mellitus type 2: new perspectives regarding the possible role of calcium and cAMP interaction. *Eur. J. Pharmacol.* 2018 Jul 5. 830. 9-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.04.002.
- Zhu J., Xun P., Bae J.C., Kim J.H., Kim D.J. et al. Circulating calcium levels and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2019 Aug 28. 122(4). 376-387. doi: 10.1017/S0007114519001430.
- Gommers L.M.M., Hoenderop J.G.J., Bindels R.J.M., de Baaij J.H.F. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes.* 2016. 65. 3-13. doi: 10.2337/db15-1028.
- Tang K.S. The current and future perspectives of zinc oxide nanoparticles in the treatment of diabetes mellitus. *Life Sci.* 2019 Dec 15. 239. 117011. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117011.

15. Prasad A.S., Bao B. *Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. Antioxidants (Basel)*. 2019. 8(6). 164. doi: 10.3390/antiox8060164.
16. Laur N., Kinscherf R., Pomytkin K., Kaiser L., Knes O., Deigner H.P. *ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. PLoS One*. 2020 May 20. 15(5). e0233357. doi: 10.1371/journal.pone.0233357.
17. 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.
18. Kravchenko V., Zakharchenko T. *Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023 Aug 30. 14. 1225494. doi: 10.3389/fendo.2023.1225494.
19. Daryabor G., Atashzar M.R., Kabelitz D., Meri S., Kalantar K. *The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. Front. Immunol.* 2020 Jul 22. 11. 1582. doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.
20. Yi B., Huang G., Zhou Z. *Different role of zinc transporter 8 between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus. J. Diabetes Investig.* 2016 Jul. 7(4). 459-65. doi: 10.1111/jdi.12441.
21. Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S. *Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. Scientific World Journal.* 2014. 2014. 461591. doi: 10.1155/2014/461591.

Received 03.08.2023

Revised 01.11.2023

Accepted 09.11.2023 ■

Information about authors

Viktor Kravchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinolog@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0002-9770-4113>

Katerina Ivaskiva, Senior Researcher of the Scientific Advisory Department of Outpatient Preventive Care for Patients with Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-1680-4663>

Irina Andrusyshyna, MD, PhD, Senior Researcher, Head of The Testing Center, Kundiiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-5827-3384>

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

Mykola Khalangot, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-4632-5447>

Valeria Orlenko, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Outpatient Preventive Care for Patients with Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Valentyna Vasiuk, DSc, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-2037-2162>

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

Authors' contribution. V.I. Kravchenko, M.D. Khalangot, V.I. Pankiv, V.L. Vasiuk — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, article writing; K.Yu. Ivaskiva, I.M. Andrusyshyna, V.L. Orlenko — research design, data analysis and interpretation, critical review of the article, final approval of the article, data collection.

Кравченко В.І.¹, Іваськівка К.Ю.¹, Андрусишина І.М.², Паньків В.І.³, Халангот М.Д.¹, Орленко В.Л.¹, Васюк В.Л.⁴

¹ Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ, Україна

² Інститут медицини праці ім. І.Ю. Кундієва НАМН України, м. Київ, Україна

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

⁴ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Оцінка рівня кальцію, магнію та цинку в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу в українській популяції

Резюме. Актуальність. Дослідження присвячене вивченню вмісту кальцію, магнію і цинку в осіб із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Мета:** встановити рівень кальцію, магнію та цинку в сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу. **Матеріал та методи.** Відкрите контрольоване дослідження включало 27 пацієнтів із ЦД2. Контрольну групу становили 12 осіб без ендокринних та соматичних захворювань. У 70 % хворих діабет виявлено вперше, у інших тривалість захворювання була до п'яти років. Середній вік обстежених становив 61,83 ± 5,52 року для пацієнтів з ЦД2 та 55,25 ± 5,52 року для контрольної групи. У групі ЦД2 жінок було 62,96 %, у контрольній — 63,64 %. Антропометричні вимірювання та визначення показників глюкози проводили за стандартною методикою. Концентрації кальцію, магнію, цинку в сироватці крові оцінювали за допомогою атомно-оптичної емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою (модель PerkinElmer Optima 2100 DV ICP-OES, США) згідно з оригінальною методикою, затвердженою Інститутом медицини праці ім. І.Ю. Кундієва НАМН України. **Результати.** Рівень цукру натще в сироватці крові пацієнтів перебував в межах від 7,1 до 17,2 ммоль/л і вказував на наявність ЦД2, уміст глікованого гемоглобіну

становив від 7,1 до 11,2 %. За антропометричними даними група хворих повністю відповідала групі контролю. Хоча вже на стадії початкового діабету було зареєстровано незначне збільшення маси тіла та окружності талії, рівень тригліцеридів вірогідно виріс, а вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності зменшився. Установлено вірогідне зниження рівня кальцію та магнію в сироватці крові хворих на ЦД2. Уміст цинку в крові перебував на рівні нижньої межі референтного значення в 44 % пацієнтів та лише в 16,6 % осіб у контрольній групі. Вірогідних відмінностей за цим показником у групах спостереження не було. Виявлено високий кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками в крові, а також зворотний зв'язок між рівнем глюкози натще та вмістом кальцію і магнію. **Висновки.** Виявлено вірогідне зниження рівня кальцію та магнію в крові хворих на цукровий діабет 2-го типу в українській популяції. Існує висока кореляція між рівнями кальцію, магнію та цинку в крові осіб із ЦД 2-го типу. Значний ризик розвитку діабету відзначався при зниженні концентрації кальцію та магнію в сироватці крові.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; рівень глюкози в крові натще; кальцій, магній; цинк; кореляційний аналіз

УДК 616.37–002.2:616441–008.64–06]:547.96:543.54

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1328>Раца В.В.¹, Федів О.І.¹, Сидорчук Л.П.¹, Россоха З.І.²,
Сидорчук О.І.³, Степан В.Т.⁴, Буздуган І.О.¹¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна⁴ Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

Аналіз поліморфізму та експресії гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом

Резюме. Актуальність. Натепер не з'ясовані конкретна роль і місце генетичних факторів у розвитку хронічного панкреатиту та гіпотиреозу, які визначають активність глутатіонового антиоксидантного захисту, взаємопов'язані зі змінами метаболізму жирів та вуглеводів, а також впливають на транспорт та сигнальні шляхи ключових поживних речовин для роботи імунної, ендокринної і нервової систем. **Мета:** вивчити поліморфізм та експресію гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Етап скринінгу пройшли 49 пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпотиреозом та 30 практично здорових осіб. Поліморфізм гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції. **Результати.** Проведене дослідження показало, що із 98 виділених алелей у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпотиреозом та 60 алелей групи контролю домінував G-алель гена SEPP1 (rs7579, 25191G/A) над A-алелем: у хворих — на 34,7 % ($\chi^2 = 23,59$; $p < 0,001$), у групі практично здорових — на 53,34 % ($\chi^2 = 34,13$; $p < 0,001$). При цьому відносна частота окремих генотипів, а також дикого і мутаційного алелей між дослідною і контрольною групами вірогідно не відрізнялась. A-алель гена SEPP1 (rs7579) незначно підвищує ризик появи хронічного панкреатиту в обстеженій популяції, однак невірогідно [RR = 1,43; RR 95% CI: 0,91–2,26; OR = 1,65; OR 95% CI: 0,88–3,08; $p = 0,115$]. **Висновки.** Мутація гена SEPP1 (rs7579, 25191G/A) у хворих на хронічний панкреатит, мешканців Північної Буковини, у гомозиготному стані трапляється з частотою 10,2 % за відсутності такої у практично здорових осіб. В обох групах домінує G-алель над A-алелем: у хворих — на 34,7 % ($\chi^2 = 23,59$; $p < 0,001$), у контролі — на 53,34 % ($\chi^2 = 34,13$; $p < 0,001$). Поліморфізм гена SEPP1 (rs7579, 25191G/A) не визначає ризик появи хронічного панкреатиту у популяції. Однак A-алель підвищує ймовірність гіпотиреозу у хворих на хронічний панкреатит удвічі [OR = 2,0; OR 95% CI: 1,09–3,66; $p = 0,023$], за найнижчих шансів на його появу у власників G-алеля [OR = 0,50; OR 95% CI: 0,27–0,91; $p = 0,023$]. Картографування локусів кількісних ознак експресії eQTL по обидва боки від сайту початку транскрипції гена SEPP1 (rs7579) засвідчує 152 статистично значимі цис-варіанти асоціації rs7579 гена SEPP1 (SELENOP) із експресією 20 генів у 35 різних органах і тканинах та 22 фенотипові ознаки.

Ключові слова: хронічний панкреатит; гіпотиреоз; поліморфізм гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579); експресія гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579)

Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) — це прогресуюче запальне захворювання, яке призводить до необоротного руйнування екзокринної та ендокринної паренхіми підшлункової залози, викликане атрофією та заміщенням фіброзною тканиною [1]. Кількість хворих на ХП за

останні два десятиліття зростає удвічі, що супроводжується високим рівнем інвалідизації і летальності (близько 15 %), переважно через онкопатологію [2]. Сучасні дослідження в галузі внутрішніх хвороб акцентують увагу на взаємодії гормонів щитоподібної залози з функцією органів шлунково-кишкового тракту [3, 4].

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

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

Для кореспонденції: Раца Вероніка Володимирівна, асистент кафедри внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: veronikaratsa@gmail.com; тел. +380 (50) 788 07 26

For correspondence: Ratsa Veronika, assistant professor of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: veronikaratsa@gmail.com; tel. +380 (50) 788 07 26

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

Виникнення ХП та гіпотиреозу, їхній перебіг чи поява ускладнень значною мірою детермінуються стилем життя, стресом, генетичними, екологічними та іншими чинниками ризику [5, 6]. Низка генетичних чинників уже увійшла у світові рекомендації, засновані на принципах доказової медицини, з діагностики та лікування ХП і гіпотиреозу [7, 8].

Досі невідомо, яку конкретну роль генетичні чинники відіграють у розвитку цих захворювань [9, 10]. Генетичні чинники визначають активність глутатіонового антиоксидантного захисту, взаємопов'язані зі змінами метаболізму жирів та вуглеводів, а також впливають на транспорт та сигнальні шляхи ключових поживних речовин (цинк, селен, йод тощо) для роботи імунної, ендокринної і нервової систем [11, 12].

Серед них особливо важливим є селен, що інтегрується у формі амінокислоти селеноцистеїну в 25 різних селенопротеїнів, які відповідають за захист від активних форм кисню (АФК), включаючи окисно-відновні функції та подолання окисного стресу [13, 14]. Згідно з науковими даними, зростання рівня селену призводить до підвищення біосинтезу селенопротеїну і, як наслідок, пригнічує синтез С-реактивного білка, тим самим послаблюючи запальний процес [15, 16].

Селенопротеїн Р (SEPP1) виконує функцію транспортного білка селену і містить приблизно половину загального селену в плазмі крові [17, 18]. Т. Bosschaerts et al. встановили, що експресія селенопротеїну може бути пов'язана з резистентністю до хіміотерапії шляхом запобігання індукції АФК у ракових клітинах підшлункової залози людини [19]. Також експресія SEPP1 змінюється при наявності різних патологічних станів, а відсутність патології сприяє найвищому рівню експресії SEPP1 [20]. Тому вивчення поліморфізму гена *SEPP1* є дуже актуальним та набуває вагомого значення для сучасної медичної науки.

Мета дослідження: вивчити поліморфізм та експресію гена селенопротеїну Р *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП, поєднаний із гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Під час дослідження нами обстежено 79 осіб. Пацієнтів поділили на 3 групи. До першої групи увійшло 24 хворі на ХП, до другої — 25 пацієнтів з ХП у поєднанні з гіпотиреозом, до третьої — 30 практично здорових осіб. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькій обласній клінічній лікарні та в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі.

Діагноз ХП встановлений згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 року, діагноз гіпотиреозу — відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 507 від 28.12.2002 року.

Забір крові для дослідження здійснювався вранці натще, після 12-годинного голодування в стерильний вакуумний контейнер, стабілізований К2-EDTA. Поліморфізм гена визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Екстракцію ДНК проводили з ядер лімфоци-

тів цільної венозної крові за допомогою набору для виділення Quick-DNA Mini Prep Plus Kit від Zymo Research (США) відповідно до стандартного протоколу Biological Fluids & Cells. Для ампліфікації фрагментів ДНК гена *SEPP1* 25191G/A (rs7579) використовували якісну ПЛР у реальному часі (qRT-PCR), застосовуючи специфічні праймери від Metabion (Баварія, Німеччина), а генотипування було виконане з використанням DreamTaq Green PCR Master Mix від Thermo Scientific (США) на термоциклері FlexCycler BU від Analytik Jena (Німеччина) [21].

Дослідження відбувалося згідно з нормами Європейської конвенції з прав людини та біомедицини, принципами GCP, GLP, EUC № 609 та іншими законами ЄС і міжнародним законодавством з біоетики. Кожен учасник підписав інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою StatSoft Statistica v.7.0 (StatSoft Inc., США). Для порівняння різниці між групами ми використали t-критерій Стьюдента, ANOVA, χ^2 -тест Пірсона та U-критерій Вілкоксона — Манна — Уїтні. Для оцінки ризику патології був використаний логістичний регресійний аналіз, що дозволив розрахувати відносний ризик (RelR), співвідношення ризику (RR) та співвідношення шансів (OR) з урахуванням 95% довірчого інтервалу [95% CI]. Відмінності вважалися статистично значущими при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Розподіл поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП наведено в табл. 1. Із 98 виділених алелей у пацієнтів із ХП та 60 алелей групи контролю домінував G-алель гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) над A-алелем: у хворих — на 34,7 % ($\chi^2 = 23,59$; $p < 0,001$), у групі практично здорових — на 53,34 % ($\chi^2 = 34,13$; $p < 0,001$). При цьому відносна частота окремих генотипів, а також дикого і мутаційного алелей між дослідною і контрольною групами вірогідно не відрізнялась. A-алель гена *SEPP1* (rs7579) незначно підвищує ризик появи ХП в обстеженій популяції, однак невірогідно [RR = 1,43; RR 95% CI: 0,91–2,26; OR = 1,65; OR 95% CI: 0,88–3,08; $p = 0,115$].

Розподіл поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП із урахуванням наявності гіпотиреозу наведено в табл. 2. Серед обстежених без гіпотиреозу переважали пацієнти із клінічно легшим перебігом основної недуги за кількістю скарг та лабораторно-діагностичними показниками. Окрім того, серед хворих тільки на ХП не спостерігали таких із мутаційним AA-генотипом, на відміну від коморбідного перебігу ХП, що зумовило вірогідність алельного розподілу: у пацієнтів із ХП та гіпотиреозом A-алель відзначали на 15 % частіше, а G-алель рідше, ніж за ізольованого перебігу ХП ($\chi^2 = 5,13$; $p = 0,023$).

Зазначений розподіл генотипів та алелей гена *SEPP1* (rs7579) зумовив збільшення ризику гіпотиреозу у хворих на ХП — носіїв A-алеля удвічі [OR = 2,0; OR 95% CI: 1,09–3,66; $p = 0,023$] за найнижчих шансів на його появу у власників G-алеля [OR = 0,50; $p = 0,023$] (табл. 3).

Таблиця 1. Розподіл алелей та генотипів 25191G/A (rs7579) поліморфізму гена селенопротеїну P1 (SEPP1) у хворих на хронічний панкреатит

Поліморфні варіанти гена SEPP1		Дослідна група, n = 49	Контроль, n = 30	OR [95% CI]	χ^2 ; p
SEPP1 (A>G), n (%)	AA	5 (10,20)	0	–	–
	AG	22 (44,90)	14 (46,67)	0,93 [0,37–2,32]	$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05
	GG	22 (44,90)	16 (53,33)	0,71 [0,29–1,77]	$\chi^2 < 1,0$; p > 0,05
χ^2 ; p		$\chi^2 = 0,28$; p = 0,597		–	–
SEPP1 (A>G), n (%)	A-алель	32 (32,65)	14 (23,33)	1,59 [0,77–3,31]	$\chi^2 = 1,57$; p = 0,210
	G-алель	66 (67,35)	46 (76,67)	0,63 [0,30–1,30]	
χ^2 ; p		$\chi^2 = 1,15$; p = 0,283			

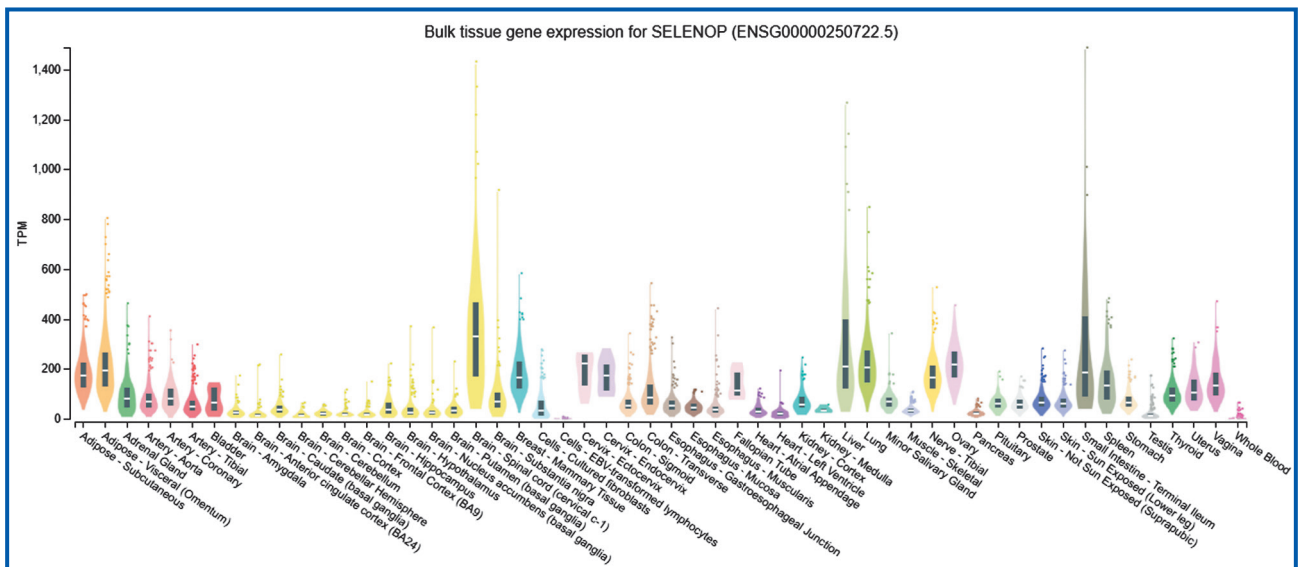
Примітки: OR — відношення шансів; 95% CI — довірчий інтервал відношення шансів; n — абсолютна кількість.

