



International journal of endocrinology

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

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

Новий
склад^{1-4*}

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

- Оригінальний препарат⁵
- Висока стабільність у будь-якому кліматі⁵
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів^{1-4, 6, 7}
- Без компонентів тваринного походження¹⁻⁴
- Таблетку можна розділити на рівні дози¹⁻⁴

Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Скорочена інформація про лікарські засоби L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 і № UA/8133/01/01, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05

Діючі речовини: 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання.** Добровільний зоб з еутиреоїдним станом функцій щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функцій щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії – для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану – для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг; як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії – для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкреатит; одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто і часто: прискорене серцебиття, безсоння, головний біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність. **Спосіб застосування та дози.** Індивідуальну добу дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина. 1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05. 5. Патент Європейського патентного відомства № EP3576795A1 на пероральний тиреоїдний терапевтичний засіб, термін дії до 02 лютого 2038 року. Доступний за посиланням: <https://patents.google.com/patent/EP3576795A1/en>. 6. Додаток 24 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений Наказом МОЗ № 426 від 26.08.2005 зі змінами. Доступний за посиланням <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#n340>. 7. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). Доступний за посиланням: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medical-products-human-use>

* Зміна складу таблеток в частині допоміжних речовин.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.
UA-Thy-01-2025-V1-Press. Останній перегляд 21.01.2025.



www.mif-ua.com

BERLIN-CHEMIE
MENARINIТом 21,
№ 2,
2025



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Буковинський державний медичний університет



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

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

Том 21, № 2, 2025

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 21, № 2, 2025

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

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 А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220*

*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 27.03.2025 р., протокол № 8*

*Регістрація: ідентифікатор медіа R30-04748. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1718 від 23.05.2024*

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 19,53

Тираж 3000 прим. Зам. 2025-iej-146.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного ендокринологічного журналу»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Дідушко Оксана Миколаївна

(Івано-Франківськ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)

Бондаренко В.О.

(Харків, Україна)

Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)

Власенко М.В.

(Вінниця, Україна)

Геруш І.В. (Чернівці, Україна)

Гончарова О.А.

(Харків, Україна)

Караченцев Ю.І.

(Харків, Україна)

Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)

Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)

Коваль С.М. (Харків, Україна)

Комісаренко Ю.І.

(Київ, Україна)

Кравченко В.І. (Київ, Україна)

Кравчун Н.О. (Харків, Україна)

Лучицький Є.В. (Київ, Україна)

Маньковський Б.М.

(Київ, Україна)

Місюра К.В. (Харків, Україна)

Мітченко О.І. (Київ, Україна)

Паламарчук В.О.

(Київ, Україна)

Пасечко Н.В.

(Тернопіль, Україна)

Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)

Резніков О.Г. (Київ, Україна)

Сергієнко О.О. (Львів, Україна)

Скрипник Н.В.

(Івано-Франківськ, Україна)

Соколова Л.К. (Київ, Україна)

Тронько М.Д. (Київ, Україна)

Урбанович А.М. (Львів, Україна)

Prof. Alekna Vidmantas

(Вільнюс, Литва)

Prof. Bednarczuk Tomasz

(Варшава, Польща)

Prof. Brenta Gabriela

(Буенос Айрес, Аргентина)

Prof. Czupryniak Leszek

(Варшава, Польща)

Prof. Holick Michael

(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas Mário Rui G.

(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota Maria F.A.

(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas Nikolaos

(Александруполіс, Греція)

As. Prof. Radzevičienė Lina

(Каунас, Литва)

Prof. Standl Eberhard

(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč Ivan

(Кошице, Словаччина)

Prof. Yki-Järvinen Hannele

(Гельсінкі, Фінляндія)

Prof. Zimmet Paul

(Мельбурн, Австралія)

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, 2025
© Заславський О.Ю., 2025



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 21, № 2, 2025

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

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 21.02.2024 № 220*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of State Higher Education Insti-
tution "Bukovinian State Medical University of Ministry of Health
of Ukraine" (27.03.2025, Protocol № 8)*

*Registration: Media identifier R30-04748. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718
dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 19,53

Circulation 3000. Order 2025-iej-146.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Editorial board of the International Journal of Endocrinology)

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

www.mif-ua.com, <https://iej.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor

Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko V.O.

(Kharkiv, Ukraine)

Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Vlasenko M.V.

(Vinnytsia, Ukraine)

Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)

Goncharova O.A.

(Kharkiv, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.

(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.

(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.

(Kyiv, Ukraine)

Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Palamarchuk V.O.

(Kyiv, Ukraine)

Pasyechko N.V.

(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)

Serhiyenko O.O. (Lviv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Bednarczuk T.

(Warsaw, Poland)

Prof. Brenta G.

(Buenos Aires, Argentina)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas M.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standler E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.

(Melbourne, Australia)

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, 2025
© Zaslavsky O. Yu., 2025

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

Звернення головного редактора	6	Appeal of editor-in-chief	6
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Передова стаття

Leading Article

<i>Вернигородський В.С., Власенко М.В., Паньків В.І., Крохмалюк О.К., Вернигородська М.В., Товкай О.А., Юзвенко Т.Ю.</i> Критерії направлення на проведення оцінювання повсякденного функціонування особи з ендокринною патологією	8	<i>V.S. Vernygorodsky, M.V. Vlasenko, V.I. Pankiv, O.K. Krokhmaluk, M.V. Vernygorodska, O.A. Tovkai, T.Yu. Yuzvenko</i> Criteria for assessment of activities of daily living in a person with endocrine pathology	8
---	---	---	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Креницька Д.І., Карбовський В.Л., Ludovico Abenavoli, Фалалєєва Т.М., Giuseppe Guido Maria Scarlata, Ракша Н.Г., Вовк Т.Б., Кот Л.І., Савчук О.М., Maria Luisa Gambardella, Ковальчук О.І., Паньків В.І., Остапченко Л.І.</i> Рівні запальних, ангіогенних та стресових біомаркерів у плазмі донорів залежно від титрів anti-SARS-CoV-2 IgG	17	<i>D.I. Krenytska, V.L. Karbovskyy, Ludovico Abenavoli, T.M. Falalyeyeva, Giuseppe Guido Maria Scarlata, N.G. Raksha, T.B. Vovk, L.I. Kot, O.M. Savchuk, Maria Luisa Gambardella, O.I. Kovalchuk, V.I. Pankiv, L.I. Ostapchenko</i> The levels of inflammatory, angiogenic, and stress biomarkers in plasma of donors depending on anti-SARS-CoV-2 IgG titers	17
<i>Резніченко Г.І., Резніченко Ю.Г., Сміян С.А., Бобришева С.В., Гордійчук О.О.</i> Сучасні підходи до терапії дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії в жінок репродуктивного віку із застосуванням негормонального комплексу Юнона Фармліга	26	<i>G.I. Reznichenko, Yu.G. Reznichenko, S.A. Smiyan, S.V. Bobrysheva, O.O. Gordiychuk</i> Modern approaches to the treatment of dyshormonal breast dysplasia and mastalgia in women of reproductive age using the dietary supplement Junona Farmlyga	26
<i>Місюра К.В., Рощенко Л.В., Тищенко Т.В., Воронцов В.М., Рижко П.П., Пузік Н.Г., Ткачик Т.Е., Федота О.М.</i> Метаболічний статус та генетичні особливості одновуглецевого метаболізму у хворих на псоріаз на тлі антиметаболітної терапії	35	<i>K.V. Misiura, L.V. Roschenyuk, T.V. Tyzhnenko, V.M. Vorontsov, P.P. Ryzhko, N.G. Puzik, T.E. Tkachyk, O.M. Fedota</i> Metabolic status and genetic features of one-carbon metabolism in psoriasis patients during antimetabolite-based therapy	35
<i>Єрохович В.М., Карпенко О.В., Льків Є.І., Кобиляк Н.М., Палієнко І.А., Думка І.В., Комісаренко Ю.І.</i> Ранні маркери ураження нирок при цукровому діабеті 2-го типу: роль вітамін-D-зв’язуючого білка	42	<i>V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, Ye.I. Ilkiv, N.M. Kobylak, I.A. Paliienko, I.V. Dumka, Yu.I. Komisarenko</i> Early markers of renal damage in type 2 diabetes: role of vitamin D-binding protein	42
<i>Коцюбіїчук З.Я., Антонів А.А., Руснак-Каушанська О.В., Каньовська Л.В., Яринич Ю.М.</i> Комплексне лікування пацієнтів із цукровим діабетом типу 2, ускладненим діабетичною хворобою нирок, із супутнім неалкогольним стеатогепатитом	48	<i>Z.Ya. Kotsiubiichuk, A.A. Antoniv, O.V. Kaushanska, L.V. Kanovska, Yu.M. Yarinich</i> Comprehensive treatment of patients with type 2 diabetes, complicated by diabetic kidney disease, with concomitant non-alcoholic steatohepatitis	48
<i>Іванова А.С., Мелеховець О.К., Мелеховець Ю.В.</i> Комплексний підхід до лікування діабетичних виразок стопи у пацієнтів з анізомелією	54	<i>A.S. Ivanova, O.K. Melekhovets, I.V. Melekhovets</i> A comprehensive approach to diabetic foot ulcers treatment in patients with anisomelia	54
<i>Саєнко Я.А., Маньковський Б.М.</i> Частота виявлення та чинники підвищених рівнів діабет-асоційованих автоантитіл у крові пацієнтів з клінічним перебігом цукрового діабету 2-го типу	61	<i>Y.A. Saienko, B.M. Mankovsky</i> Frequency of detection and factors of elevated levels of diabetes-associated autoantibodies in the blood of patients with clinical type 2 diabetes mellitus	61
<i>Бойко В.В., Кріцак В.В., Соцьєва А.Л., Ткаченко В.В.</i> Хірургічна тактика при вузлових захворюваннях щитоподібної залози з компресійним синдромом	69	<i>V.V. Boyko, V.V. Kritsak, A.L. Sochnieva, V.V. Tkachenko</i> Surgical tactics for nodular thyroid diseases with compression syndrome	69