Таблиця 2. Розподіл алелей та генотипів 25191G/A (rs7579) поліморфізму гена селенопротеїну P1 (SEPP1) між групами хворих

Поліморфні варіанти гена SEPP1		Хворі на хронічний панкреатит, n = 24	Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз, n = 25	χ^2	P
SEPP1 (A>G), n (%)	AA	0	5 (20,0)	–	0,028
	AG	12 (50,0)	10 (40,0)	0,49	0,484
	GG	12 (50,0)	10 (40,0)	0,49	0,484
χ^2 ; p		$\chi^2 = 0,94$; p = 0,332			–
SEPP1 (A>G), n (%)	A-алель	12 (25,0)	20 (40,0)	5,13	0,023
	G-алель	36 (75,0)	30 (60,0)		

Таблиця 3. Поліморфні варіанти гена селенопротеїну P1 (rs7579) як предиктори появи гіпотиреозу у хворих на хронічний панкреатит

Потенційний предиктор	Показники				
	RR	RR 95% CI	OR	OR 95% CI	P
AA-генотип	6,72	0,89–50,61	8,94	1,01–79,46	0,028
AG-генотип	0,80	0,43–1,49	0,67	0,21–2,07	> 0,05
GG-генотип	0,80	0,43–1,49	0,67	0,21–2,07	> 0,05
A-алель	1,60	1,06–2,42	2,0	1,09–3,66	0,023
G-алель	0,80	0,66–0,97	0,50	0,27–0,91	


Рисунок 1. Експресія гена SEPP1 (rs7579) в органах і тканинах

Таблиця 4. Кількісні ознаки тканинспецифічної експресії eQTL і генетичної регуляції для поліморфізму гена SEPP1 (rs7579)

Ген, експресія якого змінюється	Ефективний алель взаємодії HGVS Genomic	Тканина, орган	Сила ефекту β	SE	P
CCDC152	T	Гомілкова артерія	0,6078	0,0445	1,9513E-36
	T	Аорта	0,5536	0,0524	1,5535E-22
	T	Щитоподібна залоза	0,3317	0,0440	2,3343E-13
	T	Підшлункова залоза	0,4688	0,0630	1,5472E-12
	T	Коронарні артерії	0,5698	0,0819	6,8956E-11
	T	Цільна кров	0,2303	0,0435	1,6417E-7
	T	Головний мозок (мозочок)	0,3638	0,0886	6,2823E-5
	C	Неактивовані CD4+ Т-клітини крові	0,8851	0,1015	2,850e-18
	T	Активовані CD8+ Т-клітини крові	0,4147	0,0527	3,220e-14
	-	CD14+ моноцити крові	0,7706	0,0952	5,610e-16
GHR	T	Слизова стравоходу	0,2025	0,0381	1,6899E-7
	T	Гомілкова артерія	0,1519	0,0338	8,4975E-6
	T	Щитоподібна залоза	0,1242	0,0322	0,0001
SELENOP	T	Щитоподібна залоза	-0,1349	0,0262	3,9283E-7
	T	Підшлункова залоза	-0,1385	0,0348	9,2383E-5
	T	Шкіра, що не освітлюється сонцем (надлобкова)	-0,1095	0,0264	3,9228E-5
	T	Тканина молочних залоз	-0,1312	0,0348	0,0002
	T	Легені	-0,1183	0,0323	0,0003
	T	Шкіра, що освітлюється сонцем (на ногах)	-0,0931	0,0263	0,0004
	T	Простата	-0,1400	0,0389	3,550e-4
OXCT1	T	Скелетні м'язи	-0,1501	0,0353	2,3741E-5
CTD-2325A15.5	T	Гомілковий нерв	-0,1806	0,0485	0,0002
	T	Шкіра, що освітлюється сонцем (на ногах)	-0,1633	0,0454	0,0004
NIM1K	T	Шкіра, що освітлюється сонцем (на ногах)	-0,1867	0,0529	0,0005

Примітка: SE — standard error (стандартна похибка).

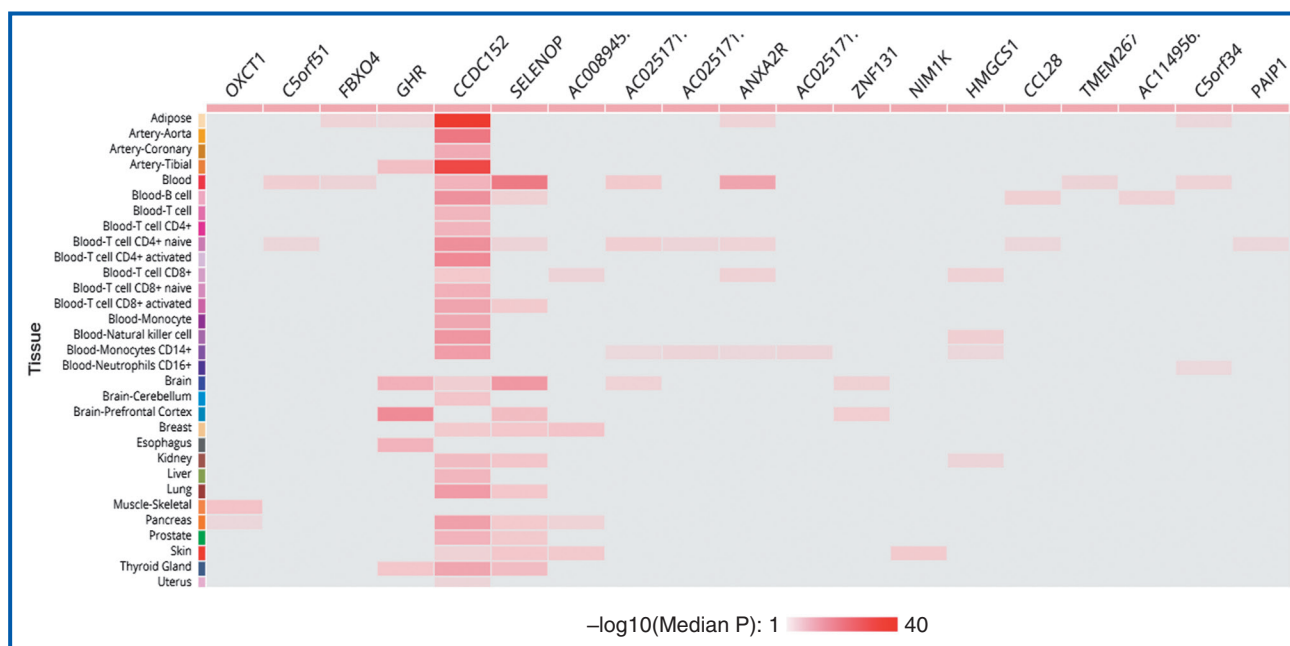


Рисунок 2. Теплова карта візуалізації залежних ознак на рівні органа/тканини/клітин (горизонтальний рядок) і молекулярних (генетичних) eQTL ознак (вертикальний стовпчик) для rs7579 гена SEPP1 (ділянка ± 10 M) chr5:42800808 (hg19). Насиченість кольору лунки — середнє P-значення eQTL

Пошук локусів кількісних ознак експресії (expression quantitative trait loci, eQTL) для однонуклеотидного поліморфізму (SNP) гена *SEPP1* (rs7579) з урахуванням відкритої бази даних QTLbase засвідчив, що транскрипційна активність гена *SEPP1* (rs7579) спостерігається в багатьох тканинах та органах, найсильніше в печінці, головному мозку і тонкому відділі кишечника (особливо в ілеумі), дещо слабше — у молочних залозах, селезінці, легенях (рис. 1).

Важливим вважали вивчення впливу rs7579 поліморфізму гена *SEPP1* на функціональну активність клітин та експресію інших генів (метилування ДНК, експресію мікроРНК, модифікацію гістонів тощо) зі встановленням локусів кількісних ознак експресії (eQTL), зв'язку транскрипційної активності гена та генотипу у локусі. Аналіз eQTL засвідчує, що саме варіанти SNP зумовлюють близько 90 % модифікацій експресії генів [GeneCard].

Картографування eQTL дозволило перевірити цис-діючий варіант eQTL (cis-QTL) розміром ± 10 М з обох боків від сайту транскрипції для SNP гена *SEPP1* (rs7579) і його ефективний алель впливу на експресію генів. Встановлено статистично значимі асоціації rs7579 гена *SEPP1* (SELENOP) із експресією 20 генів у різних органах і тканинах, найбільш впливові з яких наведено в табл. 4.

Загалом тканиноспецифічну eQTL експресію rs7579 гена *SEPP1* (ділянка ± 10 М) chr5:42800808 (hg19) виявили у 35 тканинах, із 22 фенотиповими ознаками, 152 асоціаціями, з яких 152 цис-варіанти, 0 транс-варіантів (рис. 2). Ефективний Т-алель rs7579 гена *SEPP1* (HGVS Genomic gDNA g. 42800808C>T, що відповідає HGVS cDNA-кодуючому А-алелю с.*14G>А) асоціюється з підвищеною експресією гена *CCDC152* в аорті, гомілковій і коронарних артеріях ($\beta = 0,55-0,61$, $p < 0,001$), щитоподібній і підшлунковій залозах ($\beta = 0,33-0,47$, $p < 0,001$), активованих CD8+ Т-клітинах і CD14+ моноцитах крові ($\beta = 0,41-0,77$, $p < 0,001$). Окрім того, зростає транскрипційна активність гена *GHR* у слизовій стравороду, гомілковій артерії та щитоподібній залозі ($\beta = 0,12-0,20$, $p \leq 0,0001$). Натомість Т-алель rs7579 викликає транскрипційну репресію гена *SELENOP* у всіх досліджуваних органах і тканинах/клітинах: щитоподібній, підшлунковій і молочних залозах, простаті, шкірі та легенях ($\beta = -0,14-/-0,09$, $p \leq 0,0004$), знижує експресію генів *CTD-2325A15.5* і *NIM1K* у шкірі і гомілковому нерві ($\beta = -0,19-/-0,16$, $p \leq 0,0005$) та гена *ОХСТ1* у скелетних м'язах ($\beta = -0,15$, $p = 2,3741E-5$).

Обговорення

Під час нашого наукового дослідження вперше в Україні було здійснено вивчення поліморфізму та експресії гена селенопротеїну Р *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП, поєднаний із гіпотиреозом, у мешканців Північної Буковини.

У деяких роботах повідомляють про те, що поліморфізм rs7579 розташований у нетрансльованому регіоні (3'UTR) гена *SEPP1* і потенційно може впливати на включення селеноцистеїну під час синтезу білка [22].

З іншого боку, rs7579 у 3'UTR мРНК може вплинути на функції мікроРНК через вторинну структуру 3'UTR і термодинамічні характеристики сайту гібридизації [23].

Цей однонуклеотидний поліморфізм (SNP) rs7579 також може дерегулювати експресію цільового гена *SEPP1* шляхом зміни здатності зв'язування мікроРНК (міРНК). Виникає питання, яким чином цей SNP гена *SEPP1* може асоціюватися з перебігом ХП та при поєднанні із гіпотиреозом. Не до кінця вивченим є формування метаболічних порушень у хворих на ХП із урахуванням статі та мутації гена *SEPP1* (rs7579). Окрім того, потребують систематизації і деталізації окремі ланки патогенезу ХП залежно від супутніх чинників ризику, ферментативної активності підшлункової залози та гормональних змін щитоподібної залози у контексті патогенетично обґрунтованого персоналізованого лікування і вторинної профілактики ХП, зокрема при поєднанні з гіпотиреозом. Досі не досліджено зв'язок гена *SEPP1* (rs7579) із клінічно-лабораторними та ферментативно-гормональними параметрами за ХП.

Тому перспективним науковим напрямком є встановлення асоціації гена селенопротеїну Р *SEPP1* (rs7579) із клінічними та метаболічно-гормональними параметрами у хворих на ХП та за поєднання з гіпотиреозом.

Висновки

Мутація гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) у хворих на ХП мешканців Північної Буковини у гомозиготному стані трапляється з частотою 10,2 % за відсутності такої у практично здорових. В обох групах домінує G-алель над А-алелем: у хворих — на 34,7 %, у контролі — на 53,34 % ($p < 0,001$). Алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і відповідає такому для європеїдних популяцій.

Поліморфізм гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) не визначає ризик появи ХП у популяції. Однак А-алель підвищує ймовірність гіпотиреозу у хворих на ХП у 2 рази ($p = 0,023$), за найнижчих шансів на його появу у власників G-алеля ($p = 0,023$).

Картографування локусів кількісних ознак експресії eQTL по обидва боки від сайту початку транскрипції гена *SEPP1* (rs7579) засвідчує 152 статистично значимі цис-варіанти асоціацій rs7579 гена *SEPP1* (SELENOP) із експресією 20 генів у 35 різних органах і тканинах та 22 фенотипові ознаки: зростає експресія гена *CCDC152* в аорті, гомілковій і коронарних артеріях, щитоподібній і підшлунковій залозах ($\beta = 0,33-0,61$, $p < 0,001$), а також активованих CD8+ Т-клітинах і CD14+ моноцитах крові ($\beta = 0,41-0,77$, $p < 0,001$); гена *GHR* — у слизовій стравороду, гомілковій артерії та щитоподібній залозі ($\beta = 0,12-0,20$, $p \leq 0,0001$). Натомість ефективний алель rs7579 викликає транскрипційну репресію гена *SELENOP* у всіх досліджуваних органах і тканинах/клітинах: щитоподібній, підшлунковій і молочних залозах, простаті, шкірі та легенях ($\beta = -0,14-/-0,09$, $p \leq 0,0004$), знижує експресію генів *CTD-2325A15.5* і *NIM1K* у шкірі і гомілковому нерві ($\beta = -0,19-/-0,16$, $p \leq 0,0005$) та гена *ОХСТ1* у скелетних м'язах ($\beta = -0,15$, $p = 2,3741E-5$).

Подяки. Автори висловлюють подяку Кобасі Ігорю Михайловичу, доктору хімічних наук, професору, завідувачу кафедри хімічного аналізу, експертизи та безпеки харчової продукції Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, за допомогу та консультацію під час виконання наукового дослідження.

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

Інформація про фінансування. Наукові дослідження є частиною науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету № 0117U0023553 «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування». Джерела фінансової підтримки відсутні.

Внесок авторів. Раца В.В. — концепція та дизайн; збір даних, аналіз та інтерпретація даних, підготовка статті до друку, перегляд та остаточне затвердження статті; Федів О.І. — концепція та дизайн; критичний перегляд і остаточне затвердження статті; Сидорчук Л.П. — концепція та дизайн; аналіз та інтерпретація даних, критичний перегляд і остаточне затвердження статті; Россоха З.І. — проведення генетичного лабораторного аналізу, критичне доопрацювання статті, остаточне затвердження статті; Сидорчук О.І., Степан В.Т. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, рецензування/доопрацювання, остаточне затвердження статті; Буздуган І.О. — збір даних, критичне доопрацювання статті, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Szatmary P., Grammatikopoulos T., Cai W., Huang W., Mukherjee R., Halloran C., Beyer G., Sutton R. *Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Drugs.* 2022 Aug. 82(12). 1251-1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074322; PMID: PMC9454414.
2. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M., Haas S. et al. UEG Working Group. *United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU).* *United European Gastroenterol. J.* 2017. 5(2). 153-199. doi: 10.1177/2050640616684695.
3. Kyriacou A., McLaughlin J., Syed A.A. *Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review.* *Eur. J. Intern. Med.* 2015 Oct. 26(8). 563-71. doi: 10.1016/j.ejim.2015.07.017. Epub 2015 Aug 8. PMID: 26260744.
4. Xu Y.W., Li R., Xu S.C. *Hypothyroidism with elevated pancreatic amylase and lipase without clinical symptoms: A case report.* *World J. Clin. Cases.* 2020 Aug 6. 8(15). 3299-3304. doi: 10.12998/wjcc.v8.i15.3299. PMID: 32874985; PMID: PMC7441259.
5. Khomenko L., Dvoishkina Y. *Influence of thyroid hormones on motor-secretory function in patients with GERD and concomitant hypothyroidism.* *Terapevtyka.* 2021. 2(2). 56-60. https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-2.56.
6. Shimizu K., Ito T., Irisawa A., Ohtsuka T., Ohara H., Kanano A., Kida M., et al. *Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021.* *J. Gastroenterol.* 2022 Oct. 57(10). 709-

724. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994093; PMID: PMC9522716.

7. Pankiv I. *The impact of vitamin D status and supplementation on thyroid autoimmunity.* *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2020. 16(8). 681-685. https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222889.

8. Masamune A., Kikuta K., Kume K., Hamada S., Tsuji I., Takeyama Y., Shimosegawa T., Okazaki K.; Japan Pancreas Society. *Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019.* *J. Gastroenterol.* 2020 Nov. 55(11). 1062-1071. doi: 10.1007/s00535-020-01704-9. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676800.

9. Ivashchuk S.I., Sydoruk L.P. *The parameters of liver functional state as a risk factor of edematous pancreatitis development providing of genetic determination of IL-4 production.* *Wiad Lek.* 2019. 72(4). 639-644. PMID: 31055548.

10. Midha S., Sreenivas V., Kabra M., Chattopadhyay T.K., Joshi Y.K., Garg P.K. *Genetically Determined Chronic Pancreatitis but not Alcoholic Pancreatitis Is a Strong Risk Factor for Pancreatic Cancer.* *Pancreas.* 2016 Nov. 45(10). 1478-1484. doi: 10.1097/MPA.0000000000000684. PMID: 27518468.

11. Kandikattu H.K., Venkateshaiah S.U., Mishra A. *Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer.* *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020. 20(8). 1182-1210. doi: 10.2174/1871530320666200423095700. PMID: 32324526; PMID: PMC7577953.

12. Jia Y., Nima C., Yang L., Wang L., Wei B., Li Y., Li H. et al. *Selenium and Zinc Intakes of Staple Grains and Their Correlation with Urine Selenium and Zinc in the Tibetan Rural Residents along the Yarlung Zangbo River.* *Nutrients.* 2023 Apr 21. 15(8). 2010. doi: 10.3390/nu15082010. PMID: 37111228; PMID: PMC10143032.

13. Tangjaidee P., Swedlund P., Xiang J., Yin H., Quek S.Y. *Selenium-enriched plant foods: Selenium accumulation, speciation, and health functionality.* *Front. Nutr.* 2023 Feb 6. 9. 962312. doi: 10.3389/nu.2022.962312. PMID: 36815133; PMID: PMC9939470.