<i>Булдигіна Ю.В., Белякова Ю.І., Вацик М.М., Терехова Г.М.</i> Взаємозв'язок між показниками тиреоїдного статусу і рівнем пролактину в жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреїдитом і субклінічним гіпотиреозом 74	<i>Yu.V. Buldygina, Yu.I. Beliakova, M.M. Vatsyk, H.M. Terekhova</i> The correlation between thyroid status parameters and prolactin levels in reproductive-age women with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism 74
<i>Сук С.А., Могілевський С.Ю., Ковтун М.І., Жупан Б.Б.</i> Новий метод оцінки мікроциркуляції центральної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу 81	<i>S.A. Suk, S.Yu. Mogilevskyy, M.I. Kovtun, B.B. Zhupan</i> A new method of assessing microcirculation of the central retina in patients with different stages of diabetic macular edema in type 2 diabetes 81
<i>Гончарова О.А., Дубовик В.М., Герасименко Л.В., Чернявська І.В.</i> Вплив хронічного стресу на показники особистісної та ситуативної тривожності у хворих на дифузний токсичний зоб 88	<i>O.A. Goncharova, V.M. Dubovyk, L.V. Gerasymenko, I.V. Chernyavska</i> The effect of chronic stress on indicators of personal and situational anxiety in patients with Graves' disease 88
<i>Михальчишин Г., Комісаренко Ю., Косінов А.</i> Стратегія немедикаментозного менеджменту метаболічного синдрому, який супроводжується станом предіабету та артеріальною гіпертензією 93	<i>G. Myhalchysyn, J. Komisarenko, A. Kosinov</i> Strategy of non-drug management of metabolic syndrome, which is accompanied by prediabetes and hypertension 93
<i>Бобрик М.І., Юзвенко В.С., Малий Д.Ю., Комісаренко Ю.І.</i> Зв'язок рівня мелатоніну й інсулінорезистентності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу за умов хронічного стресу під час воєнного стану 99	<i>M.I. Bobryk, V.S. Yuzvenko, D.Y. Malyy, Y.I. Komisarenko</i> The relationship between melatonin levels and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus under chronic war stress 99
<i>Онофрійчук Ю.А.</i> Ефективність рифаксимиу в лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника із запором та аутоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом 104	<i>Yu.A. Onofrijchuk</i> Efficiency of management of patients with irritable bowel syndrome with constipation and autoimmune thyroiditis with hypothyroidism using rifaximin 104
<i>Кулаєць Н.М., Кулаєць В.М.</i> Клінічне та прогностичне значення співвідношень біомаркерів у хворих на серцеву недостатність із супутніми фібриляцією передсердь і цукровим діабетом 112	<i>N.M. Kulaiets, V.M. Kulaiets</i> Clinical and prognostic significance of biomarker ratios in patients with heart failure and concomitant atrial fibrillation and diabetes mellitus 112

Огляд

<i>Чистик Т.</i> Практичні аспекти скринінгу та лікування гіпотиреозу в сучасних умовах 121
<i>Лунько Т.А., Литвиненко О.О., Лунько А.С., Коноваленко С.В., Хмель А.В.</i> Рак молочної залози як загрозливий сценарій у результаті розвитку перересного синдрому ендометріозу та доброякісної мастопатії: огляд літератури 127
<i>Чистик Т.</i> Йод та селен — невід'ємна складова менеджменту аутоімунної патології щитоподібної залози 136
<i>Пашковська Н.В., Пашковський В.М.</i> Цукровий діабет та деменція: сучасні дані 141
<i>Абатуров О.Є., Березенко В.С., Нікуліна А.О.</i> Епігенетичний вплив довгих некодуючих РНК на розвиток інсулінорезистентності при метаболічно асоційованій жировій хворобі печінки (частина 1) 154
<i>Маркін Л., Малачинська М., Коритко О.</i> Воєнний стан в Україні як фактор ризику гестаційних розладів 165

Review

<i>T. Chistyuk</i> Practical aspects of screening and treatment for hypothyroidism in modern conditions 121
<i>T.A. Lunko, O.O. Lytvynenko, A.S. Lunko, S.V. Konovalenko, A.V. Khmel</i> Breast cancer is a threatening scenario resulting from the development of endometriosis and benign breast disease overlap syndrome: literature review 127
<i>T. Chistyuk</i> Iodine and selenium are an integral part of the management of autoimmune thyroid disease 136
<i>N.V. Pashkovska, V.M. Pashkovskyy</i> Diabetes and dementia: current data 141
<i>O.E. Abaturon, V.S. Berezenko, A.O. Nikulina</i> Epigenetic influence of long non-coding RNAs on the development of insulin resistance in metabolically associated fatty liver disease (part 1) 154
<i>L. Markin, M. Malachynska, O. Korytko</i> Martial law in Ukraine as a risk factor for gestational disorders 165

Шановні читачі!

У лютневому випуску 2025 року журналу The Lancet Diabetes and Endocrinology автори L. Dal Maso та ін. аналізують тенденції захворюваності на рак щитоподібної залози (ЩЗ) в США за період з 1975 по 2019 рік.

Встановлено значне зростання захворюваності на рак ЩЗ від 1975 року (5,0 випадку на 100 000 осіб) до 2009 року (14,6 випадку на 100 000 осіб), після чого показник стабілізувався до 2019 року (14,1 випадку на 100 000 осіб). Такий процес відзначався майже в усіх вікових групах, починаючи з 25 років, і був найбільш помітним у середньому віці (приблизно 45–65 років).

Подібно до даних, опублікованих в інших джерелах, рівень смертності від раку ЩЗ залишався практично незмінним у США протягом усього періоду дослідження на рівні 0,5 смерті на 100 000 осіб у 1975 та 2019 роках. Дослідники (М.М. Chen із співавт.) також вперше продемонстрували, що показники метастазування на момент встановлення діагнозу залишалися стабільними на рівні 0,4 випадку на 100 000 осіб упродовж зазначеного періоду.

Ці результати слід розглядати в контексті значної гіпердіагностики раку ЩЗ, яка розпочалася в США в 1980-х роках і з тих пір поширилася майже на всі країни, хоча в різний час і з різною інтенсивністю. Слід зазначити, що слідом за тенденцією в країнах з високим рівнем доходу гіпердіагностика раку ЩЗ поширюється на країни із середнім рівнем доходу, де економічний тягар для пацієнтів і системи охорони здоров'я може бути ще більш вагомим.

Попри те, що захворюваність на рак ЩЗ стабілізувалася в США з кінця 2010-х років, вона все ще висока, причому більшість випадків пов'язані з гіпердіагностикою, як і в багатьох інших країнах світу.

Наполегливий пошук тиреоїдних вузлів невеликих розмірів не має доведених переваг щодо зниження смертності від захворювання, натомість призводить до надмірної діагностики та надмірного лікування багатьох, часто молодих, безсимптомних людей. У понад 90 % осіб із гіпердіагностикою раку ЩЗ проводять тотальну тиреоїдектомію та інші тяжкі та недоцільні процедури (наприклад, лікування радіоактивним йодом). Психологічні наслідки надмірного лікування також впливають на людей. Окрім впливу на якість життя, діагноз раку ЩЗ може спричинити дискримінацію та економічні труднощі для окремих людей, а також непотрібні витрати для систем охорони здоров'я без користі для тривалості життя.



При цьому спостерігається тенденція до зниження захворюваності на рак ЩЗ за період з 2010 року в США та Південній Кореї, де захворюваність найбільша у світі. В інших країнах, включно з Канадою, Францією та Італією, відзначається стабілізація або незначне зниження захворюваності в 2013–2017 роках. Південна Корея повідомила про рівень захворюваності 130 випадків раку ЩЗ на 100 000 жінок у 2013–2017 роках, що значно вище, ніж у США. Така висока захворюваність спостерігалася після того, як ультразвукове дослідження ЩЗ було запроваджено як додаткова послуга в рамках національної програми скринінгу. Це призвело до того, що 16 % жінок проходили скринінг на національному рівні. Якби було запроваджено повне охоплення скринінгом, частота раку ЩЗ у Південній Кореї могла бути в п'ять разів вищою, ніж спостерігалася, і в 15 разів вищою у США.

З іншого боку, офіційні настанови, які рекомендують уникати скринінгу на рак ШЧЗ, зараз покликані лише зупинити збільшення кількості діагнозів раку ШЧЗ, а не привести до значного зниження рівня захворюваності або гіпердіагностики. Також встановлено відсутність вагомого впливу таких факторів ризику, як ожиріння, радіаційне опромінення або дія нітратів, на епідемію раку ШЧЗ у США.

L. Furuuа-Kanamori та співавт. показали, що рак ШЧЗ виявляють у більш ніж 10 % розтинів людей, які померли від інших причин, і що поширеність субклінічного раку ШЧЗ є стабільною протягом усього життя і не зростала протягом останніх кількох десятиліть.

Загалом висновки М.М. Chen та співавт. свідчать про те, що все ще існує велика група людей зі значною частотою вузлів у ШЧЗ. У цих людей за умови проведення скринінгу може продовжуватись гіпердіагностика раку ШЧЗ, якщо не будуть проголошені більш рішучі заклики проти надмірної перевірки стану ШЧЗ та агресивного лікування невеликих вузлів.

Незважаючи на те, що захворюваність на рак ШЧЗ почала дещо знижуватися в США та в деяких інших країнах з високим рівнем доходу, масштаб гіпердіагностики все ще великий і охоплює понад 140 000 людей у США та 2,3 мільйона пацієнтів, у яких діагностовано рак ШЧЗ протягом 2013–2017 років, у всьому світі.

Вітання читачам з підніжжя найкрасивішої в Швейцарії (якщо не у всьому світі) альпійської гори Маттергорн! Канонічні обриси Маттергорну добре відомі зі знаменитого шоколаду Toblerone. Ця вершина — візитна картка

Швейцарії. Коли пік цієї вершини постає у всій красі, від нього складно відірвати зачарований погляд. Цей трикутний пік височіє на 4478 метрів і є справжнім королем чотиритисячників в Альпах.

Щоб побачити це диво, варто скористатися одним із найбільш мальовничих маршрутів, а потяг за цим напрямком вважається найповільнішим (водночас найзнаменитішим) серед інших, щоб насолоджуватися красою Швейцарських Альп. Йдеться про «Льодовиковий експрес» (Glacier Express), який курсує між Санкт-Моріцем і Церматтом. На експресі пасажери піднімаються до вершини перевалу Оберальп. Ця незвичайна неспішна подорож потягом перетворюється на захоптиву пригоду. 290 км він проїжджає за 8 годин. За цей час експрес проходить через численні спіральні тунелі та високі віадуки — загалом 291 міст і 91 тунель — і підіймається на висоту 2000 м над рівнем моря. Сам експрес оснащений великими панорамними вікнами, спроектованими так, щоб забезпечити безперешкодний вид на пейзажі, які захоплюють дух.

Кожен новий день дарує нам можливість почати спочатку, віднайти щось нове і надихнутися на звершення. Багато залежить від того, як ми налаштуємося зранку, які слова звучатимуть у нашій голові і душі.

***З побажаннями відкривати нові горизонти,
зустрічати цікавих людей
та завжди знаходити себе в цьому світі,
головний редактор професор
Володимир Іванович Паньків ■***

Вернигородський В.С.¹, Власенко М.В.¹, Паньків В.І.², Крохмалюк О.К.³,
Вернигородська М.В.¹, Товкай О.А.², Юзвенко Т.Ю.²

¹ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ, Україна

³ Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр, м. Вінниця, Україна

Критерії направлення на проведення оцінювання повсякденного функціонування особи з ендокринною патологією

Резюме. Кількість первинно визнаних особами з інвалідністю за усіма причинами в Україні зросла з 38,8 на 10 тис. населення у 2022 р. до 61,7 на 10 тис. населення — у 2023 р. Усього визнано особами з інвалідністю в Україні у 2023 р. 230 685 осіб порівняно з 145 243 особами в 2022 р. Серед них причиною інвалідності визнана ендокринна патологія у 11 061 особи у 2023 р. проти 7344 осіб у 2022 р. Серед ендокринної патології цукровий діабет став причиною інвалідності у 7924 осіб у 2023 р. проти 5462 осіб у 2022 р. У статті розглядаються основні положення Постанови Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2024 року № 1338 «Деякі питання запровадження оцінювання повсякденного функціонування особи», в якій розроблено покроковий алгоритм з направлення особи на оцінювання. Наводиться перелік анатомічних дефектів та захворювань, при яких група інвалідності встановлюється без строку повторного оцінювання. Описаний порядок направлення вперше на оцінку функціонування особи у конкретних ситуаціях. Наведена класифікація основних критеріїв життєдіяльності та ступенів їх вираженості, а також покроковий алгоритм оформлення особи на оцінювання повсякденного функціонування особи. Розглядаються критерії визначення форми проведення оцінювання повсякденного функціонування особи, а також критерії визначення групи інвалідності хворим з ендокринопатіями (цукровий діабет, гіпотиреоз, хвороба Грейвса, акромегалія, синдром гіперкортицизму, нецукровий діабет, хронічна недостатність кори надниркових залоз). Оцінювання повсякденного функціонування при ендокринопатіях проводиться після повного адекватного лікування за критеріями, затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2024 р. № 1338.

Ключові слова: оцінювання повсякденного функціонування особи; цукровий діабет; гіпотиреоз; хвороба Грейвса; акромегалія; синдром гіперкортицизму; нецукровий діабет; хронічна недостатність кори надниркових залоз

В Україні відзначається зростання числа хворих з різними ендокринопатіями [1]. Патологія ендокринної системи посідає одне з провідних місць у загальній захворюваності населення [2].

У структурі ендокринних захворювань основне місце займає цукровий діабет (ЦД) та патологія щитоподібної залози, які переважно мають хронічний перебіг і можуть призводити до стійкої втрати працездатності та інвалідності [3].

Якщо проаналізувати динаміку інвалідності внаслідок ендокринних захворювань, то вона неухильно зростає [4]. Насамперед це стосується ЦД та його серцево-судинних ускладнень, що є головною причиною інвалідності та смертності хворих [5].

Не менш важливою медичною та соціальною проблемою на сьогодні є патологія щитоподібної залози та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [6, 7].

Кількість первинно визнаних особами з інвалідністю за усіма причинами в Україні зросла з 38,8 на 10 тис. населення у 2022 р. до 61,7 на 10 тис. населення — у 2023 р. По Вінницькій області відповідний показник зріс з 47,6 на 10 тис. населення у 2022 р. до 85,2 на 10 тис. населення у 2023 р. При цьому частка зростання кількості осіб з ендокринною патологією становить до +50 %, серед яких основною патологією залишається цукровий діабет (+44,4 %).

Усього визнано особами з інвалідністю в Україні у 2023 р. 230 685 осіб порівняно з 145 243 особами в 2022 р. Серед них причиною інвалідності визнана ендокринна патологія у 11 061 особи у 2023 р. проти 7344 осіб у 2022 р. Серед ендокринної патології цукровий діабет став причиною інвалідності у 7924 осіб у 2023 р. проти 5462 осіб у 2022 р.

Більшість хворих визнані особами з інвалідністю III групи — 60,9 %, II групи — 31,7 %, IA — 0,8 %, IB — 6,6 % (дані за 2023 рік).

З огляду на вищесказане надзвичайно важливою стала Постанова Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2024 року № 1338 «Деякі питання запровадження оцінювання повсякденного функціонування особи», у якій розроблено і наведено покроковий алгоритм з направлення особи на оцінювання [8].

Постанова визначає основні організаційні засади формування та функціонування експертних команд з оцінювання повсякденного функціонування особи (далі — експертні команди). Експертні команди формуються та функціонують у кластерних та/або надкластерних закладах охорони здоров'я, а також за потреби та/або в разі відсутності затвердженої спроможної мережі закладів охорони здоров'я на території регіону — у закладах охорони здоров'я комунальної або державної форми власності. Перелік лікарів, які мають право проводити оцінювання повсякденного функціонування особи та входити до складу експертних команд, затверджується керівником закладу охорони здоров'я та підлягає оновленню не менш як один раз на рік.

Для початку необхідна інформація, чи входить заклад охорони здоров'я в електронну систему для оцінювання повсякденного функціонування, чи активований в електронній системі (обліковий запис лікуючих лікарів з електронними цифровими підписами від медичного закладу).

Лікуючий лікар — це лікар вузького профілю, що супроводжує та лікує основне захворювання пацієнта, яке найбільше вплинуло на інвалідизацію. Далі лікуючий лікар визначає підстави для направлення. Зараз починається період настання строку повторного огляду осіб з інвалідністю. Цю групу пацієнтів потрібно направити для оцінки відповідності за новими вимогами.

Насамперед потрібно оцінити наявність обмеження здатності: до пересування, самообслуговування, орієнтації, спілкування, контролю за своєю поведінкою, навчання, трудової діяльності. А надалі пов'язати це з тією чи іншою ситуацією.

Справи пацієнтів, що хворіють на ендокринну патологію, розглядаються експертними командами, створеними в закладах охорони здоров'я відповідно до переліку закладів охорони здоров'я, у яких організовується проведення оцінювання повсякденного функціонування особи, затвердженого МОЗ (щодо закладів державної форми власності), розпорядженням керівника області, Київської міської держадміністрації (військової адміністрації) за погодженням з МОЗ.

Справи пацієнтів, що хворіють на хвороби системи кровообігу (100–199 за МК025:2021), з порушеннями кровообігу спинного мозку (Є95.1 за МК025:2021), надсилаються на розгляд експертних команд, створених на базі багатопрофільних надкластерних закладів охорони здоров'я та надкластерних закладів охорони здоров'я за кардіологічним напрямком.

Усього створено 5 напрямків: фтизіопульмонологічний, психіатричний, онкологічний, кардіологічний і загальний.

Перелік анатомічних дефектів та захворювань, при яких група інвалідності встановлюється без строку повторного оцінювання (обумовлених ендокринопатіями)

Група інвалідності II

— Стійкий повний птоз на обох очах після всіх видів відновного лікування та необоротні зміни органу зору з гостротою зору з переносною корекцією 0,05–0,08 або концентричними звуженнями поля зору на 20 градусів від точки фіксації на обидва ока або на око, що краще бачить.

Критерії визначення форми проведення оцінювання повсякденного функціонування особи (перелік захворювань та станів в ендокринології)

За захворювання та стани	Код згідно з Національним класифікатором МК025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»
Злоякісні новоутворення щитоподібної залози та інших ендокринних залоз, що мають III–IV стадію	C73–C75
Набута відсутність кінцівок або їх частин, крім відсутності пальців, набута відсутність стопи та гомілковостопного суглоба	Z89.4
Набута відсутність ноги на рівні чи нижче коліна	Z89.5
Набута відсутність ноги вище коліна	Z89.6
Набута відсутність обох нижніх кінцівок, на будь-якому рівні, за винятком лише пальців стопи	Z89.7
Хвороби печінки: фіброз та цироз печінки, за критерієм Чайлда — П'ю, клас C	K74

Медичні інтервенції, проведення яких є підставою для направлення на оцінювання повсякденного функціонування особи

Назва медичної інтервенції	Код НК025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»
I. Ампутація та екзартикуляції	
Ампутація на рівні передпліччя	44328-00
Ампутація на рівні середньо-зап'ясного суглоба	44325-00
Ампутація вище коліна	44367-00
Ампутація на рівні кульшового суглоба	44370-00
Ампутація нижче коліна	44367-02
Ампутація пальця стопи із залученням плеснової кістки	44368-00
Ампутація в гомілковостопному суглобі на рівні кісткової частини великої та малої гомілкових кісток	44361-01
Ампутація пальця, включаючи п'яткову кістку	46483-00
II. Видалення органів	
Панкреатектомія	30593-00
Тотальна адреналектомія двобічна	30500-02
Підшкірна мастектомія, двостороння	31524-01
Проста мастектомія, двостороння	31518-01

Діагнози, наявність яких є підставою для направлення на оцінювання повсякденного функціонування особи

Назва медичної інтервенції	Код НК025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»
Сліпота обох очей	H54.0
Повна сліпота одного ока і часткова сліпота іншого ока	H54.3
Тяжке порушення зору обох очей	H54.1
Двобічний анофтальм	Q11.1
Важка розумова відсталість	F72
Глибока розумова відсталість	F73
Хронічна хвороба нирок, стадія 4	N18.4
Хронічна хвороба нирок, стадія 5	N18.5
Набута відсутність пальця (пальців) (включаючи великий палець), однобічна	Z89.0
Набута відсутність стопи та гомілковостопного суглоба	Z89.4
Набута відсутність ноги на рівні чи нижче коліна	Z89.5
Набута відсутність ноги вище коліна	Z89.6
Набута відсутність обох нижніх кінцівок на будь-якому рівні, за винятком лише пальців стопи	Z89.7

- Кукса стегна чи гомілки.
- Кукса стопи на рівні суглоба Лісфранка або на вищому рівні.
- Панкреатектомія за наявності цукрового діабету.