14. Cooper M.L., Adami H.O., Grönberg H., Wiklund F., Green F.R., Rayman M.P. *Interaction between single nucleotide polymorphisms in selenoprotein P and mitochondrial superoxide dismutase determines prostate cancer risk.* *Cancer Res.* 2008 Dec 15. 68(24). 10171-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1827. PMID: 19074884; PMID: PMC2800981.

15. Steinbrecher A., Méplán C., Hesketh J., Schomburg L., Endermann T., Jansen E., Akesson B., et al. *Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of European men.* *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010 Nov. 19(11). 2958-68. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0364. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20852007.

16. Pankiv V. *Problem of Combined Selenium and Iodine Deficiency in the Development of Thyroid Pathology.* *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2014. 5(61). 75-80. https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.61.2014.76859.

17. Kravchenko V.I., Grossman A.B., Rakov O.V., Kovzun O.I., Pankiv V.I., Simurov O.V. *Selenium supply and thyroid condition in Graves' disease in the region of iodine deficiency.* *Problems of Endocrine Pathology.* 2021. 75(1). 26-33. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.1.04.

18. Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Atkins J.F., Gesteland R.F., Burk R.F. *Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse.* *J. Biol. Chem.* 2003 Apr 18. 278(16). 13640-6. doi: 10.1074/jbc.M300755200. Epub 2003 Feb 6. PMID: 12574155.

19. Bosschaerts T., Guillems M., Noel W., Hérin M., Burk R.F., Hill K.E., Brys L., et al. Alternatively activated myeloid cells limit pathogenicity associated with African trypanosomiasis through the IL-10 inducible gene selenoprotein P. *J. Immunol.* 2008 May 1. 180(9). 6168–75. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6168. PMID: 18424738.

20. Brown K.M., Arthur J.R. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001 Apr. 4(2B). 593–9. doi: 10.1079/phn2001143. PMID: 11683552.

21. Xiong Y.M., Mo X.Y., Zou X.Z., Song R.X., Sun W.Y., Lu W., Chen Q., Yu Y.X., Zang W.J. Association study between polymorphisms in selenoprotein genes and susceptibility to Kashin-Beck disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun. 18(6). 817–24. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.004. Epub 2010 Feb 21. PMID: 20178852.

22. Amini G., Salehi R., Moshtaghi A.A., Kazemi M., Behjati M., Khosravi S. Evaluation of SEPP1 and Selenoprotein S Gene Polymorphisms (rs7579 and rs34713741) in Relation to Colorectal Cancer Susceptibility in Subset of Iranian Population: A Case-control Study. *Adv. Biomed. Res.* 2019. 8. 47. doi: 10.4103/abr.abr_249_18.

23. Simonian M., Mosallayi M., Miraghajani M., Feizi A., Khosravi S., Salehi A.R., Mortazavi D., et al. Single nucleotide polymorphism rs696 in miR449a binding site of NFKBIA gene is correlated with risk of colorectal cancer. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018. 11(1). 48–53. PMID: 29564065; PMCID: PMC5849118.

Отримано/Received 02.08.2023

Рецензовано/Revised 04.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.10.2023 ■

Information about authors

Ratsa Veronika, assistant professor of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: veronikaratsa@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6025-7428>
Oleksandr Fediv, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-0108-2565>
Larisa Sydoruk, doctor of medical sciences, professor, head of the department of family medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9279-9531>
Zoya Rossokha, Director of the State Institution "Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
Oleg Sydoruk, candidate of medical sciences, PhD, associate professor of the oncology department of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6209-1353>
Vasyl Stepan, associate professor of the department of physical rehabilitation, occupational therapy and pre-medical care of Yu. Fedkovych National University of Chernivtsi, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5733-9871>

Inna Buzdugan, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-4599-2360>

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. Scientific studies are part of the research project of the Department of Internal Medicine of the Bukovinian State Medical University No. 0117U0023553 "Molecular-genetic and clinical-pathogenetic features of the combined pathology of internal organs, the role of infectious and metabolic factors in its development, differentiated approaches to treatment". There are no sources of financial support.

Author's contribution. V. Ratsa — conception and design; acquisition of data, analysis and interpretation of the data, drafting of the article, revising & final approval of the article; O.I. Fediv — conception and design; critical revision of the article, final approval of the article; L. Sydoruk — conception and design; analysis and interpretation of the data, critical revision of the article, final approval of the article; Z. Rossokha — genetics' laboratory analysis performing, critical revision of the article, final approval of the article; O. Sydoruk, V. Stepan — acquisition of data, analysis and interpretation of the data, reviewing/revising, final approval of the article; I. Buzdugan — drafting of the article, critical revision of the article, final approval of the article.

V.V. Ratsa¹, O.I. Fediv¹, L.P. Sydoruk¹, Z.I. Rossokha², O.I. Sydoruk³, V.T. Stepan⁴, I.O. Buzdugan¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² State Institution "Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Analysis of the selenoprotein P (rs7579) gene polymorphism and expression in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism

Abstract. Background. The specific role and place of genetic factors in the development of chronic pancreatitis and hypothyroidism, which determine the activity of glutathione antioxidant protection, have not been clarified. They are interconnected with changes in the fat and carbohydrate metabolism, and also affect the transport and signaling pathways of key nutrients for the work of the immune, endocrine and nervous systems. The purpose of the study is to investigate the selenoprotein P (SEPP1) (rs7579) gene polymorphism and expression in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. **Materials and methods.** Forty-nine patients with chronic pancreatitis and hypothyroidism and 30 practically healthy individuals passed the screening stage. The SEPP1 (rs7579) gene polymorphism was determined by the polymerase chain reaction. **Results.** The study showed that out of 98 isolated alleles in patients with chronic pancreatitis and hypothyroidism and 60 alleles of the control group, the G allele of the SEPP1 gene (rs7579, 25191G/A) dominated over the A allele: in the examined patients — by 34.7 % ($\chi^2 = 23.59$; $p < 0.001$), in the practically healthy group — by 53.34 % ($\chi^2 = 34.13$; $p < 0.001$). At the same time, the relative frequency of individual genotypes, as well as wild-type and mutant alleles, probably did not differ between the experimental and control groups. The A allele of the SEPP1 gene (rs7579) slightly increases the risk of chronic pancrea-

titis in the studied population, but non-significantly [risk ratio (RR) = 1.43; RR 95% CI (confidence interval): 0.91–2.26; odds ratio (OR) = 1.65; OR 95% CI: 0.88–3.08; $p = 0.115$]. **Conclusions.** In patients with chronic pancreatitis who are residents of Northern Bukovina, mutation of the SEPP1 gene (rs7579, 25191G/A) in the homozygous state occurs with a frequency of 10.2 %, while it is absent in practically healthy people. In both groups, the G allele dominates over the A allele: in the examined patients — by 34.7 % ($\chi^2 = 23.59$; $p < 0.001$), in controls — by 53.34 % ($\chi^2 = 34.13$; $p < 0.001$). SEPP1 gene polymorphism (rs7579, 25191G/A) does not determine the risk of chronic pancreatitis in the population. However, the A allele increases the risk of hypothyroidism in chronic pancreatitis patients twice [OR = 2.0; OR 95% CI: 1.09–3.66; $p = 0.023$], with the lowest chances of its appearance in carriers of the G allele [OR = 0.50; OR 95% CI: 0.27–0.91; $p = 0.023$]. Mapping of the expression quantitative trait loci on both sides of the SEPP1 gene (rs7579) transcription start site evidenced 152 statistically significant cis-variants of rs7579 of the SEPP1 gene (SELENOP) associations with the expression of 20 genes in 35 different organs and tissues and 22 phenotypic traits.

Keywords: chronic pancreatitis; hypothyroidism; selenoprotein P (rs7579) gene polymorphism; selenoprotein P (rs7579) gene expression

УДК 616.28-008.1:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1329>Шидловська Т.А.¹, Навальківська Н.Я.¹, Костіцька І.О.²¹ Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ, Україна² Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Порушення слухової функції в осіб з цукровим діабетом 2-го типу залежно від рівня периферичного мієлінового білка 22

Резюме. Актуальність. Одним із пріоритетних завдань сучасної медицини є рання діагностика та лікування мікро- та макроваскулярних ускладнень цукрового діабету (ЦД), які обумовлюють зниження якості життя осіб працездатного віку та зростання летальності. Варіабельність показників вуглеводного обміну, метаболічна дисфункція є провідними факторами розвитку і прогресування інвалідизуючих ускладнень ЦД 2-го типу із втратою слуху внаслідок дегенеративних змін нервових волокон. Важливим аспектом діагностично-лікувальних алгоритмів сенсоневральних розладів слуху у пацієнтів з ЦД 2-го типу є раннє виявлення демієлінізуючих процесів для запобігання ушкодженню невральних структур. **Мета дослідження:** визначити співвідношення між рівнем периферичного мієлінового білка і станом слухового аналізатора за даними інструментальних методів обстеження у хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні із порушеннями слуху. **Матеріали та методи.** Обстежено 30 хворих на ЦД 2-го типу (чоловіків 15, жінок 15, віком $56,28 \pm 4,54$ року) у поєднанні із сенсоневральними порушеннями слухової функції I–II ступеня; 15 осіб з ознаками сенсоневральної приглухуватості (СНП) (чоловіків 8, жінок 7, віком $59,33 \pm 2,65$ року) без ЦД та 15 осіб контрольної групи. У процесі обстеження досліджувані пацієнти з ЦД 2-го типу та СНП залежно від тяжкості перебігу основного захворювання були розподілені на групи: перша група ($n = 15$) із поодинокими мікроваскулярними ускладненнями ЦД 2-го типу або без них; друга група ($n = 15$) з нейро-, нефро- і ретинопатією. Усім пацієнтам проведено комплекс лабораторних обстежень із визначенням вмісту периферичного мієлінового білка 22 (ПМБ 22) сироватки крові та клініко-інструментальну діагностику слухової функції. Отримані дані піддавали статистичній обробці та виявляли кореляційну залежність. **Результати.** При аналізі результатів виявлено, що у хворих з ЦД 2-го типу та СНП (перша та друга групи) відзначалося вірогідне підвищення рівня ПМБ 22 порівняно як з контролем, так і з групою порівняння, причому більш значне в групі осіб із мікроангіопатіями. Виявлено кореляційні зв'язки між найбільш інформативними показниками, що відображали стан різних структур слухового аналізатора, та вмістом ПМБ 22 у сироватці крові. **Висновки.** Встановлене значуще підвищення вмісту ПМБ 22 та посилення проявів СНП в осіб із ЦД 2-го типу у поєднанні із мікроангіопатіями, що свідчить про демієлінізуючі процеси невральних структур слухового аналізатора.

Ключові слова: сенсоневральні порушення слуху; цукровий діабет 2-го типу; периферичний мієліновий білок 22

Вступ

Поряд із наслідками військових травм, пандеміями одним із найчастіших діагнозів, з яким мають справу лікарі різних спеціальностей у сучасних умовах, є цукровий діабет (ЦД) та його ускладнення. За останні десятиліття продемонстровано значне зростання поширеності ЦД практично в усіх регіонах світу [1].

Збільшення кількості людей з ЦД змінює профіль захворювання в багатьох популяціях, зокрема, через більшу частоту специфічних для ЦД ускладнень, як-от нейро-, нефро-, ретинопатія і захворювання периферичних артерій [2].

За результатами низки популяційних, обсерваційних досліджень, діабетичну полінейропатію (ДПН) виявля-

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

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

Для кореспонденції: Шидловська Тетяна Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка лабораторії голосу і слуху, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», вул. Зоологічна, 3, м. Київ, 03057, Україна; e-mail: lorprof3@ukr.net, тел. +380 (50) 583 60 95

For correspondence: Tetiana Shydlovskaya, MD, PhD, professor, Head of the Voice and Hearing Department, SI "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Zoologichna st., 3, Kyiv, 03057, Ukraine; e-mail: lorprof3@ukr.net, tel. +380 (50) 583 60 95

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

ють у 50 % хворих на ЦД, а під час дебюту ЦД 2-го типу її діагностують у 20 % пацієнтів, що в 11 разів частіше, ніж в осіб без порушень вуглеводного обміну [3, 4].

Незалежним чинником розвитку і прогресування мікровазкулярних ускладнень є незадовільна компенсація вуглеводного обміну, тривалість й тип ЦД [5, 6], коморбідність перебігу захворювань, які сприяють руйнуванню мієлінової оболонки нейронів.

З'ясовано, що специфічним маркером ступеня ураження нервових закінчень є периферичний мієліновий білок 22 (ПМБ 22, peripheral myelin protein 22, PMP 22) — ключовий компонент мієлінової оболонки, що синтезується шваннівськими клітинами і забезпечує міжклітинні контакти та потенціє фактор росту нервів та їх мієлінізацію [7, 8]. На сьогодні підтверджена діагностична значущість зростання вмісту ПМБ 22 у сироватці крові як характерного лабораторного показника ступеня демієлінізації периферичних нервів, що свідчить про прогресування ускладнень з боку нервової системи [9, 10].

Дослідниками доведено, що в осіб з ЦД спостерігаються розлади центральних відділів слухового аналізатора [11, 12]. Ці порушення є специфічним пошкодженням нервової тканини головного мозку та ураженням периферичних нервів, які виникають навіть незалежно від проявів ДПН [13, 14]. Без сумніву, одним із найважливіших завдань медичної спільноти слід вважати вчасну діагностику, профілактику порушень слухової функції в осіб з ЦД 2-го типу [15, 16].

Унаслідок пошкодження мієлінової оболонки у слухових шляхах слухового аналізатора спостерігається порушення нейрональних клітин та розлади проведення сигналу на ретрокохлеарній ділянці [17, 18]. Окрім цього, концентрація ПМБ 22 у сироватці крові відображає ступінь ураження мієлінової оболонки нейронів, тому може бути використана як ранній маркер ушкодження невральних структур у хворих на ЦД 2-го типу, зокрема сенсоневральної приглухуватості (СНП) [19]. Тому основним завданням дослідження слід вважати встановлення патогенетичних зв'язків між ступенем ураження мієліну за вмістом ПМБ 22 у сироватці крові та станом слухового аналізатора.

З огляду на вищезазначене **метою нашої роботи** стало визначення співвідношення між рівнем ПМБ 22 і станом слухового аналізатора за даними інструментальних методів обстеження у хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні із порушеннями слуху.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 30 осіб із ЦД 2-го типу, 15 пацієнтів групи порівняння, у яких згідно з міжнародною класифікацією та даними суб'єктивної аудіометрії підтверджено сенсоневральні порушення слухової функції I–II ступеня. Дослідження проводилося відповідно до основних принципів Гельсінської декларації, після підписання інформованої згоди пацієнти проходили комплексне клінічне й інструментальне обстеження.

Аудіометричне обстеження здійснювалось у звукоізольованій камері, з рівнем шумового фону не вище

ніж 30 дБ, за допомогою клінічних аудіометрів AD 229E та AC 40 фірми Interacoustics (Данія). У звичайному (конвенціональному) діапазоні частот (0,125–8 кГц) визначали пороги слуху на тони по кістковій та повітряній звукопровідності. Також всім досліджуваним особам проводилась мовна аудіометрія (50% розбірливість тесту числівників за Є.М. Харшаком та 100% розбірливість мовного тесту Г.І. Гринберга, Л.Р. Зиндера). Проводились камертональні проби Бінга і Федерічі, а також досліджувались диференціальні пороги сили звуку по інтенсивності за допомогою методу Люшера в ділянці 0,5, 2 та 4 кГц.

Проводилась реєстрація отоакустичної емісії (ОАЕ) на частоті продуктів спотворення (ДРОАЕ) за допомогою приладу Eclipse фірми Interacoustics (Данія) з використанням спеціального зонда.

Реєстрацію коротко- та довголатентних слухових викликаних потенціалів здійснювали за допомогою аналізуючої системи EP 25 та комп'ютеризованого комплексу Eclipse фірми Interacoustics (Данія), у звукоізольованій екранованій камері в напівсидячому зафіксованому положенні. Результати коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП) реєстрували у відповідь на клацання тривалістю 100 мкс з частотою слідування 21 в 1 с, інтенсивністю 80 дБ над суб'єктивним порогом чутливості. Аналізували 1024 усереднені викликані криві із застосуванням низькочастотного (200 Гц) і високочастотного (2000 Гц) фільтрів з епохою аналізу 10 мс. Отримані дані досліджень КСВП записували у вигляді хвилеподібних кривих. Під час аналізу та оцінки результатів КСВП ми брали до уваги показники латентних періодів піків (ЛПП) I, II, III, IV і V хвиль КСВП та амплітуди I, III та V піків, а також міжпікові інтервали I–III, III–V і I–V КСВП.

Реєстрація довголатентних слухових викликаних потенціалів (ДСВП) відбувалась у відповідь на тональні послідовності тривалістю 300 мс, інтенсивністю 40 дБ над суб'єктивним порогом чутливості з частотою заповнення 1 та 4 кГц (час зростання і спаду 20 мс). Частота слідування імпульсів становила 0,5 кГц, кількість вибірок — 32. Використовували час аналізу довжиною 750 мс при смузі пропускання фільтрів 2–20 Гц. При аналізі отриманих кривих брались до уваги латентні періоди піків хвиль P₁, N₁, P₂ і N₂ ДСВП.

Кількісне визначення ПМБ 22 сироватки крові людини проводили серологічним методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням за інструкцією набору реактивів Cloud-Clone Corp (США). Референтне значення ПМБ 22 — 0,05–0,32 нг/мл.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами математичної варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою ліцензованого програмного пакета IBM SPSS Statistics 26.0.0 (Subscription ID: 07553533) та Microsoft Excel (Microsoft Office 365 subscription ID: 1003BFFDA6372E60). Вірогідність змін і відмінностей між порівнюваними величинами оцінювали за критеріями t Стьюдента та Фішера. Відповідність результатів нормальному розподілу перевіряли за критерієм Шапіро — Уїлка. Для оцінки взаємозв'язків між досліджува-

ними показниками застосовували кореляційний аналіз шляхом визначення критерію Пірсона з їх рівнями значущості (r) та похибки (mg). Результати кореляційних залежностей відображали на графіку з наступною побудовою лінії апроксимації для результату.

Результати

На першому етапі наукового дослідження визначено рівень ПМБ 22 у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з порушеннями слухової функції з різним перебігом основного захворювання. Відповідно до тяжкості ЦД 2-го типу усіх пацієнтів було рандомізовано на дві групи по 15 осіб: до першої групи увійшли пацієнти із поодинокими мікровазкулярними ускладненнями ЦД 2-го типу або без них, до другої групи — особи із наявністю трьох ускладнень (нейро-, нефро- та ретинопатія). Як групу порівняння обстежено 15 хворих на СНП без ЦД. Контрольну групу становили 15 здорових нормально чуючих осіб без ЦД.