Група інвалідності III

- Первинний (тотальна тиреоїдектомія) або вторинний (внаслідок патології гіпофіза) гіпотиреоз у тяжкій формі в стадії субкомпенсації або декомпенсації за неефективності адекватного лікування.
- Первинна (двобічна адреналектомія) або вторинна (внаслідок патології гіпофіза) надниркова недостатність у тяжкій формі.
- Єдина функціонуюча нирка.
- Двобічна мастектомія.

- Рідкісні (орфанні) захворювання, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації.
- Карликовість із зростом нижче 130 см у чоловіків та 120 см у жінок.

Направляються вперше на оцінку функціонування особи у наступних ситуаціях:

- виставлений діагноз захворювання стійкого, необоротного, що триває понад 1 рік, хворий має 120 календарних днів безперервної непрацездатності або 150 календарних днів непрацездатності з перервами;
- інтервенції, які стосуються: ампутації, видалень органів (крім щитоподібної, прищитоподібних і надниркових залоз, коли можлива замісна терапія), артрозів і трансплантації органів;

Перелік онкологічних та онкогематологічних захворювань з несприятливим прогнозом

Захворювання та стан	Код НК025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»
Анапластичний рак щитоподібної залози	C73
Рак надниркових залоз з віддаленими метастазами або невиліковний, нерезектабельний або рецидивуючий	C79.7
Анапластичний рак надниркових залоз у дорослих, з віддаленими метастазами або невиліковний, нерезектабельний або рецидивуючий	C79.7
Лімфома Ходжкіна, рефрактерна форма	C81

Перелік тяжких захворювань та станів, за яких інвалідність встановлюється на 5 років

Захворювання та стан	Код НК025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»
Цукровий діабет типу 1 або 2, з хронічною хворобою нирок, стадії 3–5	E10.2; E11.2 N18.3–N18.5

— діагнози, які стосуються трансплантації, сліпот (або відсутність очей); відсутність кінцівок, хронічна хвороба нирок 4–5-ї стадії (рШКФ нижче за 30 мл/хв/1,73 м²), діабетична хвороба нирок (рШКФ нижче за 60 мл/хв/1,73 м²), розумова відсталість.

У разі направлення особи на проведення оцінювання з причини тривалої непрацездатності в медичній документації має бути зафіксоване стійке обмеження життєдіяльності — особа має помірний (перший), виражений (другий) або значний (третій) ступінь обмеження здатності до самообслуговування, пересування, орієнтації, контролю своєї поведінки, спілкування, навчання, виконання трудової діяльності.

Класифікація основних критеріїв життєдіяльності та ступенів їх вираженості

Ступінь обмеження життєдіяльності визначається як величина відхилення від нормальної функціональності особи, що впливає на її здатність здійснювати основні життєві активності. Таке визначення базується на об'єктивних критеріях, що включають функціональні, соціальні та психологічні аспекти.

Виділяються чотири основні ступені обмеження життєдіяльності:

- легкий ступінь обмеження — особа має незначні труднощі у виконанні деяких повсякденних завдань, але здатна справлятися з основними функціями без сторонньої допомоги;
- помірний ступінь обмеження (перший ступінь) — особа має помітні труднощі у виконанні повсякденних завдань, як-от навчання, робота, спілкування, орієнтація, контроль за поведінкою, пересування та самообслуговування;
- виражений ступінь обмеження (другий ступінь) — особа стикається з істотними труднощами у виконанні більшості основних активностей, що може включати значні обмеження у навчанні, роботі, спілкуванні та самообслуговуванні, які потребують регулярної допомоги або спеціальних заходів для поліпшення якості життя;
- значний ступінь обмеження (третій ступінь) — особа має серйозні порушення функцій органів і систем, що призводять до неможливості або істотного зни-

ження здатності виконувати основні життєві функції, що супроводжується потребою в сторонній допомозі для забезпечення базових потреб, як-от догляд, харчування та пересування.

Покроковий алгоритм оформлення особи на оцінювання повсякденного функціонування особи

І. Направлення особи на оцінювання

Оцінювання проводиться за електронним направленням лікуючим лікарем після проведення необхідних діагностичних, лікувальних і реабілітаційних заходів за наявності ознак, що відповідають критеріям направлення на проведення оцінювання повсякденного функціонування особи, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2024 р. № 1338.

Відповідність критеріям направлення на проведення оцінювання повсякденного функціонування особи, затвердженим постановою, не створює підстав для встановлення інвалідності або інших рішень експертних команд, а є лише підставою для направлення особи на проведення такого оцінювання.

Електронне направлення повинне містити таку інформацію:

- про особу, яка направляється на проведення оцінювання:
 - прізвище, ім'я та по батькові;
 - реєстраційний номер облікової картки платника податків;
 - серія та номер документа, що посвідчує особу, відповідно до Закону України;
 - військово-обліковий документ для призовників, військовозобов'язаних та резервістів чи посвідчення про приписку до призовної дільниці — для чоловіків віком від 18 до 60 років;
 - дата народження;
 - стать;
 - адреса задекларованого місця проживання або фактичного місця проживання (для внутрішньо переміщених осіб);
 - відомості щодо наявності або відсутності інвалідності;

— у разі наявності інвалідності зазначається група, строк, причина, нозологічна форма та час настання інвалідності;

— номер телефону;

— адреса електронної пошти (у разі наявності);

2) медичні документи, що стосуються захворювання чи стану здоров'я, відповідно до якого особу направлено на проведення оцінювання:

— виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого за формою, затвердженою МОЗ, в обсязі лише тих даних, на підставі яких встановлено ступінь важкості захворювання або діагноз, який розглядатиметься експертною командою, мають бути не старшими ніж 4 місяці;

— результати лабораторних, інструментальних, променевих та інших обстежень, що підтверджують діагнози або стани здоров'я та ступінь їх важкості;

— документи або інформація, що підтверджують безперервну тимчасову непрацездатність протягом чотирьох місяців з дня її настання чи у зв'язку з одним і тим самим захворюванням протягом п'яти місяців з перервою за останні 12 місяців;

— згода особи, яка направляється на проведення оцінювання, на обробку та передачу персональних даних за формою, затвердженою МОЗ.

II. Прийняття до розгляду електронного направлення на проведення оцінювання

Після отримання закладом охорони здоров'я електронного направлення його розглядає адміністратор, який є уповноваженою особою в цьому лікувальному закладі, у якому створено експертну команду.

Адміністратор:

— отримує електронні направлення та супровідні документи в електронній системі та проводить їх перевірку на предмет повноти наданої інформації;

— може повертати їх на доопрацювання в разі наявності відповідних підстав протягом п'яти робочих днів з моменту їх надходження із зазначенням підстави для повернення;

— визначає необхідний перелік спеціальностей лікарів експертної команди;

— визначає можливу форму розгляду експертною командою (очно, заочно).

III. Процедура проведення оцінювання

— Розгляд справ здійснюється в порядку черговості на підставі електронної черги, яка формується електронною системою.

— До дня розгляду справи члени експертної команди не мають доступу до справи в електронній системі. Особа, яку направили на проведення оцінювання, не має доступу до персонального складу експертної команди, яка проводитиме оцінювання.

— Розгляд справи повинен бути проведений не пізніше 30 календарних днів з дня прийняття закладом охорони здоров'я електронного направлення до розгляду.

— Рішення приймаються експертною командою в день розгляду справи, крім випадків необхідності про-

ведення додаткового обстеження або зміни складу експертної команди.

— Головуючим у справі визначається лікар, чия спеціальність відповідає профілю справи, і несе відповідальність за складення протоколу розгляду справи та формування проекту рішення експертної команди.

— Якщо наявної інформації недостатньо для прийняття рішення щодо оцінювання, експертна команда має право направити особу на додаткове медичне обстеження.

— Рішення приймаються колегіально більшістю голосів членів експертної команди. У разі рівного розподілу голосів вирішальним є голос головуючого у справі. Розгляд справи фіксується у відповідному протоколі.

— Датою встановлення інвалідності вважається дата надходження до експертної команди направлення на проведення оцінювання.

Критерії визначення форми проведення оцінювання повсякденного функціонування особи

Експертна команда з оцінювання повсякденного функціонування особи проводить розгляд справ за такими формами:

1) очно, за участі особи або її уповноваженого представника в закладі охорони здоров'я;

2) заочно, без особистої участі особи;

3) із використанням методів і засобів телемедицини;

4) за місцем перебування/лікування особи.

Критерії визначення групи інвалідності окремим хворим з ендокринопатіями

1. Цукровий діабет

Підставою для визначення інвалідності **першої Б групи** є стійкі, надто важкі функціональні порушення в організмі, зумовлені цукровим діабетом та його ускладненнями, що призвели до різкого обмеження життєдіяльності хворого, неспроможності до самообслуговування і викликали потребу в постійному сторонньому догляді чи допомозі:

— ретинопатія III стадії, двостороння діабетична катаракта з втратою зору (гострота зору менше за 0,05 з корекцією) на обидва ока чи око, що краще бачить;

— хронічна хвороба нирок (ХХН), нефропатія III–V стадії з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності;

— нейропатія із вираженими руховими розладами (виражені парези), атаксією; дисциркуляторна енцефалопатія III ступеня із значно вираженими органічними змінами психіки чи наявністю геміплегії або тотальної афазії;

— важка форма діабетичної стопи (ішемічна діабетична гангрена, нейротрофічна інфікована стопа з поширенням процесу на м'язи, сухожилля, кістки, розвитком гангрен), важка остеоартропатія обох ніг з порушенням їх функцій;

— ампутаційні кукси обох стегон на рівні верхньої третини як результат діабетичної стопи;

— кукса стегна і хронічна артеріальна недостатність II–III ступеня другої нижньої кінцівки;

- важка форма цукрового діабету з ускладненнями і стенокардія напруги, функціональний клас III–IV;
- цукровий діабет з хронічною серцевою недостатністю III стадії;
- цукровий діабет з хронічною легеневою недостатністю III ступеня з легеним серцем і серцевою недостатністю II Б стадії;
- цукровий діабет з різким порушенням функцій печінки чи портального кровообігу (значний асцит із набряковим синдромом);
- інші сполучні ураження, що у сукупності призводять до різкого обмеження життєдіяльності.