У всіх обстежених пацієнтів з ЦД 2-го типу за результатами суб'єктивної аудіометрії рееструвалися рецептивні порушення з низхідним типом аудіометричної кривої. Найбільше підвищення порогів відзначалося у ділянці високих частот 4–8 кГц. Так, на частоті 4 кГц показники порогів слуху становили $29,5 \pm 2,4$ дБ; на частоті 6 кГц — $37,1 \pm 2,9$ дБ; на частоті 8 кГц — $44,8 \pm 3,4$ дБ. Тривалість ЦД 2-го типу становила від 2 до 14 років, вміст глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) — $7,6 \pm 1,4$ %.

З'ясовано, що для осіб із ЦД 2-го типу та СНП (перша та друга групи дослідження) характерне вірогідне підвищення вмісту ПМБ 22 порівняно як із здоровими нормально чуючими особами без ЦД, так й з групою порівняння (пацієнти із СНП без ЦД). Причому у цьому показнику також спостерігалася вірогідна різниця між групами з ЦД 2-го типу, у другій групі зростання вмісту ПМБ 22 у сироватці крові було більш значним. У досліджуваних першої групи вміст ПМБ 22 перебував у межах від 2,3 до 9,8 нм/мл (середньостатистичне значення $7,2 \pm 0,5$ нг/мл), у другій групі концентрація ПМБ 22 — у межах від 8,5 до 37,2 нм/мл (середньостатистичне значення $24,5 \pm 1,8$ нг/мл). Це значно перевищувало нормативний рівень та вірогідно ($p < 0,01$) більше показників контрольної групи.

Підвищені рівні ПМБ 22 в осіб з ЦД 2-го типу свідчать про ураження невральних структур, процеси демієлінізації, які більш виражені при поєднанні мікровазку-

лярних ускладнень ЦД. Зауважимо, що серед хворих на СНП без ЦД тільки у двох було незначне підвищення рівня ПМБ 22 у сироватці крові, яке не перевищувало вірогідно контрольні значення ($p > 0,05$). Отже, процеси демієлінізації, ознакою наявності яких є підвищення ПМБ 22 у сироватці крові, мають певне значення у розвитку СНП в осіб із ЦД 2-го типу.

При аналізі розподілу пацієнтів за відхиленням від норми показників ПМБ 22 було виявлено, що у групі пацієнтів із СНП на фоні ЦД вірогідно частіше, ніж у групі порівняння, спостерігалася підвищення вмісту ПМБ 22 у сироватці крові. У групах хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні із СНП частіше діагностують підвищення рівня ПМБ 22, ніж у групі порівняння, особливо в другій групі із множинними хронічними ускладненнями ЦД. Зокрема, у пацієнтів з ЦД 2-го типу у другій групі дослідження вірогідно частіше виявляли відхилення від норми рівня ПМБ 22, ніж у досліджуваних осіб першої групи.

Отже, з'ясовано, що при ЦД 2-го типу відбуваються порушення рівня ПМБ 22 у сироватці крові, що свідчить про раціональність, доцільність визначення цього специфічного маркера ранньої діагностики ступеня демієлінізації нейронів.

Встановлено найбільш інформативні показники інструментальних досліджень, які свідчать про більш глибоке ураження різних структур слухового аналізатора в осіб з ЦД 2-го типу, особливо у поєднанні із мікроангіопатіями. Зокрема, до них належать: порогові слуху на тонах 4–8 кГц (доцільним є використання інтегрального показника середнього значення порогів на цих частотах), інтенсивність відповіді ОАЕ на частоті продуктів спотворення 4 кГц (якщо вона рееструється), ЛПП хвилі III КСВП та ЛПП компонента P₂ ДСВП. Саме ці показники були вірогідно змінені у пацієнтів з тяжчим перебігом ЦД 2-го типу порівняно з випадками більш легкого його перебігу.

Результати проведених досліджень дозволили виявити наступне. Між значеннями ПМБ 22 та найбільш інформативними показниками, що відображали стан різних відділів слухового аналізатора за даними інструментальних досліджень, нами виявлено певний взаємозв'язок, виражений тією чи іншою мірою (табл. 1).

Як видно з наведених у табл. 1 даних, спостерігається досить виражений прямий та зворотний кореляційний зв'язок між різними досліджуваними показниками.

Таблиця 1. Взаємозалежність суб'єктивних і об'єктивних результатів дослідження слухової функції та рівня ПМБ 22 у сироватці крові у хворих на ЦД 2-го типу (коефіцієнт кореляції Пірсона)

	Аудіограма 4 кГц	ОАЕ	ПМБ 22	КСВП	ДСВП
Аудіограма 4 кГц	1	-0,579**	0,487*	0,455*	0,429*
ОАЕ	-0,579**	1	-0,827**	-0,858**	-0,901**
ПМБ 22	0,487*	-0,827**	1	0,811**	0,837**
КСВП	0,455*	-0,858**	0,811**	1	0,801**
ДСВП	0,429*	-0,901**	0,837**	0,801**	1

Примітки: * — статистична значущість з ймовірністю 0,05 (двостороння); ** — статистична значущість з ймовірністю 0,01 (двостороння).

Проведений статистичний аналіз виявив прямий слабкий кореляційний зв'язок між даними порогів слуху, отриманих під час аудіометричного обстеження на частоті 4 кГц, та рівнем ПМБ 22 (рис. 1), що свідчить про ймовірну роль демієлінізуючих процесів у зниженні слухової функції.

Також нами було виявлено виражену зворотну кореляцію між рівнем ПМБ 22 та середньостатистичним значенням інтенсивності відповіді отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (DPOAE) (рис. 2), що свідчить про ймовірний вплив процесів демієлінізації на рецепторний апарат слухового аналізатора, передусім на стан зовнішніх волоскових клітин.

З використанням критерію Пірсона нами було вивчено взаємозв'язок між станом центральних відділів слухового аналізатора та рівнем ПМБ 22 у сироватці крові пацієнтів з ЦД 2-го типу.

При статистичному аналізі отриманих даних ми встановили сильну пряму кореляцію між даними ЛПП III хвили КСВП (рис. 3) та ЛПП компонента P₂ ДСВП і рівнем ПМБ 22 у сироватці крові (рис. 4). На підставі

отриманих даних можна дійти висновку про значний вплив процесу демієлінізації на стовбуромозкові та коркові структури слухового аналізатора при ЦД 2-го типу.

Обговорення

Результати досліджень щодо вмісту ПМБ 22 як раннього маркера прогнозування СНП в осіб із ЦД 2-го типу та без порушень вуглеводного обміну є неоднозначними.

У деяких роботах повідомляється про те, що ПМБ 22 вважають критерієм активності демієлінізуючого процесу периферичних нервів [8, 9]. Інші науковці доводять, що підвищення вмісту ПМБ 22 асоціюється із ураженням вегетативної та периферичної нервової системи у пацієнтів із тривалим перебігом ЦД 1-го і 2-го типів [10, 22].

Проведене нами дослідження узгоджується із результатами інших науковців. Значущість цього біомаркера потребує подальших проспективних досліджень в осіб із СНП без порушень вуглеводного обміну, предіабету

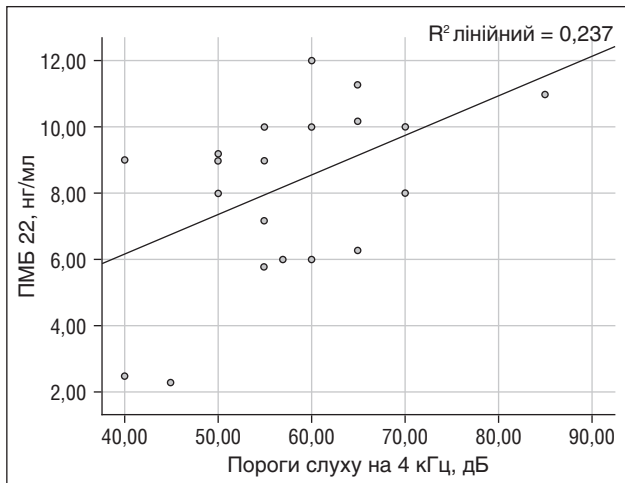


Рисунок 1. Графічне зображення кореляційного зв'язку між рівнями ПМБ 22 та показниками порогів слуху до тонів на частоті 4 кГц

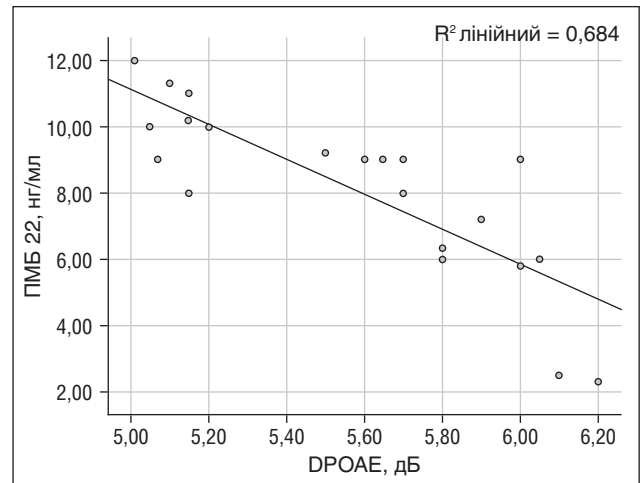


Рисунок 2. Графічне зображення кореляційного зв'язку між рівнями ПМБ 22 та DPOAE в осіб із ЦД 2-го типу

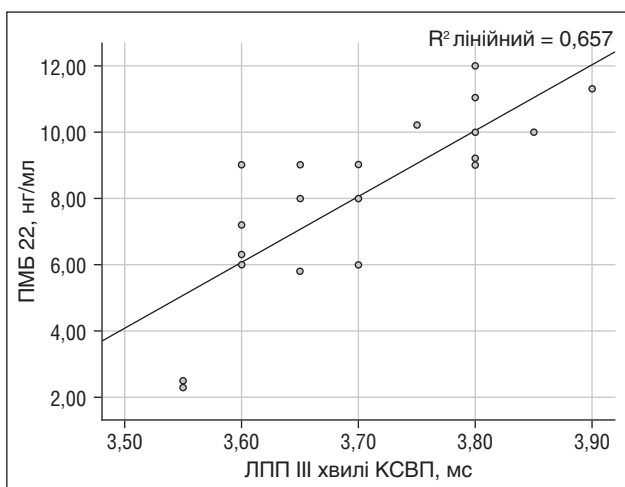


Рисунок 3. Графічне зображення кореляційного зв'язку між рівнями ПМБ 22 та даними ЛПП III хвили КСВП

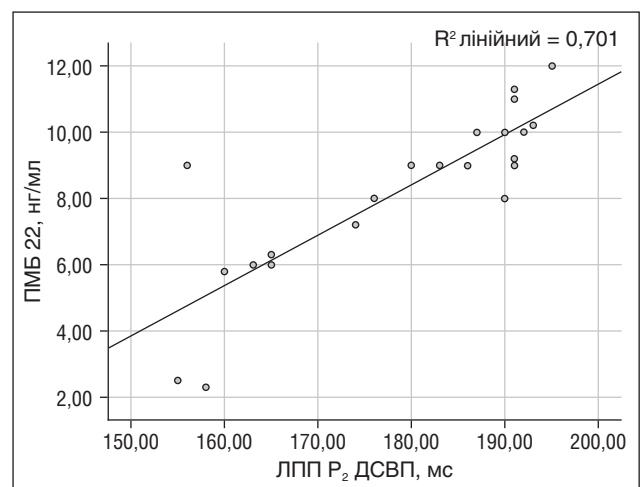


Рисунок 4. Графічне зображення кореляційного зв'язку між рівнями ПМБ 22 та даними ЛПП компонента P₂ ДСВП

та ЦД. У дослідженні встановлено вірогідне підвищення рівня ПМБ 22 у сироватці крові у пацієнтів з ЦД 2-го типу та СНП ($p < 0,01$) порівняно із контрольною групою осіб. Цей факт свідчить про процеси демієлінізації та ушкодження невральних структур.

Підвищені рівні ПМБ 22 в осіб з ЦД 2-го типу вказують на ураження невральних структур, процеси демієлінізації, які більш виражені при поєднанні мікроциркуляторних ускладнень ЦД [8, 20, 21]. Зауважимо, що серед хворих на СНП без ЦД тільки у двох було незначне підвищення рівня ПМБ 22 у сироватці крові, яке не перевищувало вірогідно контрольні значення ($p > 0,05$). Тому процеси демієлінізації, ознакою наявності яких є підвищення ПМБ 22 у сироватці крові, мають певне значення у розвитку СНП в осіб із ЦД 2-го типу [7, 23].

В обстежених нами хворих на ЦД 2-го типу та СНП доведено вірогідний кореляційний зв'язок між станом слухового аналізатора та вмістом ПМБ 22 у сироватці крові. При цьому спостерігається виражена пряма кореляція з показниками КСВП та ДСВП і виражена зворотна — з даними ОАЕ.

Таким чином, наше дослідження продемонструвало важливість визначення вмісту ПМБ 22 саме у пацієнтів із ЦД 2-го типу, що дасть змогу прогнозувати у таких осіб розвиток демієлінізуючих процесів різних структур слухового аналізатора.

Висновки

Встановлено значуще підвищення рівня ПМБ 22 у сироватці крові у пацієнтів з ЦД 2-го типу та СНП ($p < 0,01$) порівняно із контрольною групою осіб, що може свідчити про процеси демієлінізації та ушкодження невральних структур.

В обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу та СНП доведено значущий кореляційний зв'язок між станом слухового аналізатора та вмістом ПМБ 22 у сироватці крові, спостерігається виражена пряма кореляція з показниками КСВП та ДСВП і виражена зворотна — з даними ОАЕ.

Отримані результати свідчать про вагомий роль демієлінізуючих процесів у розвитку сенсоневральних порушень слуху в осіб із ЦД 2-го типу.

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

Інформація про фінансування. Робота є складовою частиною НДР ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», номер держреєстрації 0118U000194.

Інформація про внесок кожного автора. Шидловська Т.А. — концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз даних, редагування, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Навальківська Н.Я. — збір та обробка матеріалів, аналіз даних, підготовка літературних джерел, статистичний аналіз, написання статті; Костицька І.О. — збір та аналіз даних, клінічні аспекти ПМБ 22 в концепції процесів демієлінізації при ЦД, коректування тексту.

Список літератури

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., 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.
2. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. *Global trends in diabetes complications: a review of current evidence.* *Diabetologia.* 2019 Jan. 62(1). 3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171279.
3. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications.* *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14. 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
4. Ziegler D., Papanas N., Schnell O., Nguyen B.D.T., Nguyen K.T., Kulkantrakorn K., Deerochanawong C. *Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy.* *J. Diabetes Investig.* 2021 Apr. 12(4). 464-475. doi: 10.1111/jdi.13401. Epub 2020 Oct 11. PMID: 32918837; PMCID: PMC8015839.
5. Davis W.A., Davis T.M.E. *Temporal trends in chronic complications of diabetes by sex in community-based people with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study.* *Cardiovasc. Diabetol.* 2023 Sep 16. 22(1). 253. doi: 10.1186/s12933-023-01980-8. PMID: 37716976; PMCID: PMC10505315.
6. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., et al., on behalf of the American Diabetes Association. *4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023.* *Diabetes Care.* 2023. 46 (Suppl. 1). S49-S67. doi: 10.2337/dc23-S004. Erratum in: *Diabetes Care.* 2023. 46(9). 1718-1720.
7. Shydlovska T.A., Shydlovska T.V., Navalkivska N.Y. *The condition of brainstem part of the auditory analyzer in diabetes mellitus type 2 patients with hearing impairment.* *Fiziol. Zh.* 2021. 67(6). 68-73. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.06.068>.
8. Bakaliuk T.G., Makarchuk N.R., Stelmakh H.O., Martynuk L.P., Strashko Y.Y., Levytska L.V. *Quality of life in patients with diabetic polyneuropathy with increased physical activity.* *Wiad Lek.* 2021. 74(6). 1302-1306. PMID: 34159908.
9. Di Tomaso M.V., Vázquez Alberdi L., Olsson D., Cancela S., Fernández A., Rosillo J.C., Reyes Ábalos A.L., et al. *Colocalization Analysis of Peripheral Myelin Protein-22 and Lamin-B1 in the Schwann Cell Nuclei of Wt and TrJ Mice.* *Biomolecules.* 2022 Mar 16. 12(3). 456. doi: 10.3390/biom12030456. PMID: 35327648; PMCID: PMC8946543.
10. Kostitska I.O. *The Relationships among peripheral myelin protein 22, ghrelin, cholecystokinin level and severity of diabetic gastroparesis.* *Journal of Research in Medical and Dental Science.* 2017. 3 (5). 110-116. DOI: 10.24896/jrmds.20175317.
11. Song W., Jiang W., Wang C., Xie J., Liang X., Sun Y., et al. *Jinmaitong, a Traditional Chinese Compound Prescription, Ameliorates the Streptozocin-Induced Diabetic Peripheral Neuropathy Rats by Increasing Sciatic Nerve IGF-1 and IGF-1R Expression.* *Front. Pharmacol.* 2019. 10. 255. doi: 10.3389/fphar.2019.00255.
12. Puri D., Kaur J., Gaur N., Kodidala S.R. *Role of glycated hemoglobin in microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: cross sectional study.* *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2022. 18(6). 319-323. doi: 10.22141/2224-0721.18.6.2022.1201.
13. Karachentsev Y., Cherniaieva A., Mykytyuk M., Sergienko L. *Association between xanthinoxidase activity and parameters of glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus.* *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023. 19(1). 1-8. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1234>.