Підставою для визначення інвалідності **другої групи** є стійкі важкі функціональні порушення в організмі, зумовлені ЦД та його ускладненнями, що призвели до значного обмеження життєдіяльності хворого, потреби в соціальній допомозі і захисті, однак не викликали втрати здатності до самообслуговування і потреби в постійному сторонньому догляді чи допомозі:

- ретинопатія II–III стадії, двостороння діабетична катаракта із зниженням зору (гострота зору 0,05–0,08) на обидва ока чи око, що краще бачить з корекцією;
- нейропатія у вигляді рухових розладів (парези, атаксії); а також енцефалопатія III ступеня без різких інтелектуально-мнестичних порушень;
- ХХН, нефропатія III–V стадії;
- вегетативна нейропатія серця з ортостатичною артеріальною гіпотензією, стійкими порушеннями ритму серця, із серцевою недостатністю II Б стадії;
- діабетична ішемічна стопа IV стадії, нейропатична інфікована стопа;
- ампутаційна коротка кукса стегна, кукси обох гомілок, короткі кукси обох стоп; тимчасово непротезована довга кукса нижньої кінцівки;
- цукровий діабет зі стенокардією напруги, функціональний клас III, після трансмурального інфаркту міокарда з серцевою недостатністю II А стадії;
- цукровий діабет з гіпертонічною хворобою II стадії з частими (6 і більше разів на рік) важкими кризами;
- цукровий діабет із стійко декомпенсованим цирозом печінки з вираженою печінковою недостатністю або помірним асцитом;
- цукровий діабет, ускладнений діабетичною ентеропатією з різким загальним виснаженням (III ступеня);
- цукровий діабет з хронічною артеріальною недостатністю II–III ступеня внаслідок облітеруючих захворювань судин обох нижніх кінцівок;
- цукровий діабет зі значними розладами мови і помірним монопарезом внаслідок ураження нервової системи;
- інші сполучні ураження, що у сукупності призводять до різкого обмеження життєдіяльності.

Підставою для визначення **третьої групи** інвалідності є стійкі середньої важкості функціональні порушення в організмі, зумовлені ЦД та його ускладненнями, що призвели до помірного обмеження життєдіяльності хворого, у тому числі можливості його трудової діяльності, і викликали потребу в соціальній допомозі і захисті певного обсягу. Обмеження можливостей трудової діяльності можуть виражатися у втраті професії, значному

зниженні кваліфікації чи зменшенні обсягу трудової діяльності; у суттєвих складнощах при здобутті професії чи працевлаштуванні:

- ретинопатія II стадії, із зниженням гостроти зору до 0,09–0,1 (з корекцією) на обидва ока чи око, що краще бачить;
- цукровий діабет із стійкою високою (не менше за 210/120 мм рт.ст.) артеріальною гіпертензією різного генезу, що не піддається лікуванню;
- цукровий діабет зі стабільною стенокардією напруги, функціональний клас III, із серцевою недостатністю II А стадії;
- протезована кукса однієї нижньої кінцівки (крім верхньої третини стегна);
- коротка (на рівні суглоба Шопара) кукса однієї стопи чи довгі (на рівні голівок плеснових кісток) кукси обох стоп;
- цукровий діабет з хронічною артеріальною недостатністю II ступеня при облітеруючих захворюваннях артерій нижніх кінцівок;
- III група інвалідності показана також хворим на цукровий діабет середньої важкості за умови наявності у хворих протипоказаної професії, а раціональне працевлаштування призводить до зниження кваліфікації або значного зниження обсягу виробничої діяльності.

При відсутності функціональних порушень з боку будь-яких органів, систем і протипоказань до праці хворі на цукровий діабет визнаються працездатними.

2. Гіпотиреоз

III група інвалідності встановлюється без строку повторного оцінювання при первинному (тотальна тиреоїдектомія) або вторинному (внаслідок патології гіпофіза) гіпотиреозі в стадії субкомпенсації або декомпенсації **за неефективності адекватного лікування** (Постанова Кабінету Міністрів від 15 листопада 2024 р. № 1338).

Разом з тим, як правило, ці хворі добре компенсуються як клінічно, так і гормонально на адекватних дозах замісної гормональної терапії левотироксином. Тому направляти таких хворих на проведення оцінювання повсякденного функціонування особи необхідно тільки в тих випадках, коли відзначаються наслідки гіпотиреозу навіть на тлі гормональної компенсації. Це у першу чергу гіпотиреїдна енцефалопатія II–III ст., гіпотиреїдна кардіоміопатія з СН II–III ст., гіпотиреїдна дистальна полінейропатія, які обмежують життєдіяльність хворого.

Для верифікації необоротних наслідків гіпотиреозу необхідно провести низку додаткових лабораторних, гормональних та інструментальних методів дослідження:

1. Загальний аналіз крові.
2. Загальний аналіз сечі.
3. Ліпідний спектр крові.
4. Визначення рівня тиреотропного гормону, вільного тироксину, УЗД щитоподібної залози.
5. Визначення антитіл до тиреоїдної пероксидази, антитіл до тиреоглобуліну.
6. ЕКГ та ехокардіографія (ЕхоКГ).
7. Реоенцефалографія або МРТ головного мозку.

8. Нейроміографія.
9. Дуплексне сканування судин головного мозку.
10. Консультація невролога, кардіолога.

У разі підтвердження тих чи інших змін зі сторони серцево-судинної системи, психічної сфери, порушення обміну речовин, які обмежують життєдіяльність хворого і він не може виконувати роботу зі значним і навіть помірним фізичним навантаженням, йому протипоказана робота з нервовим перенапруженням, яка потребує швидкої і точної реакції (водій транспортних засобів, верстатник, робота на конвеєрі, диспетчер та ін.), його переводять на іншу роботу з виключенням факторів, що призводять до втрати кваліфікації.

Це є підставою для призначення їм III групи інвалідності.

3. Хвороба Грейвса

При медико-соціальній експертизі потрібно врахувати, що більшість проявів тиреотоксикозу (зміни зі сторони серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, астеноневротичний симптомокомплекс, офтальмопатія та ін.) має тенденцію до оборотного розвитку після радикальної терапії (консервативне, хірургічне втручання та радіойодтерапія), тому в більшості випадків хворі є тимчасово непрацездатними.

У деяких випадках лікуючий лікар може направити хворого з тиреотоксикозом на оцінювання повсякденного функціонування особи:

1. Необхідність тривалого лікування у зв'язку з резистентністю до терапії.
2. Автоімунна офтальмопатія, яка залишилася після радикального лікування тиреотоксикозу і обмежує життєдіяльність хворого.
3. Тиреотоксична міокардіодистрофія з порушенням ритму та серцево-судинною недостатністю.
4. Ускладнення після хірургічного лікування (рецидиви захворювання, гіпотиреоз, гіпопаратиреоз, парез гортані, які виступають як основний діагноз).

При направленні до експертної команди необхідно провести низку загальноклінічних, гормональних та інструментальних досліджень:

1. Загальний аналіз крові та сечі.
2. Гормональні дослідження (ТТГ, вільний тироксин, вільний трийодтиронін, антитіла до рецептора ТТГ).
3. ЕКГ.
4. Ехокардіографія.
5. Консультація окуліста, невролога, хірурга.

При визначенні трудових рекомендацій необхідно враховувати протипоказані виробничі фактори, наявність яких сприяє погіршенню стану хворих.

Тобто наявність клінічних змін, які впливають на життєдіяльність хворого, та зміна працевлаштування, що тягне за собою зниження кваліфікації або значне зменшення об'єму виробничої діяльності, дає підставу експертній команді встановлювати III групу інвалідності.

II група інвалідності може бути встановлена тільки за наявності в органах (системах) виражених патологічних порушень:

- автоімунна офтальмопатія, що призводить до стійкої диплопії з наступним розвитком косогляду;
- виражена міокардіопатія з порушенням ритму та СН II–III ст.;
- виражені порушення функції інших органів і систем (нервової, травної та ін.).

4. Акромегалія

Відносно рідкісна ендокринна патологія, яка належить до орфанних захворювань і розвивається внаслідок підвищеної продукції соматотропного гормону еозинофільними клітинами передньої частки гіпофіза (аденома). Зважаючи на поступовий розвиток хвороби, діагностувати акромегалію на ранніх стадіях її розвитку (преакромегалічна стадія) не завжди можливо. Як правило, акромегалія діагностується в гіпертрофічній стадії (характеризується типовими для акромегалії гіпертрофією й гіперплазією тканин і органів) або в пухлинній стадії (домінують ознаки впливу пухлини на навколишні тканини (очні й неврологічні порушення, підвищення внутрішньочерепного тиску)).

При оцінці життєдіяльності хворих на акромегалію потрібно враховувати стадію захворювання, характер пухлинного процесу в передній частці гіпофіза, оперативне лікування, ускладнення після оперативного та променевого лікування.

У початковій преакромегалічній та гіпертрофічній стадіях хворі зазвичай працездатні і продовжують працювати за фахом. Їм протипоказана праця, що пов'язана з тяжким фізичним навантаженням, у несприятливих метеорологічних умовах, зі значним нервово-психічним напруженням. І це може стати підставою для лікуючого лікаря направити хворого для оцінювання функціонування особи з необхідними обстеженнями (після активного специфічного лікування: оперативне — аденомектомія, променева терапія на гіпофіз, консервативна терапія (агоністи дофаміну, аналоги соматостатину)). На час лікування хворий тимчасово непрацездатний.

Після лікування, яке може тривати 3–4 місяці, лікар оцінює основні критерії життєдіяльності (наслідки оперативного втручання або променевої терапії, а також супутні захворювання, які є частими наслідками акромегалії: цукровий діабет, вторинна артеріальна гіпертензія), направляє на оцінювання до експертної команди з необхідними додатковими лабораторними, гормональними та інструментальними результатами дослідження:

1. Загальний аналіз крові та сечі.
2. Гормон росту або інсуліноподібний фактор росту 1.
3. Кальцій та фосфор крові.
4. Ліпідний спектр.
5. Глюкоза крові та глікозильований гемоглобін.
6. ЕКГ, ЕхоКГ.
7. МРТ або КТ мозку.
8. Консультація окуліста (очне дно та поля зору).
9. Консультація невропатолога, нейрохірурга.

Експертна команда оцінює основні критерії життєдіяльності, ступінь їх важкості, професію хворого, його соціальний статус, виносить рішення про встановлення групи інвалідності.

5. Синдром гіперкортицизму

Виділяють дві форми ендogenousного гіперкортицизму:

- АКТГ-залежний синдром (хвороба Кушинга);
- АКТГ-незалежний синдром (синдром Кушинга).

В основі цих двох патологій лежить надлишок синтезу глюкокортикоїдів корою надниркових залоз у результаті стимуляції їх адренокортикотропним гормоном (АКТГ) при хворобі та аденомі кори надниркових залоз (синдром Кушинга). З огляду на широкий спектр біологічної дії глюкокортикоїдів на різні органи і системи, клінічна картина буде залежати від ступеня ураження цих органів і носити різноманітний характер. Це у першу чергу зміни зі сторони серцево-судинної системи у вигляді вторинної артеріальної гіпертензії, кісткової системи з розвитком дифузного остеопорозу та нерідко переломами, особливо тіл хребців, розвитком стероїдного ЦД, кушингоїдного ожиріння, порушенням статевих функцій як у жінок, так і у чоловіків.

При встановленні діагнозу необхідна активна комплексна терапія (оперативне лікування — аденомектомія гіпофіза, адреналектомія, при показаннях — променева терапія, консервативна терапія, яка направлена на блокаду синтезу АКТГ або глюкокортикоїдів). На час лікування хворі тимчасово непрацездатні.

Після проведеного того чи іншого методу лікування та стабілізації процесу лікуючий лікар оцінює основні критерії життєдіяльності хворого і направляє його до експертної команди для оцінювання повсякденного функціонування особи.

Необхідні дослідження при направленні:

1. Загальні аналізи крові та сечі.
2. АКТГ та кортизол (краще в добовій сечі).
3. Ліпідний спектр крові.
4. Глюкоза крові та глікозильований гемоглобін.
5. Калій і натрій крові.
6. ЕКГ і ЕхоКГ.
7. МРТ гіпофіза при хворобі Кушинга.
8. Рентгенографія трубчастих кісток, хребта (поперековий відділ).
9. При необхідності денситометрія.
10. Консультація невропатолога, окуліста.

Експертна команда виносить рішення про встановлення групи інвалідності залежно від ступеня важкості критеріїв життєдіяльності, супутньої патології, професії хворого та його соціального статусу.

Що стосується односторонньої адреналектомії при таких захворюваннях, як феохромоцитома, синдром Конна, андростерома та кортикостерома, то в подальшому хронічна надниркова недостатність у таких хворих не розвивається завдяки функціонуванню другої надниркової залози, що залишилася. Крім рідкісних випадків, коли кортикостерома тривалий час не була оперована і тому гіперкортицизм інгібував секрецію АКТГ.

6. Нецукровий діабет

Захворювання, в основі якого лежить дефіцит антидіуретичного гормону (АДГ, вазопресину), який синтезується в супраоптичних та паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса і депонується в задній частці гіпофіза та регулює водний обмін. Основною причиною хвороби є

пухлини мозку (краніофарингіоми, гліоми, гістіоцитози), травми черепа, нейроінфекції та ін.). Основні симптоми центрального нецукрового діабету: виражена полідипсія та поліурія (від чотирьох до десяти і більше літрів за добу).

Необхідно підкреслити, що поліурія і полідипсія не є критеріями важкості хвороби, а свідчать про декомпенсацію цього захворювання. Призначена адекватна патогенетична терапія десмопресином доволі швидко нормалізує добовий діурез та стан хворого. Тому такі хворі зазвичай працездатні і продовжують працювати за фахом.

Життєдіяльність у них може бути порушена за рахунок основної причини розвитку нецукрового діабету (пухлина мозку, травма черепа та їх наслідки).

7. Хронічна недостатність кори надниркових залоз (хвороба Аддісона)

Захворювання, в основі якого лежить різке зниження синтезу гормонів кори надниркових залоз (глюко- та мінералокортикоїдів) у результаті їх первинного ураження тими чи іншими деструктивними процесами (найчастіше — автоімунна деструкція).

Наслідком дефіциту глюको- та мінералокортикоїдів є розвиток різноманітних клінічних симптомів (виражена постійна наростаюча слабкість, втрата апетиту, схуднення, гіперпигментація, артеріальна гіпотензія), що тією чи іншою мірою впливають на життєдіяльність хворого та його працездатність.

Після встановлення діагнозу хвороби Аддісона необхідно приступити до комплексного адекватного лікування, в основі якого лежить замісна гормональна пожиттєва терапія глюко- та мінералокортикоїдами.

Після досягнення компенсації або субкомпенсації захворювання лікуючий лікар оцінює основні критерії життєдіяльності та ступінь їх важкості, професію хворого, його соціальний статус і направляє хворого до експертної команди для оцінювання повсякденного функціонування особи та при необхідності — встановлення групи інвалідності.

Необхідні дослідження при направленні:

1. Загальний аналіз крові та сечі.
2. Калій і натрій крові.
3. Хлориди крові.
4. Цукор крові.
5. АКТГ крові.
6. Кортизол (добова сеча).
7. ЕКГ.
8. Рентгенографія ОГК.

У разі залишкових явищ астенодинамічного синдрому, артеріальної гіпотензії, змін зі сторони шлунково-кишкового тракту, порушення обміну речовин, які в тому чи іншому ступені обмежують життєдіяльність хворих і вони не можуть виконувати роботу з значним і навіть помірним фізичним навантаженням, експертна команда виносить рішення про встановлення III групи.

Висновки

Оцінювання повсякденного функціонування при ендокринопатіях проводиться після повного адекватного лікування за критеріями, затвердженими постановою Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2024 р. № 1338.

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

Список літератури

1. Pankiv V, Yuzvenko T, Vasiuk V, Nykytiuk L, Yuzvenko V, Mikulets L. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(5):394-399. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426>.
2. Tkachenko V, Rimar Y. Morbidity and prevalence of malignant neoplasms of the thyroid gland in Ukraine and Kyiv region after the Chernobyl Nuclear Power Plant accident. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(2):152-157. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.2.2019.166109>.
3. Department of Veterans Affairs. Schedule for Rating Disabilities; the Endocrine System. Final rule. *Fed Regist*. 2017 Nov 2;82(211):50802-7. PMID: 29094870.
4. Pilla SJ, Rooney MR, McCoy RG. Disability and Diabetes in Adults. 2024 Dec 5. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH,

Wexler DJ, Cefalu WT, editors. *Diabetes in America* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023—. PMID: 39652706.

5. Gillani SW, Syed Sulaiman SA, Abdul MIM, Saad SY. Physical Disability and Diabetes Mellitus; Qualitative Exploration of Patients' Perception and Behavior. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(5):472-480. doi: 10.2174/1573399813666170710183736. PMID: 28699483.
6. Pearce SH, Razvi S, Yadegarfar ME, Martin-Ruiz C, Kingston A, Collerton J, et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):4385-4394. doi: 10.1210/je.2016-1935. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27552542; PMCID: PMC5095241.
7. Вернигородський В.С., Власенко М.В., Вернигородська М.В. та ін. Медико-соціальна експертиза та реабілітація хворих з ендокринною патологією. Посібник. Вінниця, 2017. 122 с.
8. Деякі питання запровадження оцінювання повсякденного функціонування особи. Постанова Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2024 р. № 1338. Київ, 2024.

Отримано/Received 06.02.2025

Рецензовано/Revised 14.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.03.2025 ■

Information about authors

Viktor Vernygorodsky, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology with Postgraduate Course named after B.O. Zelinskyi, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: viktorsergver@gmail.com; phone: +380 (67) 877-57-04; <https://orcid.org/0000-0002-5073-3523>

Maryna Vlasenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology with Postgraduate Course named after B.O. Zelinskyi, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: vlasenkoendocrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Olga Krokhmaluk, Endocrinologist, Therapeutic Department, Vinnytsia Regional Clinical Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: okkrokhmaluk@gmail.com; phone: +380 (97) 134-18-75; <https://orcid.org/0009-0006-0325-2934>

Maria Vernygorodska, MD, PhD, Head of the Department of Functional Diagnostics, Research Institute of Rehabilitation of Disabled Persons, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: viktorsergver@gmail.com; phone: +380 (68) 003-07-66; <https://orcid.org/0009-0003-5894-8048>

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

Tetyana Yuzvenko, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: tatyuzvenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

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

V.S. Vernygorodsky¹, M.V. Vlasenko¹, V.I. Pankiv², O.K. Krokhmaluk³, M.V. Vernygorodska¹, O.A. Tovkai², T.Yu. Yuzvenko²

¹ Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine

³ Vinnytsia Regional Clinical Endocrinology Center, Vinnytsia, Ukraine

Criteria for assessment of activities of daily living in a person with endocrine pathology

Abstract. The number of people initially recognized as disabled for all reasons in Ukraine increased from 38.8 per 10,000 population in 2022 to 61.7 per 10,000 population in 2023. A total of 230,685 people were recognized as disabled in Ukraine in 2023 compared to 145,243 people in 2022. Among them, endocrine pathology was recognized as the cause of disability in 11,061 people in 2023 compared to 7,344 people in 2022. Among endocrine pathology, diabetes mellitus became the cause of disability in 7,924 people in 2023 compared to 5,462 people in 2022. The article examines the main provisions of the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 1338 dated November 15, 2024 "Some issues of introducing the assessment of daily functioning of a person", which has developed a step-by-step algorithm for referring a person for assessment. A list of anatomical defects and diseases in which the disability group is established without a period of reassessment is provided. The procedure for first-time referral for

assessment of a person's functioning in specific situations is described. The classification of the main criteria of vital activity and their degrees of severity is provided, as well as a step-by-step algorithm for registering a person for assessment of activities of daily living. The criteria for determining the form of assessment of daily functioning of a person are considered, as well as the criteria for determining the disability group for patients with endocrinopathies (diabetes mellitus, hypothyroidism, Graves' disease, acromegaly, hypercorticism syndrome, diabetes insipidus, chronic adrenal insufficiency). Assessment of daily functioning in endocrinopathies is carried out after full adequate treatment according to the criteria approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 1338 dated November 15, 2024.