14. Gruber N., Pinhas-Hamiel O. *Diabetes Out-of-the-Box: Diabetes Mellitus and Impairment in Hearing and Vision. Curr. Diab. Rep.* 2022. 22 (9). 423-432. doi: 10.1007/s11892-022-01483-y.
15. Li Y., Liu B., Li J., Xin L., Zhou Q. *Early detection of hearing impairment in type 2 diabetic patients. Acta Otolaryngol.* 2020. 140 (2). 133-139. doi: 10.1080/00016489.2019.1680863.
16. Shafiepour M., Bamdad Z., Radman M. *Prevalence of hearing loss among patients with type 2 diabetes. J. Med. Life.* 2022. 15(6). 772-777. doi: 10.25122/jml-2021-0300.
17. Kumar P., Singh N.K., Apeksha K., Ghosh V., Kumar R.R., Kumar Muthaiah B. *Auditory and Vestibular Functioning in Individuals with Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021. 26(2). e281-e288. doi: 10.1055/s-0041-1726041.
18. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I., Al Kaabi J., Mankovsky B., et al. *Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. 186. 109063. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109063.
19. Poitras T.M., Munchrath E., Zochodne D.W. *Neurobiological Opportunities in Diabetic Polyneuropathy. Neurotherapeutics.* 2021. 18 (4). 2303-2323. doi: 10.1007/s13311-021-01138-y.
20. Samakidou G., Eleftheriadou I., Tentolouris A., Papanas N., Tentolouris N. *Rare diabetic neuropathies: It is not only distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021. 177. 108932. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108932.
21. Miyashita A., Kobayashi M., Yokota T., Zochodne D.W. *Diabetic Polyneuropathy: New Strategies to Target Sensory Neurons in Dorsal Root Ganglia. Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24(6). 5977. doi: 10.3390/ijms24065977.
22. Zherdova N.M., Stepura O.A., Drevytska T.I., Kostitska I.O. *The role of metformin in central and peripheral nerve regeneration. Problems of Endocrine Pathology.* 2023. 80 (2). 14-21. doi: 10.21856/j-PEP.2023.2.02.
23. Boutary S., Echaniz-Laguna A., Adams D., Loisel-Duwatetz J., Schumacher M., Massaad C., Massaad-Massade L. *Treating PMP22 gene duplication-related Charcot-Marie-Tooth disease: the past, the present and the future. Transl. Res.* 2021. 227. 100-111. doi: 10.1016/j.trsl.2020.07.006.

Отримано/Received 30.08.2023

Рецензовано/Revised 27.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2023 ■

Information about authors

Tetiana A. Shydlovska, MD, PhD, professor, head of the Voice and Hearing Department, SI "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: lorprof3@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-7894-359X

Nadiia Y. Navalkivska, PhD, Research Fellow, SI "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: navalkivska.nadia@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7191-8618

Iryna O. Kostitska, MD, PhD, Professor of endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ikosticka@ifnm.u.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-4319-0986

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. This work was carried out as part of the research project SI "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine", state registration number 0118U000194.

Authors' contribution. Shydlovska T.A. — research concept and design, data collection and analysis, editing, critical review, final approval of the article; Navalkivska N.Y. — collection and processing of materials, data analysis, preparation of literary sources, responsibility for statistical analysis, writing the article; Kostitska I.O. — data collection and analysis, clinical aspects of peripheral myelin protein 22 in the context of demyelination processes in diabetes mellitus, text correction.

T.A. Shydlovska¹, N.Y. Navalkivska¹, I.O. Kostitska²

¹ O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Impairment of auditory function in persons with type 2 diabetes mellitus depending on the level of peripheral myelin protein 22

Abstract. Background. One of the priority tasks of modern medicine is early diagnosis and treatment of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus (DM) which cause a decrease in the quality of life of working age people and an increase in mortality. Variability of carbohydrate metabolism indicators, metabolic dysfunction are leading factors in the development and progression of disabling complications of type 2 DM with hearing loss due to degenerative changes in nerve fibers. An important aspect of diagnostic and treatment algorithms of sensorineural hearing disorders in patients with type 2 DM is early detection of demyelinating processes to prevent damage to neuronal structures. The purpose of the study is to determine the relationship between the level of peripheral myelin protein 22 (PMP 22) and the condition of the auditory analyzer according to the data of instrumental examination in patients with type 2 DM combined with hearing impairment. **Materials and methods.** There were examined 30 patients with type 2 DM (15 men and 15 women aged 56.28 ± 4.54 years) associated with degree I–II sensorineural disorders of the auditory function; 15 people with signs of sensorineural hearing loss (SNHL) (8 men, 7 women aged 59.33 ± 2.65 years) without diabetes and 15 controls. During the examination, the patients with type 2 DM and SNHL,

depending on the severity of the underlying disease, were divided into groups: the first group (n = 15) with or without isolated microvascular complications of type 2 DM, the second group (n = 15) with neuro-, nephro- and retinopathy. All patients underwent a set of laboratory tests to determine the content of PMP 22 in the blood serum, clinical and instrumental diagnosis of the auditory function. The obtained data were processed statistically, and correlations were identified. **Results.** The analysis of the results revealed that in patients with type 2 DM and SNHL (groups 1 and 2), the level of peripheral myelin protein 22 significantly increased compared to both controls and the comparison group, and more significantly in those with microangiopathies. The correlations were found between the most informative indicators reflecting the state of various structures of the hearing analyzer and the content of PMP 22 in the blood serum. **Conclusions.** A significant increase was revealed in the content of PMP 22 and manifestations of sensorineural hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus associated with microangiopathies that indicate demyelinating processes in the neural structures of the auditory analyzer.

Keywords: sensorineural hearing loss; type 2 diabetes mellitus; peripheral myelin protein 22

УДК 616.379-008.64:616.13-004.6:616-053.2:616.34

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1330>Шишкань-Шишова К.О., Зінич О.В., Кушнар'єва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив інкретиноміметиків на рівень мікробіального метаболіта триметиламін-N-оксиду — маркера серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Мета: дослідити взаємозв'язок рівнів мікробіального метаболіта кишкового мікробіому триметиламін-N-оксиду (ТМАО) у сироватці крові з клініко-лабораторними показниками та параметрами композиції тіла у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) під впливом інкретинотерапії, що призначалась додатково до попереднього лікування. **Матеріали та методи.** Обстежено 33 хворі на ЦД2 (17 жінок і 16 чоловіків), віком від 31 до 72 років, що мали незадовільний контроль вуглеводного обміну на тлі попередньої цукрознижувальної терапії (метформін, похідні сульфонілсечовини, інсулін, гліфлозини), яким призначали агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). До початку лікування та через 6 місяців терапії визначали параметри антропометрії, композиції тіла (методом біоелектричного імпедансу за допомогою аналізатора Tanita); рівні в крові глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA1c), концентрацію ТМАО, показники ліпідного спектра крові. **Результати.** Обстежені пацієнти мали рівень HbA1c > 7,4 %; 91 % мали ожиріння (ІМТ $34,70 \pm 6,60$ кг/м²), 100 % — абдомінальне ожиріння (ОТ $118,00 \pm 11,24$ см, Med \pm SD). У 72 % випадків пацієнти мали в анамнезі серцево-судинні ускладнення (інфаркт міокарда, інсульт, встановлений коронарний та периферичний атеросклероз, стеноз артерій). Під впливом терапії інкретиноміметиками спостерігалось зменшення ступеня загального та абдомінального ожиріння, вірогідне зменшення відсотка жиру та рівня вісцерального жиру (ВЖ), що супроводжувалось підвищенням гідратації, зниженням тригліцеридемії та концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). У пацієнтів зафіксовано вірогідне зниження концентрації мікробіального метаболіта ТМАО в сироватці крові, що може бути відображенням механізмів антиатерогенного ефекту арГПП-1, пов'язаних з контролем метаболізму холестерину і жовчних кислот, стимулюванням рецепторів ХС ЛПДНЩ та впливом на секрецію інсуліну, глюкагону, греліну, лептину, інкретинів. **Висновки.** Дослідження клінічних ефектів інкретиноміметика (арГПП-1) у пацієнтів з ЦД2 підтвердило його позитивний вплив на метаболізм глюкози та ліпідний спектр. При цьому при терапії арГПП-1 зафіксовано поліпшення деяких композиційних та ліпідних показників (ІМТ, ОТ, ВЖ, ТГ, ХС ЛПДНЩ) при одночасному зниженні концентрації токсичного метаболіта ТМАО.

Ключові слова: агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; триметиламін-N-оксид; композиція тіла; ліпідний спектр сироватки крові; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Гормони інкретинової групи секретуються у відповідь на прийом їжі ентероендокринними клітинами кишечника, які є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. Існує 2 види натуральних інкретинів: глюкозозалежний інсулінотроп-

ний поліпептид — ГІП (Gastric inhibitory polypeptide, GIP) та глюкагоноподібний пептид-1 — ГПП-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1). При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові ГПП-1 і ГІП сприяють збільшенню синтезу й секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози та пригнічують секрецію глюкаго-

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

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

Для кореспонденції: Шишкань-Шишова К.О., молодший науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: katerina7337916@gmail.com

For correspondence: K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com

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

ну. Ефект інкретинів при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) знижений або відсутній, що сприяє порушенню глікемічного контролю [1].

L-клітини, що розташовуються в слизовій оболонці клубової та товстої кишок, секретують ГПП-1 ендокринно (у кровоток) або паракринно, безпосередньо в клітини-мішені, через клітинні відростки [2]. Препарати групи інкретиноміметиків імітують ефекти нативного ГПП-1, глюкозозалежно знижуючи рівень глікемії шляхом стимуляції секреції інсуліну та пригнічення глюкагону.

Інкретиноміметики належать до найбільш ефективних сучасних протидіабетичних засобів у лікуванні ЦД2. Агоністи рецептора ГПП-1 (арГПП-1) мають плейотропну дію на підшлункову залозу, мозок та інші органи-мішені через системні або ентеральні нейроендокринні клітинні шляхи; протизапальну дію, вплив на глікемію та зниження маси тіла [1–3].

Однак клінічна практика продемонструвала, що відповіді на арГПП-1 можуть бути неоднозначними, причому приблизно від 30 до 50 % пацієнтів демонструють неадекватну відповідь або відсутність ефекту [4]. Гетерогенність у відповідях на арГПП-1 може бути потенційно пов'язана з кишковою мікробіотою.

Встановлено, що мікробний дисбактеріоз кишечника може порушити кишкові бар'єри та спричинити ендотоксемію, резистентність до інсуліну та гіперглікемію [5]. Кишкова мікробіота може слугувати індикатором ступеня тяжкості для хворих на ЦД2. Крім того, існує взаємодія між кишковою мікробіотою та деякими протидіабетичними засобами. Будучи новим біомаркером, кишкова мікробіота також може бути залучена до реакції на лікування арГПП-1 [6].

Так, у пілотному дослідженні було продемонстровано, що унікальні сигнатури кишкових мікробів пов'язані з глікемічними відповідями на лікування арГПП-1 і відображають ступінь дисбактеріозу у пацієнтів із ЦД2 [7]. В експерименті на мишах з ожирінням, спричиненим дієтою, вивчали вплив фармакологічної стимуляції рецепторів ГПП-1 та ГПП-2 на склад мікробіому кишечника. Комплексне профілювання змін мікробіому кишечника шляхом секвенування 16S рДНК після лікування ліраглутидом показало дискретні зрушення у малопоширених видах і відповідних бактеріальних метаболічних шляхах, що свідчить про потенційний взаємозв'язок змін мікробіому з конвергентними біологічними діями сигналізації рецепторів ГПП-1 і ГПП-2 щодо споживання калорій, метаболізму глюкози та обробки ліпідів [8].

Відомо, що кишкова мікробіота справляє вплив на метаболічні процеси в організмі завдяки продукції таких метаболітів, як коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат, бутират), жовчні кислоти, деякі вітаміни [9]. Порушення продукції цих метаболітів розглядають як такі, що беруть участь у патогенезі ЦД2 та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [10–12].

В науковій літературі останнім часом приділяється увага потенційній участі триметиламіну-N-оксиду (ТМАО) як сполучної ланки між дієтою, мікробіотою кишечника та ССЗ. Встановлено, що ТМАО, утворе-

ний кишковими бактеріями переважно з харчового холіну та карнітину (через проміжні продукти триметиламіну та бетаїну), за умов хронічного підвищення його рівня може сприяти кардіометаболічним захворюванням [13, 14].

Підвищений ТМАО може сприяти ССЗ через механізми окиснювального стресу та запалення ендотелію, кальцифікацію судин, активацію рецепторів-поглиначів, інгібування зворотного транспорту холестерину та серцево-судинну дисфункцію. ТМАО може відображати ранній ризик ССЗ, будучи прогностичним біомаркером або вторинною мішенню при встановленій хворобі [15–17].

Було виявлено, що ТМАО є незалежним фактором ризику ішемічної хвороби серця. ТМАО може посилити процес атерогенезу через метаорганізменний метаболічний шлях, зокрема посилюючи запалення судин, погіршуючи функції судин і порушуючи гомеостаз холестерину на різних рівнях [18].

У зв'язку з тим, що ССЗ є одними з найпоширеніших та найтяжчих за своїми негативними наслідками ускладнень при ЦД2, особливої актуальності набуває дослідження механізмів розвитку кардіометаболічних порушень, а також впровадження сучасних високочутливих лабораторних маркерів, що дозволять вчасно виявляти підвищений ризик ССЗ у хворих на ЦД2 і проводити об'єктивну оцінку ефективності терапії цих станів з використанням різних груп препаратів.

Мета: дослідження взаємозв'язку рівнів мікробіального метаболіта ТМАО з клініко-лабораторними показниками та параметрами композиції тіла у пацієнтів з ЦД2 під впливом інкретинотерапії, що призначалась додатково до попереднього лікування.

Матеріали та методи

До проспективного дослідження було включено 33 пацієнти з діагнозом ЦД2, з них 17 жінок і 16 чоловіків, віком від 31 до 72 років, що мали незадовільний контроль вуглеводного обміну (підвищений рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) > 7,4 %) на тлі попередньої цукрознижувальної терапії, яка включала метформін, похідні сульфонілсечовини, інсулін, гліфлозини, яким призначали препарат арГПП-1. Тривалість спостереження становила 6 місяців.

Критерії включення: діагноз ЦД2 (тривалість понад 6 місяців), прийом стабільної протягом 6 місяців пероральної цукрознижувальної терапії (крім арГПП-1).

Критерії виключення: прийом аналогів людського ГПП-1, наявність активних запальних процесів, тяжких уражень печінки та жовчних шляхів (підвищення печінкових трансамінатів більш ніж у 2,5 раза), хронічної ниркової недостатності (ШКФ нижче за 30 мл/хв); ацетонурія; артеріальна гіпертензія, не контрольована прийомом лікарських засобів або з ендокринних причин.

В обстежених пацієнтів визначали антропометричні параметри: зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ), обчислювали ІМТ (за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$). Практично всі пацієнти (91 %) мали загальне ожиріння згідно з критеріями ВООЗ для

метаболічного синдрому ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Абдомінальне ожиріння ($OT > 80 \text{ см}$ для жінок і $OT > 95 \text{ см}$ для чоловіків) встановлено у всіх обстежених.

Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу (аналізатор Tanita BC-545N, Японія). Визначали такі параметри: відсотковий вміст загального жиру та води в організмі, рівень вісцерального жиру (ВЖ), м'язову масу та кісткову мінеральну масу, а також сегментарну масу жирових відкладень та показники відсотка жиру і м'язової маси (кг) за сегментами: корпус, ліва рука, права рука, ліва нога, права нога, сегментарну м'язову масу в корпусі та у кожній кінцівці.

Рівень вісцерального жиру оцінювали в інтервалі від 1 до 59 од.; кожна одиниця відповідає 10 см^2 жиру на поверхні внутрішніх органів; нормальний рівень становить від 1 до 12 од. жиру. Фізичний тип (будову тіла) оцінювали за шкалою від 1 до 9 балів (прихована повнота — 1, повний — 2, міцна статура — 3, тренований — 4, нормальний — 5, стандартно-м'язистий — 6, худий — 7, худий і м'язистий — 8, дуже м'язистий — 9).

Концентрацію глюкози визначали у венозній крові з використанням сертифікованих діагностичних смужок та глюкометра One Touch (LifeScan Inc, Швейцарія). Біохімічні показники визначали в сертифікованих лабораторіях м. Києва.

У крові, зібраній вранці натще, вимірювали рівні HbA1c імунотурбодиметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія) з присвоєнням унікальних лабораторних номерів кожному зразку. Концентрації ліпідних фракцій у сироватці крові пацієнтів оцінювали за допомогою методу гомогенної ензиматичної колориметрії. Визначали рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), високої щільності (ХС ЛПВЩ). Концентрацію ТМАО в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору E4733Hu Human Trimethylamine-N-Oxide (ТМАО) ELISA Kit, 96.

Статистичний аналіз. Для узагальненої характеристики досліджуваних параметрів використовували методи варіаційної статистики. Якісні параметри наведено через характеристику частотних розподілів із поданням результатів у вигляді абсолютних значень (числа пацієнтів n) та розподілу у відсотках. Для кількісних ознак розраховували середні значення показників та визначали їх варіабельність через розрахунок таких показників: середнє арифметичне (M), медіана (Med), стандартне відхилення (SD), середня похибка для середніх величин (m).

На базовому етапі аналізу визначали характеристики нормальності розподілу для кількісних показників за критерієм Колмогорова — Смірнова. Визначені параметри нормальності розподілу даних слугували у подальшому критерієм вибору методів порівняльного аналізу (параметричні та непараметричні). Для порівняння показників у динаміці застосовано парний t -тест (параметрична статистика) та критерій Вілкоксона (непараметрична статистика). Порівняння між підгрупами проведено за t -тестом для незалежних сукупностей та

критерієм Манна — Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. При цьому брався до уваги факт множинності порівнянь між підгрупами шляхом врахування поправки Шеффе.

Результати

Обстежені пацієнти з ЦД2 мали тривалість захворювання $13,00 \pm 8,37$ року, $Med \pm SD$. Більшість пацієнтів (91 %) мали загальне ожиріння ($IMT 34,7 \pm 6,6 \text{ кг/м}^2$), у всіх виявлено ознаки абдомінального ожиріння ($OT 118,00 \pm 11,24 \text{ см}$, $Med \pm SD$). У 72 % випадків пацієнти мали в анамнезі інфаркт міокарда, інсульт, встановлений коронарний та периферичний атеросклероз, стеноз артерій.

У табл. 1 наведено результати обстеження пацієнтів до і після 6-місячного курсу терапії арГПП-1.

На тлі зниження рівнів глікемії та HbA1c у пацієнтів після лікування спостерігалось вірогідне зменшення концентрації ТМАО.

Крім того, відзначено вірогідне зниження концентрації ТГ та холестерину ЛПДНЩ, без зміни концентрації загального холестерину та ХС ЛПВЩ.

В обстежених пацієнтів вірогідно знизилися ІМТ та ОТ. Крім того, спостерігалось зменшення відсотка жиру в організмі та відповідне підвищення гідратації (відсоток води) і практично нормалізувався рівень вісцерального жиру (табл. 2). Не виявлено вірогідних змін м'язової маси, оцінок тілобудови, базального метаболізму та метаболічного віку пацієнтів після лікування.

За сегментами тіла (кінцівки, корпус) не зафіксовано вірогідних змін вмісту жиру та м'язової маси (табл. 3).