Keywords: assessment of activities of daily living; diabetes mellitus; hypothyroidism; Graves' disease; acromegaly; hypercorticism syndrome; diabetes insipidus; chronic adrenal insufficiency

D.I. Krenytska¹, V.L. Karbovskyy¹, Ludovico Abenavoli², T.M. Falalyeyeva¹,
Giuseppe Guido Maria Scarlata², N.G. Raksha¹, T.B. Vovk¹, L.I. Kot¹, O.M. Savchuk¹,
Maria Luisa Gambardella², O.I. Kovalchuk¹, V.I. Pankiv³, L.I. Ostapchenko¹

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

² Magna Graecia University, Catanzaro, Italy

³ Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine

The levels of inflammatory, angiogenic, and stress biomarkers in plasma of donors depending on anti-SARS-CoV-2 IgG titers

Abstract. Background. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, has led to widespread illness and global health challenges. While the acute phase of the infection has been extensively studied, the long-term effects, particularly in individuals who have recovered, remain unclear. Post-acute complications of SARS-CoV-2 involves prolonged symptoms and systemic disorders, including persistent inflammation, endothelial dysfunction, and immune dysregulation, which often last for months. Among the key factors contributing to these conditions, there are pro-inflammatory cytokines, growth factors involved in angiogenesis, hypoxia-inducible and stress-related proteins, which play a significant role in tissue repair and immune response modulation. The research aimed to evaluate the degree of inflammation, to determine the levels of pro-angiogenic factors, cellular hypoxia marker HIF-1 α , and heat shock proteins, such as HSP60 and HSP70, in plasma of healthy donors who have recovered from COVID-19, with a particular focus on the relationship between the levels of these biomarkers and anti-SARS-CoV-2 IgG titers. **Materials and methods.** This research involved donors between the ages of 25 and 45 years, who had recovered from COVID-19 at least 3 to 6 months prior to the beginning of the study. All patients were divided into groups based on their anti-SARS-CoV-2 IgG titers. The plasma levels of inflammatory TNF- α , transcription factor NF- κ B, angiogenic factors VEGF, PDGF and FGF-2, hypoxic factor HIF-1 α , and heat shock proteins were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Group differences were analyzed using ANOVA with Tukey's test or Kruskal-Wallis with Dunn's test, presenting results as median and interquartile range, with significance at $p \leq 0.05$. **Results.** The study found significant differences in the plasma levels of the analyzed parameters among donor groups with varying anti-SARS-CoV-2 IgG titers. There was an increase in pro-inflammatory markers, such as TNF- α and NF- κ B, in plasma of donors with higher anti-SARS-CoV-2 IgG titers. The levels of angiogenic VEGF, PDGF, and FGF-2 showed distinct patterns, with VEGF levels generally reduced, except in the group of donors with titers of 95 ± 5 and 125 ± 10 Index (S/C), where they significantly increased. PDGF and FGF-2 levels were notably higher in groups of donors with titers of 95 ± 5 and 175 ± 10 Index (S/C). HIF-1 α levels also increased significantly in plasma of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 75 ± 5 and 175 ± 10 Index (S/C) compared to those without anti-SARS-CoV-2 IgG. In contrast, the levels of heat shock proteins HSP60 and HSP70 were significantly reduced in the plasma of all donor groups compared to the reference group, which could indicate possible abnormalities in the mechanisms of stress response after COVID-19. **Conclusions.** Our results suggest that prolonged immune activation, inflammation, and angiogenesis-related pathways play a crucial role in the pathogenesis of post-COVID-19 complications, underscoring the need for therapeutic strategies to address chronic inflammation, endothelial dysfunction, and impaired tissue recovery. **Keywords:** long COVID-19; anti-SARS-CoV-2 IgG; inflammation; angiogenesis; growth factors

Introduction

Five years after the new Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) was first identified, which is characterized by high contagiousness, various clinical manifestations, and immune reactions, despite numerous studies [1–4] there is still uncertainty regarding the pathogenic mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection and the specifics of the immunological response. There is limited experimental data on the molecular basis of the long-term consequences of COVID-19, where individuals continue to experience a range of symptoms and complications associated with the viral disease even after the acute phase has subsided. It is known that approximately 32 to 87 % of individuals who have recovered from COVID-19 experience persistent systemic disorders that can last for 3 to 18 months [5, 6]. Individuals who have contracted COVID-19 often show neurological symptoms, gastrointestinal tract damage, type 2 diabetes, respiratory and cardiovascular system disorders, and vascular endothelial damage, which leads to coagulopathy and the development of autoimmune diseases [7–9]. These complications significantly impact quality of life and work capacity. However, the actual number of people worldwide suffering from Long COVID-19 is not systematically determined. The post-acute consequences of SARS-CoV-2 infection are primarily associated with immune system dysfunction, changes in cytokine profiles, and chronic inflammation. As the COVID-19 pandemic has gradually come under control, the duration of post-infection immunity has become one of the priority issues for discussion, as it has a direct impact on the progression of the disease, its long-term consequences and more effective vaccination strategies. Therefore, understanding the immunological aspects of Long COVID-19, as well as the study of seroconversion of SARS-CoV-2 antibodies, is highly relevant [10, 11].

Following infection, the immune system generates several types of antibodies, including early IgM and IgA antibodies against SARS-CoV-2, whose levels peak approximately 16–30 days after the onset of the disease symptoms and decrease for 1–2 months after recovery. In contrast, immunoglobulin G (IgG) can persist for an extended period. It has been shown that in most infected patients, seropositivity for anti-SARS-CoV-2 IgG can last for at least six months after infection [12–14]. J. Chansaenroj et al. showed that a quarter of previously infected SARS-CoV-2 patients had seropositivity and sustained immune response to SARS-CoV-2 for up to 12 months after recovery from COVID-19. In addition, pneumonia was statistically significantly correlated with an increased seropositivity rate compared to asymptomatic patients [15]. In fact, the timing of appearance and the value of the antibody titer against SARS-CoV-2 primarily depend on the severity of the disease, the presence of concomitant pathological conditions, the immune status of the patient, as well as individual characteristics such as age and gender [16]. Antibodies can mediate additional immune functions, which can have both protective and pathological consequences, exacerbating damage to various tissues and causing immunopathology [17, 18]. Understanding these properties of antibodies against SARS-CoV-2 and their serological dynamics could be crucial for preventing compli-

cations associated with COVID-19, as people with a weak immune response are more susceptible to prolonged disease courses, especially those with compromised immunity and the elderly.

The protective response of the organism in patients who suffered from COVID-19 is highly variable. It includes significant changes in cell populations of the immune system, increased expression of genes involved in immunometabolism and inflammation, sustained deregulation of a wide range of cytokines, growth factors, as well as the activation of heat shock proteins (HSPs), which play an important role in protecting cells from stress, promoting to immune response modulation and repair of damaged tissues [19, 20]. It is assumed that assessing the aforementioned parameters depending on the anti-SARS-CoV-2 titers may help better understand the dynamics of immune system activation following the acute phase of the infection and provide a key database of relevant biological molecules that should be further studied and validated in subsequent experiments. This would contribute to elucidating the molecular mechanisms of Long COVID-19, identifying appropriate prognostic biomarkers of the disease, and predicting its complications.

Analyzing the above, this study aimed to evaluate the degree of inflammation by the levels of the pro-inflammatory cytokine Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) and transcription factor Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B), to determine the levels of pro-angiogenic growth factors, such as Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), and Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2), level of Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha (HIF-1 α), which regulates oxygen homeostasis, as well as heat shock proteins HSP60 and HSP70 in the blood plasma of healthy donors who have recovered from COVID-19 for 3 to 6 months, depending on various titers of anti-SARS-CoV-2 IgG.

Materials and methods

Study population. This research involved donors between the ages of 25 and 45 years who had recovered from COVID-19 at least 3 to 6 months prior to the beginning of the study and had a negative nasopharyngeal swab test. Healthy volunteers who had suffered from COVID-19 agreed to be donors of blood plasma for biotechnological purposes at “Biopharma-Plasma” (Kyiv, Ukraine). The blood plasma of donors was given to us with determined anti-SARS-CoV-2 IgG titers for scientific research.

SARS-CoV-2 antibody testing. Donor blood samples were tested using a chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA) for the quantitative determination of IgG antibodies to SARS-CoV-2, the receptor-binding domain (RBD) of the S1 subunit of the spike protein of SARS-CoV-2 (Abbott Laboratories, Illinois, USA). All tests were performed according to the manufacturer's instructions. The IgG antibodies to SARS-CoV-2 in each sample are determined by comparing its chemiluminescent relative light unit (RLU) to the calibrator RLU (Index (S/C)). All patients were selected based on their anti-SARS-CoV-2 IgG titers. A total of 180 participants were eligible to participate in this study. Based on the results of the Abbott SARS-CoV-2 IgG serological assay, the study included the following donor groups:

0 ($n = 20$), 10 ± 3 ($n = 20$), 55 ± 5 ($n = 20$), 65 ± 5 ($n = 20$), 75 ± 5 ($n = 20$), 85 ± 5 ($n = 20$), 95 ± 5 ($n = 20$), 125 ± 10 ($n = 20$) and 175 ± 10 ($n = 20$) Index (S/C).

Blood sample collection. The blood was collected by venipuncture into commercially available citrate-treated tubes (38 g/L) at a final ratio of 9 : 1, with gentle and slow mixing. The plasma was obtained by centrifugation for 15 minutes at 2500 rpm. Different aliquots of plasma of donors with determined anti-SARS-CoV-2 IgG titers were stored in clean polypropylene tubes at -20°C until analysis.

ELISA analysis. The plasma levels of TNF- α , NF- κ B, VEGF, PDGF, FGF-2, HIF-1 α , and HSPs HSP60 and HSP70 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (Commercial ELISA kits, Biotrak ELISA System, Healthcare, USA) following manufacturer's instructions. Studied samples of plasma (100 μ l each) were incubated in 96-well ELISA plates for 12 hours at 4°C . Removal of unsorted antigen was washed three times wells with 50 mmol/l Tris-HCl buffer (pH 7.4) containing 0.1% Tween-20. To block non-specific binding sites, a 5% solution of skimmed milk was used. Primary polyclonal antibodies (Santa Cruz Biotechnology, USA) was used, as were secondary antibodies conjugated with horseradish peroxidase (Bio-Rad, USA) and o-phenylenediamine (OPD) substrate in the presence of hydrogen peroxide (Sigma-Aldrich, Louis St, MO). The reaction was stopped by the addition of 2.5 N sulfuric acid (100 μ l each). Optical density of the samples was measured on a microplate reader (BioTek Instruments, Inc., USA) at wavelength 492 nm.