Обговорення

Після 6-місячного прийому арГПП-1 на тлі поліпшення компенсації вуглеводного обміну та зменшення ступеня загального й абдомінального ожиріння спостерігалось вірогідне зменшення загального відсотка жиру в організмі.

Зниження відносного вмісту жиру в організмі супроводжувалось підвищенням гідратації. З даних літератури відомо, що високий вміст внутрішньоклітинної води асоціюється з кращими функціональними показниками та меншим ризиком слабкості у людей похилого віку, у яких навіть незначні зміни або будь-який дисбаланс стану гідратації можуть мати небезпечні для здоров'я наслідки. У популяційних дослідженнях виявлено, що зневоднення пов'язане з ожирінням, хронічними захворюваннями та зниженням тривалості життя, може сильно порушити когнітивні функції та фізичні здатності організму [19].

На тлі лікування арГПП-1 спостерігалось статистично вірогідне зниження середнього рівня ВЖ. Як відомо, вісцеральна жирова тканина містить багато бета-адренорецепторів та має високу метаболічну активність, тому за стресових умов виділяє вільні жирні кислоти — медіатори інсулінорезистентності гепатоцитів і периферичних тканин, а також корелює з ОТ та порушенням глікометаболізму [20].

Таблиця 1. Концентрація ТМАО, рівень глікемії, НbA1c та показники ліпідного спектра сироватки крові пацієнтів з ЦД2 до і після лікування інкретиноміметиками ($M \pm m$)

Показник	ТМАО, нг/мл	НbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л		Ліпіди, ммоль/л		ХС ЛПДНЩ
			ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	
До лікування	7,61 ± 0,30	8,43 ± 0,13	8,59 ± 0,37	2,07 ± 0,14	1,20 ± 0,05	2,84 ± 0,21	0,82 ± 0,08
Через 6 місяців	6,56 ± 0,17*	6,56 ± 0,17*	7,34 ± 0,33*	1,30 ± 0,11*	1,29 ± 0,06	2,48 ± 0,21	0,57 ± 0,06*

Примітка: * — вірогідна різниця між показниками до і після лікування ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Антропометрія та композиція тіла пацієнтів з ЦД2 до і після лікування інкретиноміметиками ($M \pm m$)

Показник	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	Жир, %	Вода, %	М'язова маса, кг	Оцінка тілобудови, бали	Кісткова маса, кг	Базальний метаболізм, кДж	Метаболічний вік, роки	Вісцеральний жир, од.
До лікування	36,52 ± 1,15	118,58 ± 1,96	39,19 ± 1,51	45,03 ± 1,08	60,54 ± 2,08	3,23 ± 0,19	3,20 ± 0,10	8136,65 ± 275,07	68,13 ± 1,80	15,55 ± 0,71
Через 6 місяців	32,98 ± 1,27*	109,88 ± 2,37*	33,89 ± 1,86*	47,90 ± 1,26*	58,11 ± 2,08	3,33 ± 0,23	3,02 ± 0,10	7452,13 ± 245,28	63,48 ± 2,06	12,90 ± 0,72*

Примітка: * — вірогідна різниця між показниками до і після лікування ($P < 0,05$).

Таблиця 3. Сегментарні показники композиції тіла хворих на ЦД2 до і після лікування інкретиноміметиками ($M \pm m$)

Показник	Відсоток жиру по сегментах			М'язова маса по сегментах, кг		
	Права рука	Ліва рука	Корпус	Права рука	Ліва рука	Корпус
До лікування	37,86 ± 2,47	38,75 ± 2,50	36,94 ± 1,72	39,13 ± 2,07	38,24 ± 2,30	33,65 ± 1,02
Через 6 місяців	33,91 ± 2,50	34,73 ± 2,59	32,62 ± 1,71	36,76 ± 2,28	36,54 ± 2,28	31,19 ± 0,95

Примітка: вірогідна різниця між показниками до і після лікування ($P < 0,05$).

У процесі лікування арГПП-1 у пацієнтів не виявлено суттєвих змін показника базального метаболізму, тобто кількості енергії, що витрачається на підтримку життєдіяльності організму в стані спокою.

Як відомо, окрім поліпшення глікемічного контролю та зниження ступеня ожиріння у пацієнтів із ЦД2, арГПП-1 мають додаткові сприятливі плеiotропні ефекти, зокрема поліпшують ліпідний спектр, знижують артеріальний тиск і клубочкову гіперфільтрацію, які можуть сприяти зменшенню ризику характерних для ЦД2 ускладнень із боку нирок і серцево-судинної системи, мають помітний вплив на ліпідний обмін, діючи на різних клітинних рівнях [21].

Результати визначення показників ліпідного спектра сироватки крові пацієнтів у процесі лікування інкретиноміметиками продемонстрували позитивні зміни показників ліпідного комплексу. Нормалізація середнього рівня ТГ та головної транспортної форми ТГ — ХС ЛПДНЩ вказує на поліпшення енергетичної забезпеченості периферичних клітин, тому що ТГ виступають головним джерелом жирних кислот — найважливіших енергетичних субстратів. Зниження рівня ТГ у циркуляції натще під впливом терапії арГПП-1 може пояснюватись поліпшенням рецепторного поглинання ТГ — ХС ЛПДНЩ, які належать до атерогенних ліпідних фракцій сироватки крові.

В обстежених пацієнтів у процесі терапії арГПП-1 не виявлено вірогідних змін рівня антиатерогенної фракції холестерину — ХС ЛПВЩ. Можливо, це пов'язано з близьким до норми початковим рівнем ХС ЛПВЩ у даній когорті ($1,20 \pm 0,26$ ммоль/л, $Med \pm SD$).

У результаті дослідження в сироватці крові пацієнтів з ЦД2 виявлено вірогідне зниження концентрації токсичного метаболіту мікробіального походження ТМАО. Оскільки відповідь на арГПП-1 може бути потенційно пов'язана з кишковою мікробіотою, зниження рівня ТМАО може бути відображенням механізмів антиатерогенного ефекту арГПП-1, пов'язаних з контролем метаболізму холестерину і жовчних кислот, стимулюванням рецепторів вільних жирних кислот та ХС ЛПДНЩ, а також впливом на секрецію інсуліну, глюкагону, лептину та інкретинових гормонів.

Таким чином, застосування інкретинотерапії сприяло поліпшенню глікемічного контролю та параметрів композиції тіла пацієнтів із ЦД2. Завдяки антигіперглікемічній дії арГПП-1 та зменшенню кількості жирових відкладень може здійснюватися позитивний вплив терапії на метаболізм ліпідів як енергетичних та пластичних субстратів, необхідних для функціонування тканин і органів, знижуватись ризик атерогенезу та ССЗ. Поліпшення стану кишкового ендотелію та складу кишкової мікробіоти також може бути чинником, що впливає на продукцію бактеріями та проникнення в кровотік потенційно токсичних метаболітів, як-от ТМАО.

Висновки

Дослідження клінічних ефектів інкретиноміметиків у пацієнтів з ЦД2 підтвердило їх позитивний вплив на метаболізм глюкози та ліпідний спектр (нормалізація рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ).

На тлі терапії арГПП-1 зафіксовано поліпшення деяких антропометричних та композиційних показників (ІМТ, ОТ, відсотка жиру, гідратації, рівня вісцерального жиру).

Застосування арГПП-1 сприяло зниженню концентрації токсичного мікробіального метаболіта ТМАО в сироватці крові пацієнтів з ЦД2, зменшенню проявів атерогенезу та зниженню ризику виникнення серцево-судинних ускладнень.

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

Внесок авторів. *Шушкань-Шушова К.О.* — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; *Зінич О.В.* — концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; *Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В.* — збір даних.

Список літератури

1. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes — state-of-the-art. *Molecular Metabolism*. 2021. 46. 101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
2. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018. 27(4). 740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
3. Samson S.L., Vellanki P., Blonde L., Christofides E.A., Galindo R.J., Hirsch I.B., et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2023 Update. *Endocrine Practice*. 2023. 29(5). 305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
4. Mata-Cases M., Franch-Nadal J., Ortega E., Real J., Gratacòs M., Vlachos B., Mauricio D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: real-world evidence from a Mediterranean area. *Current Medical Research and Opinion*. 2019. 35(10). 1735-1744. doi: 10.1080/03007995.2019.1618806.
5. 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.
6. Elbere I., Silamikelis I., Dindune I.I., Kalnina I., Ustinova M., Zaharenko L., et al. Baseline gut microbiome composition predicts metformin therapy short-term efficacy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *PloS One*. 2020. 15(10). e0241338. doi: 10.1371/journal.pone.0241338.
7. Tsai C.Y., Lu H.C., Chou Y.H., Liu P.Y., Chen H.Y., Huang M.C., et al. Gut Microbial Signatures for Glycemic Responses of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022. 12. 814770. doi: 10.3389/fendo.2021.814770.
8. Madsen M.S.A., Holm J.B., Pallejà A., Wismann P., Fabricius K., Rigbolt K., et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci. Rep*. 2019. 9(1). 15582. doi: 10.1038/s41598-019-52103-x.
9. Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Hervé M. Blottière, Larrauffie P., Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc. Nutr. Soc*. 2021. 80(1). 37-49. doi: 10.1017/S0029665120006916.
10. Zhang X., Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. *Comput. Struct. Biotechnol. J*. 2022. 20. 1528-1540. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.028.
11. Ma Q., Li Y., Li P., Wang M., Wang J., Tang Z., et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed. Pharmacother*. 2019. 117. 109138. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109138.
12. Shyshkan-Shyshova K., Zynych O., Kushnareva N., Kovalchuk A., Prybyla O. Effect of probiotics and incretine mimetics on the levels of glucagon-like peptide-1 in blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(8). 604-612. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246792>.
13. Naghypour S., Cox A.J., Peart J.N., Du Toit E.F., Headrick J.P. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr. Res. Rev*. 2021. 34(1). 125-146. doi: 10.1017/S0954422420000177.
14. He M., Tan C.P., Xu Y.J., Liu Y. Gut microbiota-derived trimethylamine-N-oxide: A bridge between dietary fatty acid and cardiovascular disease? *Food Res. Int*. 2020. 138(Pt B). 109812. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109812.
15. Chen H., Li J., Li N., Liu H., Tang J. Increased circulating trimethylamine N-oxide plays a contributory role in the development of endothelial dysfunction and hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*. 2019. 38(2). 96-104. doi: 10.1080/10641955.2019.1584630.
16. Abbasian N. Vascular Calcification Mechanisms: Updates and Renewed Insight into Signaling Pathways Involved in High Phosphate-Mediated Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Biomedicines*. 2021. 9(7). 804. doi: 10.3390/biomedicines9070804.
17. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016. 165(1). 111-124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
18. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E., Giugliano G., Gargiulo G., Franzone A., et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2017. 38(39). 2948-2956. doi: 10.1093/eurheartj/ehx342.
19. Li S., Li S., Ding J., Zhou W. Visceral fat area and body fat percentage measured by bioelectrical impedance analysis correlate with glycometabolism. *BMC Endocrine Disorders*. 2022. 22(1). 231. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01142-z>.
20. Pankiv V. Influence of ursodeoxycholic acid on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018. 14(3). 263-267. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136424>.
21. Korpacheva-Zynych O., Kushnariova N., Kovalchuk A., Prybyla O., Shyshkan-Shyshova K., Huryna N., Korpachev V. In Tune with the World Trends: Clinical Aspects of Liraglutide Use in Combination with Insulin in Patients with Diabetes Mellitus (Literature Review and Clinical Observations). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 7. 35-43. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.7.79.2016.86417>.

Отримано/Received 23.08.2023

Рецензовано/Revised 27.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2023 ■

Information about authors

K. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow at the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, 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>

O. Zynych, MD, PhD, Head of the Department of age endocrinology and clinical pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Kushnareva N.M., MD, PhD, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

O.V. Prybyla, MD, PhD, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Kovalchuk A.V., MD, PhD, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

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. K.O. Shyshkan-Shyshova — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing the article; O.V. Zynych — research concept and design, data analysis and interpretation, critical review of the paper, final approval of the article; N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla — data collection.

K.O. Shyshkan-Shyshova, O.V. Zynych, N.M. Kushnareva, A.V. Kovalchuk, O.V. Prybyla
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The effects of incretin mimetics on the level of the microbial metabolite trimethylamine-N-oxide, a marker of cardiovascular risk in type 2 diabetic patients

Abstract. Background. The purpose was to investigate the effect of therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1ra) on the serum concentration of trimethylamine-N-oxide (TMAO), an intestinal microbiome metabolite, in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in relation to clinical and laboratory indicators and parameters of body composition. **Materials and methods.** Thirty-three T2DM patients (17 women and 16 men) were examined aged 31 to 72 years who had unsatisfactory control of carbohydrate metabolism (HbA1c > 7.4 %) against the background of previous glucose-lowering therapy (metformin, sulfonylurea derivatives, insulin, gliflozin) and were administered GLP-1ra. Before the start of treatment and after 6 months of therapy, parameters of anthropometry, body composition were measured (using the bioelectrical impedance analysis with the Tanita analyzer); blood glucose and glycated hemoglobin, TMAO concentration, blood lipids were assessed. **Results.** Patients diagnosed with T2DM had HbA1c > 7.4 %; 91 % had general obesity (body mass index 34.7 ± 6.6 kg/m²), 100 % had abdominal obesity (waist circumference 118.00 ± 11.24 cm, Med \pm SD). In 72 % of cases, there was a history of cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke, coronary and peripheral atherosclerosis,

arterial stenosis). Under the influence of a 6-month administration of GLP1ra, there was a decrease in the degree of total and abdominal obesity, a significant drop in the percentage of fat and the level of visceral fat, which was accompanied by an increase in hydration, a reduction in triglyceridemia and the concentration of very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C). A significant decrease in the level of TMAO microbial metabolite in the blood serum was recorded, which may reflect the antiatherogenic effect of GLP1ra, associated with the control of cholesterol and bile acid metabolism, the stimulation of VLDL-C receptors, and the effect on the secretion of insulin, glucagon, ghrelin, leptin, incretins. **Conclusions.** A study on the clinical effects of the incretin mimetic (GLP-1ra) in patients with T2DM confirmed its positive impact on glucose metabolism and blood lipids. At the same time, during GLP-1ra therapy, an improvement of some compositional and lipid indicators (visceral fat, triglycerides, VLDL-C) was recorded with a simultaneous decrease in the concentration of TMAO toxic metabolite.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; trimethylamine-N-oxide; body composition; blood lipids; type 2 diabetes mellitus

УДК 618.11-006.2:575.113:577.164.161-17

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1331>

Архипкіна Т.Л., Бондаренко В.О., Любимова Л.П., Місюра К.В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Рівень гомоцистеїну та поліморфізм генів фолатного циклу у жінок із синдромом полікістозних яєчників

Резюме. Актуальність. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — багатофакторне захворювання, у розвитку якого важливе значення має поліморфізм генів. Останніми роками з'являються дані щодо ролі гомоцистеїну (ГЦ) у формуванні СПКЯ, а гіпергомоцистеїнемія навіть вважається однією з основних ознак цього захворювання. Причини, які призводять до порушень обміну ГЦ, дуже різноманітні та в більшості залежать від стану генів фолатного циклу. Водночас існуючі дані щодо впливу поліморфізму генів 5,10-метилентетрагідро-фолат-редуктази (MTHFR), метіонін-синтази (MTR), метіонін-синтази-редуктази (MTRR) на розвиток гіпергомоцистеїнемії та ризик виникнення СПКЯ нечисленні та суперечливі. **Мета:** дослідити поліморфізм генів, що кодують ферменти фолатного циклу MTHFR, MTR, MTRR, та встановити їх зв'язок з рівнем ГЦ у хворих на СПКЯ. **Матеріали та методи.** Обстежено 129 жінок віком 20–28 років: основна група — 98 хворих із СПКЯ, контрольна — 31 здорова жінка. Визначено вміст ГЦ у сироватці крові та проведено молекулярно-генетичне дослідження з ідентифікацією генів MTHFR, MTR, MTRR. **Результати.** Поліморфні варіанти генів ферментів фолатного циклу мали місце як у хворих на СПКЯ, так і у здорових жінок, однак за умов СПКЯ спостерігалась істотно вища концентрація ГЦ у сироватці крові. Аналіз поліморфізму гена MTHFR C677T показав, що наявність мутаційного алеля T супроводжувалась підвищенням рівня ГЦ ($12,9 \pm 0,2$ мкмоль/л) та ризиком виникнення СПКЯ ($OR = 1,19$; 95% CI 0,52–2,71). При наявності двох алелів T рівень ГЦ ($14,6 \pm 0,3$ мкмоль/л) та шанс виникнення СПКЯ ($OR = 7,69$; 95% CI 0,98–59,87) зростали ще більше відносно функціонально «нормального» генотипу C677C. Між поліморфізмом гена MTHFR у локусі 1298 та СПКЯ також існувала асоціація, сила якої залежала від кількості патологічних алелів C та була опосередкована рівнем ГЦ, хоча ця мутація супроводжувалась менш істотним зростанням рівня ГЦ, ніж мутація в локусі 677. Порівняно з носіями гомозиготного генотипу A1298A у хворих, які мали один алель C, ризик розвитку СПКЯ був у 5,7 раза вищим, а за наявності двох алелів C зростав у 7,3 раза. Генотипи MTRR A66A та A66G супроводжувались істотним підвищенням рівня ГЦ при порівнянні з показником контрольної групи та поєднувались зі збільшенням ризику виникнення СПКЯ. Мутантний гомозиготний генотип G66G частіше зустрічався в контрольній групі та не мав значного впливу на рівень ГЦ. Не доведено, що ген MTR є геном-кандидатом розвитку СПКЯ, а його поліморфні варіанти мають негативний вплив на рівень ГЦ. Поєднання мутаційних варіантів генів MTHFR C677T та A1298C, MTHFR C677T та MTR A2756G, MTR A2756G та MTRR A66G асоціюються з більш високими показниками ГЦ та шансу розвитку СПКЯ порівняно з будь-якою окремою мутацією. **Висновки.** Поліморфізм гена MTHFR та синергічний ефект мутацій генів MTHFR, MTR, MTRR можуть бути важливими генетичними детермінантами рівня ГЦ та ризику виникнення СПКЯ.

Ключові слова: синдромом полікістозних яєчників; гомоцистеїн; гени MTHFR; MTR; MTRR

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

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

Для кореспонденції: Архипкіна Тетяна Леонідівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної ендокринології, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com; тел.: +380 (50) 302-07-13

For correspondence: Tetiana Arkhupkina, State institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems NAMS of Ukraine", Alchevskikh st., 10, 61002, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com; tel. +380 (50) 302-07-13

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

Вступ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш поширеною ендокринною репродуктопатією з метаболічними розладами, яка вражає жінок дітородного віку [1]. Хоча етіологія СПКЯ ще не повністю вивчена, все більше даних свідчать про те, що це багатофакторне захворювання, у розвитку якого важливе значення має поліморфізм генів [2]. На сьогодні в наукових роботах обговорюється взаємозв'язок між СПКЯ та кількома генами-кандидатами, однак жоден ген ще не був ідентифікований як його біомаркер [3]. Водночас питання патогенетичних процесів, які є підґрунтям для розвитку цього захворювання, також залишаються до кінця не вирішеними і продовжують ретельно вивчатися. Останніми роками все більше з'являється даних щодо ролі гомоцистеїну (ГЦ) у формуванні СПКЯ, а гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) навіть вважається однією з основних ознак цього захворювання [4]. Через окиснювальний стрес ГГЦ сприяє розвитку інсулінорезистентності, дисфункції β -клітин, відіграє роль медіатора ендотеліального ушкодження, що асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань та вважається предиктором виникнення репродуктивних розладів [5–7].

Причини, які призводять до порушень обміну ГЦ та розвитку ГГЦ, дуже різноманітні, водночас, за даними літератури, 2/3 усіх випадків ГГЦ пов'язані зі змінами, що виникають під час реметилування ГЦ до метіоніну та значною мірою залежать від стану фолатного циклу [8]. У фолатному циклі беруть участь понад десять ензимів, серед яких найбільш досліджуваними та вагомими для адекватного функціонування репродуктивної системи вважаються 5,10-метилентетрагідро-фолат-редуктаза (МТНФР), метіонін-синтаза (МТР), метіонін-синтаза-редуктаза (МТРР) [9]. У свою чергу, ці ферменти кодуються однойменними генами (МТНФР, МТР, МТРР), за умов поліморфізму яких розвиваються процеси, що призводять до аномального накопичення ГЦ і, відповідно, до розвитку ГГЦ [8, 10]. Отже, цілком ймовірно, що поліморфізм генів фолатного циклу може бути опосередковано або напямую пов'язаний із СПКЯ, однак результати наукових досліджень, які ведуться в цьому напрямку, суперечливі [5].

Ключовий фермент фолатного обміну МТНФР кодується геном МТНФР та переводить фолієву кислоту в активну форму — 5-метилтетрагідрофолат, який несе метильну групу, необхідну для реметилування ГЦ. Зниження активності ферменту МТНФР призводить до зменшення утворення 5-метилтетрагідрофолату і одночасно до підвищення рівня ГЦ в крові. Існує декілька мутацій гена МТНФР, що викликають тяжку недостатність цього ензиму, але більшість з цих варіантів дуже рідкісні. На сьогодні вагому практичну роль відіграють два поліморфні варіанти С677Т та А1298С, оскільки саме вони призводять до зниження активності ферменту МТНФР [11, 12]. Водночас дані щодо взаємозв'язку між зазначеним поліморфізмом та СПКЯ суперечливі. Так, польські дослідники стверджують, що між генетичною мутацією МТНФР С677Т та СПКЯ відсутня асоціація [13], тоді як науковці з Кореї вважають наявність алеля Т фактором ризику розвитку СПКЯ в корейській попу-

ляції [14]. Щодо мутації у локусі 1298 та шансу виникнення СПКЯ довгий час не було жодних доказів. Лише в останні роки у роботах Х. Јао зі співавт. та W. Feng зі співавт. висловлюється припущення, що заміна алеля А на алель С у даному локусі також супроводжується зниженням активності ферменту МТНФР [14, 15], однак до кінця це питання залишається не вирішеним.

Фермент МТР кодується геном МТР. Метіонін-синтаза каталізує реметилування ГЦ у метіонін за допомогою реакції, де як проміжний переносник метильної групи виступає метилкобаламін. У цьому процесі відбувається окиснення кобаламіну, а фермент МТР перетворюється на неактивний стан. Мутації гена МТР можуть змінювати активність метіонін-синтази, що впливає на процес реметилування ГЦ та сприяє накопиченню останнього [16]. Існують лише поодинокі роботи, в яких вивчався зв'язок між мутаційними варіантами гена МТР А2756G та СПКЯ, а отримана варіабельність результатів свідчить про існування національних особливостей в різних географічних регіонах [17].

Відновлення активності МТР можливо за участю ферменту МТРР. Амінокислотну послідовність ферменту метіонін-синтази-редуктази кодує ген МТРР. При поліморфізмі у цьому гені відбувається заміна амінокислотного залишку ізолейцину на метіонін, а функціональна активність ферменту МТРР зменшується [14]. Зниження активності кожного з ензимів фолатного циклу супроводжується порушенням процесу метилування, а дефект у роботі донора метильних груп — метіоніну тягне за собою довгий ланцюг генетичних подій, до яких залучені поліморфні алелі та гени, що регулюють метаболізм фолатів і впливають на розвиток ГГЦ. Кумулятивний генетичний поліморфізм поглиблює порушення процесу реметилування, посилює метаболічні й репродуктивні розлади, що може впливати на клінічний та метаболічний фенотип СПКЯ [18].

Отже, привабливість вивчення поліморфних варіантів генів фолатного циклу у контексті виникнення ГГЦ, як підґрунтя для розвитку СПКЯ, не викликає сумнівів. Водночас суперечливість існуючих наукових даних та практично відсутність наукових робіт щодо впливу поліморфізму генів фолатного циклу на процеси, пов'язані з ризиком розвитку СПКЯ у жінок української популяції, спонукають до подальших досліджень.

Мета дослідження: дослідити поліморфізм основних генів, що кодують ферменти фолатного циклу МТНФР, МТР, МТРР, та встановити їх зв'язок з рівнем ГЦ у хворих на СПКЯ.

Стаття виконана в рамках науково-дослідної роботи «Визначення ролі однонуклеотидних поліморфізмів генів-кандидатів щодо ефективності різних варіантів терапії цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та ендокринно обумовленого безпліддя», № 0122U200336.

Матеріали та методи

У рамках цієї роботи обстежено 98 жінок із СПКЯ (Роттердамський консенсус 2003 р. [19]), які звернулися до клініки ДУ «ІПЕП». До контрольної групи увійшла 31 здорова жінка без порушень менструального циклу і репродуктивних розладів. Група хворих на СПКЯ та здоро-

ві жінки були порівнянні за віком ($24,2 \pm 0,2$ року проти $24,9 \pm 0,3$ року) й індексом маси тіла ($26,4 \pm 0,4$ кг/м² проти $25,8 \pm 0,5$ кг/м²). Жодна з жінок не отримувала вітаміни групи В щонайменше за 3 місяці до початку дослідження. Залучення до дослідження проводилося після підписання інформованої згоди пацієнта.

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження з ідентифікацією генів MTHFR, MTR, MTRR використовували набір для визначення схильності до порушень фолатного циклу BC-Folate (Biosorp, Україна). За результатами виділяли генотипи: поліморфізм C677T гена MTHFR: CC — гомозиготний дикий, CT — гетерозиготний, TT — гомозиготний мутантний; поліморфізм A1298C гена MTHFR: AA — гомозиготний дикий, AC — гетерозиготний, CC — гомозиготний мутантний; поліморфізм A66G гена MTRR: AA — гомозиготний дикий, AG — гетерозиготний, GG — гомозиготний мутантний; поліморфізм A2756G гена MTR: AA — гомозиготний дикий, AG — гетерозиготний, GG — гомозиготний мутантний.

Для визначення концентрації ГЦ використовували тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія).

Статистична обробка одержаних даних проводилась методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel і Statistica 10.0. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Дані наведені як $\bar{X} \pm S_x$. Оцінка категоріальних змінних проведена з обчисленням частот і часток (%), для порівняння відмінностей використовували таблиці пов'язаності і враховували χ^2 тест. Включали поправку Єйтса на безперервність. Розраховували показник відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом. Статистично значущими вважали відмінності при рівні вірогідності $P < 0,05$.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 6 від 31 травня 2023 року) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила.

Результати

При визначенні рівня ГЦ у сироватці крові встановлено вірогідні розбіжності в його середніх показниках у хворих на СПКЯ з наявністю ($12,1 \pm 0,2$ мкмоль/л) і відсутністю ($10,6 \pm 0,3$ мкмоль/л) генетичного поліморфізму порівняно з жінками контрольної групи ($8,2 \pm 0,3$ мкмоль/л; $P < 0,05$).

Результати молекулярно-генетичного аналізу поліморфних варіантів досліджуваних генів фолатного циклу в обстежених пацієнтів наведені у табл. 1.

Аналіз поліморфізму гена MTHFR в обстежених жінок встановив статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами. Так, за умов СПКЯ носійство функціонально «нормального» генотипу C677C спостерігалось в 1,6 раза рідше, а гомозиготного

«несприятливого» генотипу T677T у 6,4 раза частіше, ніж у контрольній групі. Встановлено, що наявність мутаційного алеля T супроводжувалась наявністю асоціації із СПКЯ ($\chi^2 = 0,04$; $P = 0,84$; OR = 1,19; 95% CI 0,52–2,71), яка зростала зі збільшенням кількості алелів (TT) ($\chi^2 = 3,919$; $P = 0,048$; OR = 7,69; 95% CI 0,98–59,87). Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників та підтверджують припущення, що алель T може бути поєднаний з ризиком виникнення СПКЯ [14]. Наявність мутаційного варіанта гена MTHFR C677T в обстежених пацієнок також поєднувалась зі зростанням концентрації ГЦ у сироватці крові, при цьому даний показник був вірогідно ($P < 0,001$) вищим за рівень ГЦ як у здорових жінок, так і у хворих з генотипом C677C.

Другим за поширеністю поліморфним варіантом гена MTHFR є мутація A1298C. Гомозиготний генотип A1298A в групі жінок із СПКЯ траплявся вірогідно рідше порівняно з контролем, а відсоток носіїв генотипів A1298C та C1298C був дещо вищим, хоча достеменною різницею не встановлено. При оцінці можливості асоціації між цими мутаціями та ризиком виникнення СПКЯ зазначено чітку залежність з кількістю алелів ризику C. Порівняно з носіями гомозиготного генотипу A1298A у хворих, які мали один алель C, шанс розвитку СПКЯ був у 5,7 раза вищим, а за наявності двох алелів C зростав у 7,3 раза (табл. 1). Водночас поліморфізм гена MTHFR з мутаціями в локусі 1298 супроводжувався менш істотним зростанням рівня ГЦ, ніж при мутаціях в локусі 677. Отже, можна припустити, що заміна на ділянці 1298 гена MTHFR знижує активність відповідного ферменту фолатного циклу, однак не так суттєво, як при поліморфізмі C677T.

Встановлено, що наявність компаунд-гетерозиготних мутацій MTHFR C677T та A1298C поєднувалась з більш істотним підвищенням концентрації ГЦ ($13,7 \pm 0,2$ мкмоль/л; $P < 0,05$) проти кожного з варіантів окремої гетерозиготної мутації у цьому гені. Отримані результати дають підставу вважати, що саме рівень ГЦ у сироватці крові обумовлює асоціацію між поліморфізмом гена MTHFR 677/1298 та СПКЯ.

Щодо частоти генотипів MTR A2756G, то вона вірогідно не відрізнялась в обстежених пацієнок та здорових жінок (табл. 1), тоді як концентрація ГЦ за умов СПКЯ була вірогідно вищою, ніж цей показник у контрольній групі (табл. 2). Попри більш високий рівень ГЦ, ми не виявили асоціації між поліморфними варіантами гена MTR A2756G та ризиком розвитку СПКЯ. При поєднанні гетерозиготних мутацій MTR A2756G та MTHFR C677T показник середнього рівня ГЦ ($13,4 \pm 0,2$ мкмоль/л; $P < 0,05$) зростав ще більше.

Оцінка поліморфізму гена MTRR A66G показала відсутність вірогідної різниці у частоті, з якою траплялися гомозиготний функціонально «нормальний» A66A та гетерозиготний A66G генотипи серед обстежених основної групи. Відсоток носіїв цих поліморфних варіантів серед хворих не відрізнявся від відсотка серед здорових жінок (табл. 1). Генотипи MTRR A66A та A66G супроводжувались істотним підвищенням рівня ГЦ при порівнянні з показником контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 1. Розподіл генотипів та алелів поліморфних варіантів генів фолатного циклу в обстежених жінок

Генотип		Хворі на СПКЯ	Контрольна група	Статистичний показник
		Абс. (%)	Абс. (%)	
MTHFR C677T	Алель С	114 (58,2)	48 (77,4)	$\chi^2 = 6,67$; $P = 0,01$; $OR = 0,41$; 95% CI 0,21–0,78
	Алель Т	82 (41,8)	14 (22,6)	$\chi^2 = 6,67$; $P = 0,01$; $OR = 2,47$; 95% CI 1,28–4,77
	CC	36 (36,7)	18 (58,1)	$\chi^2 = 3,57$; $P = 0,06$; $OR = 0,42$; 95% CI 0,18–0,96
	CT	42 (42,9)	12 (38,7)	$\chi^2 = 0,04$; $P = 0,84$; $OR = 1,19$; 95% CI 0,52–2,71
	TT	20 (20,4)	1 (3,2)	$\chi^2 = 3,919$; $P = 0,04$; $OR = 7,69$; 95% CI 0,98–59,87
	CT+TT	62 (63,3)	13 (41,9)	$\chi^2 = 4,18$; $P = 0,04$; $OR = 2,52$; 95% CI 1,11–5,69
MTHFR A1298C	Алель А	125 (63,8)	50 (80,6)	$\chi^2 = 5,39$; $P = 0,02$; $OR = 0,42$; 95% CI 0,21–0,85
	Алель С	71 (36,2)	12 (19,4)	$\chi^2 = 5,39$; $P = 0,02$; $OR = 2,37$; 95% CI 1,18–4,74
	AA	42 (42,9)	21 (67,7)	$\chi^2 = 4,88$; $P = 0,03$; $OR = 0,36$; 95% CI 0,15–0,83
	AC	41 (41,8)	8 (25,8)	$\chi^2 = 1,93$; $P = 0,16$; $OR = 2,07$; 95% CI 0,84–5,08
	CC	15 (15,3)	2 (6,5)	$\chi^2 = 0,93$; $P = 0,33$; $OR = 2,62$; 95% CI 0,57–12,16
	AC+CC	56 (57,1)	10 (32,3)	$\chi^2 = 4,88$; $P = 0,03$; $OR = 2,8$; 95% CI 1,19–6,57
MTR A2758G	Алель А	125 (63,8)	39 (62,9)	$\chi^2 = 0,001$; $P = 0,98$; $OR = 1,04$; 95% CI 0,58–1,88
	Алель G	71 (36,2)	23 (37,1)	$\chi^2 = 0,001$; $P = 0,98$; $OR = 0,96$; 95% CI 0,53–1,74
	AA	45 (45,9)	14 (45,2)	$\chi^2 = 0,018$; $P = 0,89$; $OR = 1,03$; 95% CI 0,46–2,32
	AG	35 (35,7)	11 (35,5)	$\chi^2 = 0,04$; $P = 0,85$; $OR = 1,01$; 95% CI 0,44–2,35
	GG	18 (18,4)	6 (19,3)	$\chi^2 = 0,02$; $P = 0,89$; $OR = 0,94$; 95% CI 0,34–2,62
	AG+GG	53 (54,1)	17 (54,8)	$\chi^2 = 0,018$; $P = 0,89$; $OR = 0,97$; 95% CI 0,43–2,18
MTRR A66G	Алель А	119 (60,7)	28 (45,2)	$\chi^2 = 4,04$; $P = 0,04$; $OR = 1,87$; 95% CI 1,05–3,34
	Алель G	77 (39,3)	34 (54,8)	$\chi^2 = 4,04$; $P = 0,04$; $OR = 0,53$; 95% CI 0,29–0,95
	AA	38 (38,8)	8 (25,8)	$\chi^2 = 1,21$; $P = 0,27$; $OR = 1,82$; 95% CI 0,74–4,48
	AG	43 (43,9)	12 (38,7)	$\chi^2 = 0,089$; $P = 0,77$; $OR = 1,23$; 95% CI 0,54–2,83
	GG	17 (17,3)	11 (35,5)	$\chi^2 = 3,56$; $P = 0,06$; $OR = 0,38$; 95% CI 0,16–0,94
	AG+GG	60 (61,2)	23 (74,2)	$\chi^2 = 1,21$; $P = 0,27$; $OR = 0,55$; 95% CI 0,22–1,35

Таблиця 2. Середня концентрація гомоцистеїну в сироватці крові залежно від досліджуваних генотипів, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$

Генотип		Хворі на СПКЯ		Контрольна група		P
		n	ГЦ, мкмоль/л	n	ГЦ, мкмоль/л	
MTHFR C677T	CC	36	11,4 ± 0,2	18	8,4 ± 0,2	< 0,001
	CT	42	12,9 ± 0,2	12	9,2 ± 0,3	< 0,001
	TT	20	14,6 ± 0,3	1	9,8	
MTHFR A1298C	AA	42	10,6 ± 0,2	21	7,9 ± 0,2	< 0,001
	AC	41	11,8 ± 0,2	8	8,3 ± 0,3	< 0,001
	CC	15	13,8 ± 0,3	2	8,8	
MTR A2758G	AA	45	11,4 ± 0,2	14	7,9 ± 0,2	< 0,001
	AG	35	12,2 ± 0,2	11	8,2 ± 0,2	< 0,001
	GG	18	11,9 ± 0,2	6	8,4 ± 0,3	< 0,001
MTRR A66G	AA	38	12,4 ± 0,2	8	8,8 ± 0,3	< 0,001
	AG	43	11,9 ± 0,2	12	9,2 ± 0,3	< 0,001
	GG	17	9,8 ± 0,3	11	8,2 ± 0,3	< 0,01

Крім цього, такі генотипи поєднувались зі збільшенням показника відношення шансів виникнення СПКЯ (табл. 1). За умов компаунд-гетерозиготних мутацій MTRR A66G та MTR A2756G спостерігалось ще більше зростання концентрації ГЦ ($13,8 \pm 0,2$ мкмоль/л; $P < 0,05$). Щодо гомозиготного генотипу з двома алелями G, то він вірогідно частіше реєструвався в контрольній групі (табл. 1). Пацієнтки з генотипом MTRR G66G мали більш низькі рівні ГЦ (табл. 2). Проведений статистичний аналіз показав, що наявність двох алелів GG не є фактором ризику розвитку СПКЯ ($OR = 0,38$; $95\% CI 0,16-0,94$). Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників, які висувують гіпотезу щодо протекторних властивостей рецесивної гомозиготної моделі [20].

Отже, вищезазначене вказує на наявність асоціації між поліморфізмом генів фолатного циклу та ризиком виникнення СПКЯ, що, ймовірно, опосередковано концентрацією ГЦ у сироватці крові.

Обговорення

У науковій літературі питання щодо асоціації поліморфізму генів фолатного циклу з ризиком розвитку СПКЯ залишається суперечливим, а неоднозначність отриманих результатів насамперед пов'язують з генетичною різноманітністю, яка існує серед різних етнічних груп [17]. Отже, ми вважали за доцільне проаналізувати мутації генів MTHFR, MTRR, MTR та їх здатність модулювати ризик розвитку СПКЯ у жінок, які проживають на сході України, оскільки припускали існування можливих особливостей, з урахуванням впливу епігенетичних факторів, та не знайшли подібних досліджень. Отримані дані свідчать про те, що поліморфні варіанти генів, які кодують ферменти фолатного циклу, мали місце як у хворих на СПКЯ, так і у здорових жінок, однак за умов СПКЯ спостерігалась істотно вища концентрація ГЦ у сироватці крові. ГЦ вважається найбільш чутливим маркером генетично детермінованих порушень у фолатному циклі [5–7]. Проведений у роботі аналіз гена MTHFR показав існування асоціативних зв'язків між наявними поліморфними варіантами та ризиком виникнення СПКЯ. Так, гомозиготний мутаційний генотип T677T, ймовірно, здатен найбільш сильно знижувати активність відповідного ферменту, оскільки наявність двох патологічних алелів супроводжувалась більш високим середнім рівнем ГЦ у сироватці крові та зростанням показника відношення шансів виникнення СПКЯ порівняно з гетерозиготним генотипом. Між поліморфізмом у локусі 1298 та СПКЯ також існувала асоціація, сила якої залежала від кількості алелів C та була опосередкована рівнем ГЦ. Наше припущення, що активність ферменту MTHFR за умов мутації у локусі 1298 знижується не так суттєво, як при змінах у локусі 677, збігається з думкою інших дослідників [20, 21].

Щодо гена MTR A2756G, то ми не виявили зв'язку між його поліморфними варіантами та шансом виникнення СПКЯ, що узгоджується з нечисленними даними літератури, у якій були проаналізовані результати досліджень, проведених у різних етнічних групах [22].

Асоціація між геном MTRR та СПКЯ реєструвалась при генотипах A66A та A66G. Привертало увагу, що генотип G66G частіше зустрічався серед жінок контрольної групи. Можливим поясненням цього може бути припущення вітчизняних дослідників, згідно з яким висока частота цієї рецесивної гомозиготності серед жінок української популяції може мати адаптивне значення, а мутації MTRR G66G мають протекторні властивості [23]. Результати нашого дослідження також свідчать на користь цієї гіпотези, оскільки цей поліморфний варіант вірогідно не змінював показник шансу розвитку СПКЯ.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що несприятливі поліморфні варіанти генів фолатного циклу асоціюються з ризиком виникнення СПКЯ, що, ймовірно, обумовлено зростанням концентрації ГЦ у сироватці крові. Компаунди генів MTHFR, MTRR, MTR поєднуються зі ще більшим зростанням показників ГЦ та відношення шансів ризику виникнення СПКЯ порівняно з будь-якою окремою мономутациєю. Отже, поліморфізм гена MTHFR та синергічний ефект мутацій генів MTHFR, MTR, MTRR можуть бути важливими генетичними детермінантами рівня ГЦ та ризику виникнення СПКЯ, однак це потребує подальшого дослідження у більш численній вибірці.

Висновки

У жінок української популяції поліморфні варіанти гена MTHFR 677/1298 асоціювались з більш високими рівнями ГЦ у сироватці крові та ризиком розвитку СПКЯ, а ступень асоціації залежав від кількості алелів ризику T та C.

Показник шансу розвитку СПКЯ збільшувався у носіїв генотипів MTRR A66A та A66G, тоді як мутантний гомозиготний генотип G66G частіше зустрічався в контрольній групі та не мав значного впливу на рівень ГЦ.

Відсутні дані, які б підтверджували, що ген MTR є кандидатом розвитку СПКЯ, а його поліморфні варіанти мають негативний вплив на рівень ГЦ.

Поєднання мутацій генів, які беруть участь у метаболізмі фолієвої кислоти: MTHFR C677T та A1298C, MTR A2756G та MTHFR C677T, MTRR A66G та MTR A2756G — призводило до більш істотних порушень реметилювання ГЦ, що супроводжувалось його накопиченням у сироватці крові та зростанням ризику розвитку СПКЯ.

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

Внесок авторів. *Архипкіна Т.Л.* — розробка ідеї та плану дослідження, концепції роботи; збір даних, статистичний аналіз даних та їх обговорення, підготовка статті до друку; *Бондаренко В.О.* — розробка ідеї та плану дослідження, концепції роботи; статистичний аналіз даних та їх обговорення, підготовка статті до друку; *Любимова Л.П.* — набір клінічного матеріалу, статистичний аналіз даних та їх обговорення, підготовка статті до друку; *Місюра К.В.* — розробка ідеї та плану дослідження, концепції роботи; обговорення.

Список літератури

1. Aversa A., La Vignera S., Rago R., Gambineri A., Nappi R.E., Calogero A.E., Ferlin A. *Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions*. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020 Aug 11. 11. 516. doi: 10.3389/fendo.2020.00516. PMID: 32849300; PMCID: PMC7431619.
2. Zhu T., Goodarzi M.O. *Causes and consequences of polycystic ovary syndrome: insights from Mendelian randomization*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. 107(3). e899–e911. doi: 10.1210/clinem/dgab757.
3. Hiam M.-A., Laven T. *The genetics of polycystic ovary syndrome: an overview of candidate gene systematic reviews and genome-wide association studies*. *J. Clin. Med.* 2019. 8(10). 1606. doi: 10.3390/jcm8101606.
4. Maharjan P., Hong P. *The Effects of Plasma Homocysteine in PCOS Women: A Review*. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. 8. 39–50. doi: 10.4236/ojog.2018.81005.
5. Bhushan R., Sinha P. *Correlation of Serum Homocysteine Levels and Hyperinsulinaemia with Body Mass Index in Polycystic Ovarian Syndrome*. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2022. 15(1). 34–41. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_147_21.
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. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1235>.
7. Fouani F.Z., Fadaei R., Moradi N., et al. *Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: a case-control study*. *PLoS One*. 2020. 15(4). e231943. doi: 10.1371/journal.pone.0231943.
8. Portillo F., Vázquez J., Pajares M.A. *Protein-protein interactions involving enzymes of the mammalian methionine and homocysteine metabolism*. *Biochimie*. 2020. 173. 33–47. doi: 10.1016/j.biochi.2020.02.015.
9. Kako K., Kim J.D., Fukamizu A. *Emerging impacts of biological methylation on genetic information*. *Journal of Biochemistry*. 2019. 165(1). 9–18. doi: 10.1093/jb/mvy075.
10. Perla-Kaján J., Jakubowski H. *Dysregulation of Epigenetic Mechanisms of Gene Expression in the Pathologies of Hyperhomocysteinemia*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(13). 3140. doi: 10.3390/ijms20133140.
11. Xiong Y., Bian C., Lin X., et al. *Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer*. *Biosci. Rep.* 2020. 40(7). BSR20200995. doi: 10.1042/BSR20200995.
12. Zhu X., Hong X., Chen L., et al. *Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms with genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome: A PRISMA-compliant meta-analysis*. *Gene*. 2019. 719. 144079. doi: 10.1016/j.gene.2019.144079.
13. Ożegowska K., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J., et al. *Is there an association between the development of metabolic syndrome in PCOS patients and the C677T MTHFR gene polymorphism?* *Ginek. Pol.* 2016. 87(4). 246–53. doi: 10.17772/gp/61751.
14. Feng W., Zhang Y., Pan Y., et al. *Association of three missense mutations in the homocysteine-related MTHFR and MTRR gene with risk of polycystic ovary syndrome in Southern Chinese women*. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021. 19. 5. doi: 10.1186/s12958-020-00688-8.
15. Jiao X., Chen W., Zhang J., et al. *Variant alleles of the ESR1, PPARG, HMGA2, and MTHFR genes are associated with polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population: a case-control study*. *Front. Endocrinol.* 2018. 9. 504. doi: 10.3389/fendo.2018.00504.
16. Yuan X., Wang T., Gao J., et al. *Associations of homocysteine status and homocysteine metabolism enzyme polymorphisms with hypertension and dyslipidemia in a Chinese hypertensive population*. *Clin. Exp. Hypertens.* 2020. 42(1). 52–60. doi: 10.1080/10641963.2019.1571599.
17. Talwar S., Prasad S., Kaur L., et al. *MTR, MTRR and CBS Gene Polymorphisms in Recurrent Miscarriages: A Case Control Study from North India*. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2022. 15(2). 191–196. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_186_21.
18. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. *Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups*. *Int. J. Mol. Sciences*. 2020. 21(4). 1421. doi: 10.3390/ijms21041421.
19. *The Rotterdam ESHRE/ASRM — sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. *Hum. Reprod.* 2004. 19(1). 41–47.
20. Santos T.B., Paula H.K., Spadotto Balarin M.A., et al. *Can the genetic polymorphisms of the folate metabolism have an influence in the polycystic ovary syndrome?* *Arch. Endocrinol. Metab.* 2019. 63(5). 501–508. doi: 10.20945/2359-399700000167.
21. Li Y., Zhu H., Liu M., et al. *Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with polycystic ovary syndrome risk: A meta-analysis update*. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99(4). e18720. doi: 10.1097/MD.00000000000018720.
22. Lei L., Ding L., Su J., Liu M., et al. *Attenuated expression of MTR in both prenatally androgenized mice and women with the hyperandrogenic phenotype of PCOS*. *PLoS One*. 2017. 12(12). e0187427. doi: 10.1371/journal.pone.0187427.
23. Grechanina E., Lesovoy V., Myasoedov V., Grechanina Yu., Gusar V. *Regular relationship between the development of some epigenetic diseases and impaired DNA methylation due to deficiency of folate cycle enzymes*. *Ultrasonic Perinatal Diagnostics*. 2010. 29. 27–59. (in Russian).

Отримано/Received 30.05.2023

Рецензовано/Revised 09.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 17.10.2023 ■

Information about authors

Arkhypkina T.L., MD, PhD, senior researcher, senior researcher of the department of clinical endocrinology, State institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5529-7583>

Bondarenko V.A., MD, PhD, professor, chief researcher of the department of clinical endocrinology, State institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9254-3875>

Lyubimova L.P., PhD, senior researcher, obstetrician-gynecologist, department of surgical endocrinology and gynecology clinic, State institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2984-6969>

Misiura K.V., MD, PhD, professor head of the department of pathomorphology and genetics of endocrine diseases; director of the State institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

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.L. Arkhypkina — development of the research idea and plan, work concept, data collection, statistical analysis of data and their discussion, preparing the article for publication; V.A. Bondarenko — development of the research idea and plan, work concept, statistical analysis of data and their discussion, preparing the paper for publication; L.P. Lyubimova — collection of clinical material, statistical analysis of data and their discussion, preparing the article for publication; K.V. Misiura — development of the research idea and plan, work concept, discussion.

T.L. Arkhyapkina, V.A. Bondarenko, L.P. Lyubimova, K.V. Misiura
State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Level of homocysteine and polymorphism of genes involved in folate metabolism in women with polycystic ovary syndrome

Abstract. Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a multifactorial disease in the development of which gene polymorphism plays an important role. In recent years, data on the role of homocysteine (Hcy) in the formation of PCOS have appeared, and hyperhomocysteinemia is even considered one of the main symptoms of this disease. The causes of an impaired Hcy metabolism are varied and mainly depend on the condition of the genes encoding enzymes of the folate cycle. At the same time, available data on the effect of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTR), and methionine synthase reductase (MTRR) gene polymorphisms on the development of hyperhomocysteinemia and the risk of PCOS are few and contradictory. The purpose of the study was to investigate the polymorphisms of the main genes encoding enzymes of the folate cycle (MTHFR, MTR, MTRR) and to reveal their relationship with the level of Hcy in PCOS. **Material and methods.** One hundred and twenty-nine women aged 20–28 years were examined: the main group — 98 patients with PCOS, the control group — 31 healthy women. The serum content of Hcy was evaluated and a molecular genetic study was conducted to identify the MTHFR, MTR, and MTRR genes. **Results.** Polymorphic variants of genes involved in folate metabolism were found in both patients with PCOS and in healthy women. However, serum concentration of Hcy was significantly higher in PCOS. Analysis of the MTHFR C677T polymorphism gene showed that the presence of the mutant T allele was associated with an increased Hcy level ($12.9 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$) and the risk of PCOS (odds ratio (OR) = 1.19; 95% confidence interval (CI) 0.52–2.71). In the presence of two

T alleles, the level of Hcy ($14.6 \pm 0.3 \mu\text{mol/L}$) and the risk of developing PCOS (OR = 7.69; 95% CI 0.98–59.87) increased even further compared to the functionally "normal" C677C genotype. There was also an association between the MTHFR gene polymorphism at locus 1298 and PCOS whose strength depended on the number of pathological C alleles and was mediated by Hcy content, although this mutation was accompanied by a less significant increase in the level of Hcy than the mutation at locus 677. Compared to carriers of the homozygous A1298A genotype, the risk of developing PCOS was 5.7 times higher in patients with one C allele, and 7.3 times higher in the presence of two C alleles. The MTRR A66A and A66G genotypes were associated with a significant increase in the level of Hcy compared to that of the control group and were associated with an increased risk of PCOS. The mutant homozygous G66G genotype was more common in the control group and had no significant effect on Hcy concentration. It is not proved that the MTR gene is a candidate gene for the development of PCOS, and its polymorphic variants have a negative effect on the level of Hcy. The combination of MTHFR C677T and A1298C, MTHFR C677T and MTR A2756G, MTR A2756G and MTRR A66G gene mutations are associated with a greater increase in Hcy and the risk of developing PCOS compared to any individual monomutation. **Conclusions.** The MTHFR gene polymorphism and the synergistic effect of the MTHFR, MTR, MTRR gene mutations can be important genetic determinants for homocysteine levels and the risk of PCOS. **Keywords:** polycystic ovary syndrome; homocysteine; MTHFR genes; MTR; MTRR

Книга «Recent Topics in Autonomic Nervous System»

London, UK: IntechOpen, 2023.

Edition by María Elena Hernández Aguilar
and Gonzalo Emiliano Aranda Abreu

IntechOpen — провідне світове видавництво книг у відкритому доступі, що спеціалізується на технологіях, науці та медицині. Книги, опубліковані в IntechOpen, індексуються у Clarivate Web of Science™ Core Collection (BKCI). BKCI є частиною Web of Science Core Collection (WoSCC), яка зарекомендувала себе як провідний світовий індекс цитування. Скористатися ресурсами платформи можна, перейшовши за лінком <https://www.intechopen.com/open-for-submissions?hasNoEditors=0&sort=dateEndThirdStepPublish>.

Особливо приємно, що авторами одного з розділів цього солідного видання є співробітники та молоді вчені Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького — Вікторія Сергієнко, Марта Гоцко, Юрій Маркевич, Мартин-Юрій Маркевич, Володимир Сегін, Людмила Сергієнко та Олександр Сергієнко (Victoria Serhiyenko, Marta Hotsko, Yuriy Markevich, Martyn-Yurii Markevich, Volodymyr Segin, Ludmila Serhiyenko and Alexandr Serhiyenko. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy: Link Between Heart Rate Variability, Violated Blood Pressure Pattern and Pulse Wave Velocity. In: Aguilar MEH, Abreu GEA, editors. Recent Topics in Autonomic Nervous System. London, UK: IntechOpen, 2023. P. 1-22. ISBN 978-1-83768-346-8. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.112894>).

Метою розділу книги «Recent Topics in Autonomic Nervous System» було проаналізувати сучасний стан проблеми взаємозв'язку між цукровим діабетом і порушеннями циркадного ритму, варіативністю ритму серця (BPC) та жорсткістю судинної стінки. Відомо, що порушення BPC і варіативності артеріального тиску можуть підвищувати ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ACC3).

Фактором ризику ACC3, як-от аритмії, інсульту, застійна серцева недостатність, гострі коронарні синдроми та синдром раптової смерті, є кардіальна автономна нейропатія. Хронобіологічна оцінка BPC і AT та оптимізація ефективності своєчасного лікування може значно знизити ризик смерті внаслідок серцево-судинних захворювань, зокрема раптової серцевої смерті. Відомо, що фізіологічна діяльність серцево-судинної системи знаходиться під контролем вегетативної нервової системи. Пошкодження вегетативних нервів призводить до дисфункції контролю частоти серцевих скорочень та судинної динаміки, зокрема, до кардіальної автономної нейропатії. Метаболічні порушення та значна захворюваність і смертність хворих на цукровий діабет багато в чому спричинені вегетативним дисбалансом між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами. Існує тісний кореляційний зв'язок між змінами нейроендокринної архітектури сну, добовими коливаннями часу, метаболізмом глюкози, вегетативною функцією та добовими профілями артеріального тиску і частоти серцевих скорочень, а також існують докази порушення циркадного ритму у хворих на цукровий діабет.

Книга «Recent Topics in Autonomic Nervous System» призначена для широкої аудиторії, зокрема викладачів кафедр внутрішньої медицини та суміжних дисциплін; лікарів загальної практики; терапевтів та спеціалістів у галузі ендокринології, кардіології, педіатрії, геріатрії, епідеміології та охорони здоров'я.

Володимир Паньків, доктор медичних наук,
професор, завідувач відділу профілактики,
лікування цукрового діабету та його ускладнень
Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України ■

Для нотаток



«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



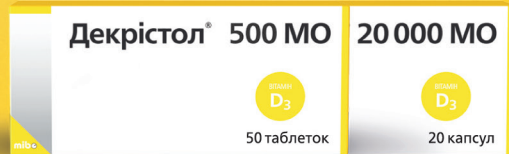
AKSIMED.UA • 044 390 00 55

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20000 MO

Certificate of Free Sale Декрістол® D₃: 1000 MO – 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Коуплі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить холекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих (з виявленням ризику такого дефіциту). Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали 6 змюту озонитя частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно з даними Sale out системи дослідження «Pharmlogica» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рівня А11С С05 холекальциферол та дієтичних добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрзняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина, www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20 000 MO. Коуплі прозорі чи м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів в дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Падіння чутливості до якоїсь речовини, фракції солі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпергілікемія. Гіперліпідемія. Д. Псевдогіпопаратиріоз. Нейролігіаз. Ніркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надється для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