Statistical analysis. The results were statistically analyzed using GraphPad Prism software version 10.1.2.324 (GraphPad Software Inc., USA). Testing the hypothesis of the normal distribution of samples was carried out using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov criterion. Results between the groups were assessed by one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's multiple comparisons test. If the sample does not meet the criteria for normal distribution, the reliability of the differences between the samples was determined using the Kruskal-Wallis H test followed by the Dunn's multiple comparison test. The results were presented as as median and interquartile range (IQR). Differences were considered as statistically significant at a value of $p \leq 0.05$.

Ethics approval and consent to participate. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv (Kyiv, Ukraine), Protocol no. 4, 25 May 2022. All participants of the study provided written informed consent for the collection of clinical data and plasma sampling, and all data were processed confidentially and anonymously. All stages of the research were performed in compliance with the bioethical standards and guidelines of the World Health Organization, Helsinki Declaration of the World Medical Association (1989), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the International Council of Medical Scientific Societies, the International Code of Medical Ethics (1983), and current laws of Ukraine.

Results

We analyzed all experimental parameters (the levels of TNF- α , NF- κ B, VEGF, PDGF, FGF-2, HIF-1 α , HSP60 and HSP70) among all donor groups. We compared groups with low and high anti-SARS-CoV-2 IgG titers. It should be emphasized that the selection of donor groups took place between anti-SARS-CoV-2 titers in the range of at least 10 ± 3 Index (S/C) to 175 ± 10 Index (S/C). The Fig. 1–4 show only the results of donor groups that had statistically significant differences compared to a reference point (donor groups with titer of anti-SARS-CoV-2 IgG 0 Index [S/C]).

Studies have found some differences between donor groups in levels of key pro-inflammatory biomarkers such as TNF- α and NF- κ B compared to a control point. As shown in Fig. 1, the difference in the levels of TNF- α was statistically significant in the donors groups with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 65 ± 5 , 75 ± 5 and 95 ± 5 with the Index (S/C), where there was an increase in TNF- α levels by 34.8 % ($p < 0.001$), 38.7 % ($p < 0.001$) and 20.4 % ($p = 0.02$), respectively, compared to the reference point for TNF- α levels in blood plasma. At the same time, the level of NF- κ B was higher than the reference point by 30.7 % ($p = 0.005$) and 54 % ($p < 0.001$) in donors groups with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 75 ± 5 and 95 ± 5 Index (S/C).

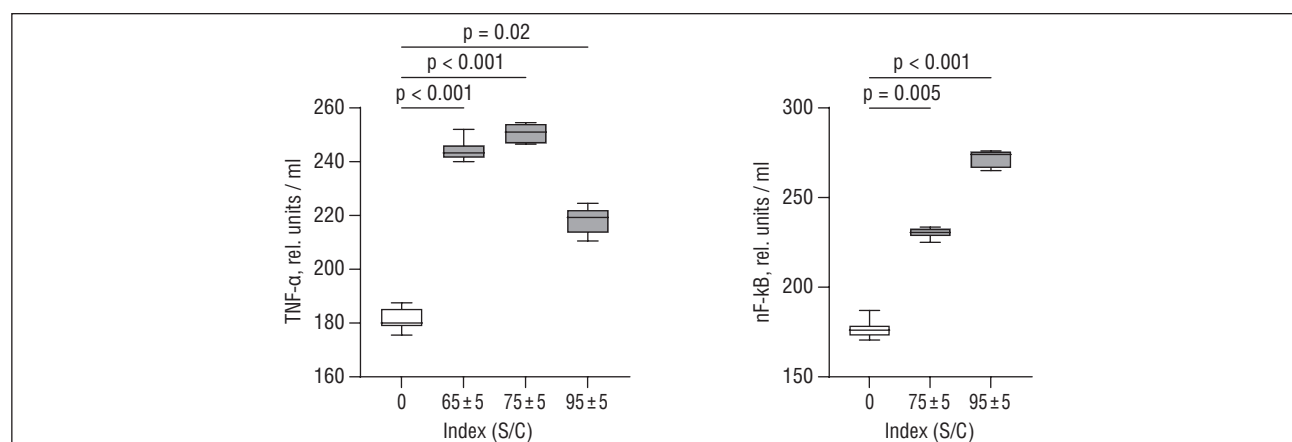


Figure 1. The levels of TNF- α and transcription factor NF- κ B in the blood plasma of donors depending on various titers of anti-SARS-CoV-2 IgG, Index (S/C); relative units/ml. Data are presented as box and whisker plot showing median, IQR and minimum to maximal values; $n = 20$. Statistical analysis based on the One-way ANOVA; $p < 0.05$ was considered statistically significant compared to the donors with titer of anti-SARS-CoV-2 IgG — 0 Index (S/C)

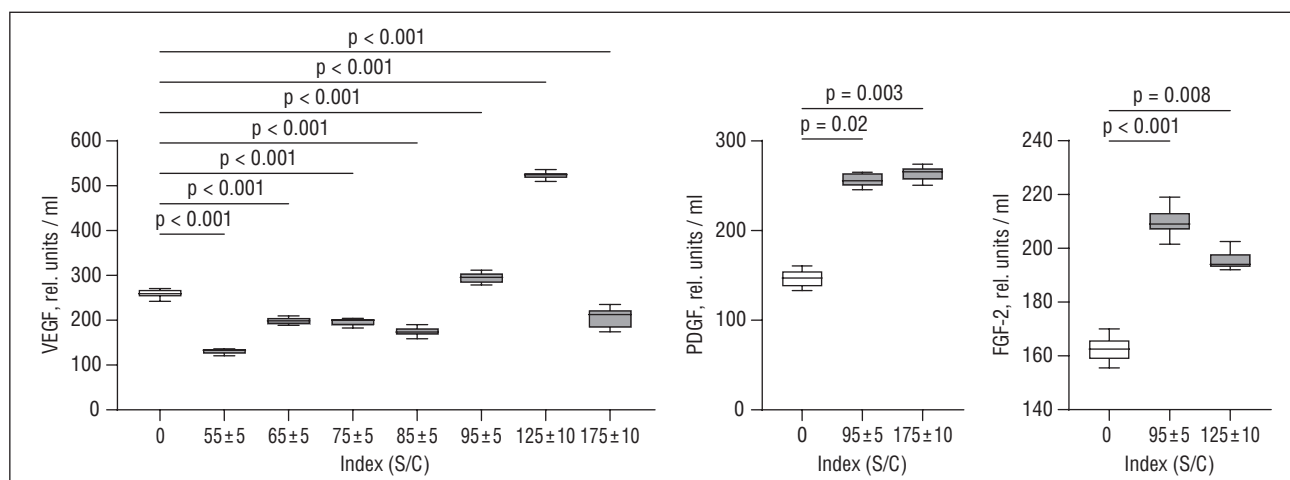


Figure 2. The levels of angiogenesis-related growth factors VEGF, PDGF and FGF-2 in the blood plasma of donors depending on various titers of anti-SARS-CoV-2 IgG, Index (S/C); relative units/ml. Data are presented as box and whisker plot showing median, IQR and minimum to maximal values; $n = 20$. Statistical analysis based on the One-way ANOVA; $p < 0.05$ was considered statistically significant compared to the donors with titer of anti-SARS-CoV-2 IgG — 0 Index (S/C)

Depending on the titers of anti-SARS-CoV-2 IgG in the donor groups, the plasma levels of angiogenesis-related growth factors VEGF, PDGF and FGF-2 also changed (Fig. 2). All donor groups, except for the group with an anti-SARS-CoV-2 IgG titer of 10 ± 3 Index (S/C), showed significant statistical differences in VEGF levels. It should be noted that the level of VEGF in the donors groups with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 55 ± 5 , 65 ± 5 , 75 ± 5 , 85 ± 5 and 175 ± 10 Index (S/C) was reduced by 49.8 % ($p < 0.001$), 23.2 % ($p < 0.001$), 24.3 % ($p < 0.001$), 32.4 % ($p < 0.001$) and 20.8 % ($p < 0.001$), respectively, relative to donors whose bloodstream was absent from anti-SARS-CoV-2 IgG; while in the group of donors with an anti-SARS-CoV-2 IgG titer of 95 ± 5 Index (S/C), there was a 13.9 % increase ($p < 0.001$) in the level of VEGF, which reached the maximum values in the group of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 125 ± 10 Index (S/C) (increase by 101.9 % ($p < 0.001$)), compared to the reference point (Fig. 2). When evaluating statistically significant differences in the levels of PDGF and FGF-2 between the groups of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers $\geq 10 \pm 3$ Index (S/C), only changes in the levels of the specified growth factors were found in the group of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers 95 ± 5 Index (S/C), which shows their increase: PDGF by 74.1 % ($p = 0.02$), FGF-2 — by 28.8 % ($p < 0.001$), compared to the control (Fig. 2). Also, a statistically significant increase in the level of PDGF occurred in the group of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 175 ± 10 Index (S/C) — by 79.6 % ($p = 0.003$), compared to the reference point, and the level of FGF-2 in the group of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 125 ± 10 Index (S/C) — by 20.2 % ($p = 0.008$) (Fig. 2).

In addition, we showed that in donors groups with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 75 ± 5 and 175 ± 10 Index (S/C), there was a statistically significant increase in the level of HIF-1 α (by 72 % ($p = 0.002$) and 23.7 % ($p = 0.05$), respectively), compared to donors whose bloodstream lacked anti-SARS-CoV-2 IgG (Fig. 3).

At the next stage of our research, we studied the plasma levels of HSPs in donor groups with anti-SARS-CoV-2 IgG titers $\geq 10 \pm 3$ Index (S/C) and compared them with donors for missing anti-SARS-CoV-2 IgG. As the results showed, the post-COVID-19 is associated with a decrease in the levels of heat shock proteins HSP60 and HSP70 in plasma of donors. We recorded a statistically significantly reduced level of HSP60 by 32.1 % ($p < 0.001$) in the group of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers 10 ± 3 Index (S/C), by 25.3 % ($p = 0.009$) in donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers 55 ± 5 Index (S/C), and by 31.6 % ($p < 0.001$) — in donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 175 ± 10 Index (S/C), compared to donors in the absence of anti-SARS-CoV-2 IgG (Fig. 4). In the case of HSP70, the decrease in its level was more pronounced, a statistically significant difference was observed in groups of donors with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 55 ± 5 Index (S/C) — by 30.1 % ($p < 0.001$), 75 ± 5 Index (S/C) — by 27.4 % ($p < 0.001$), 85 ± 5 Index (S/C) —

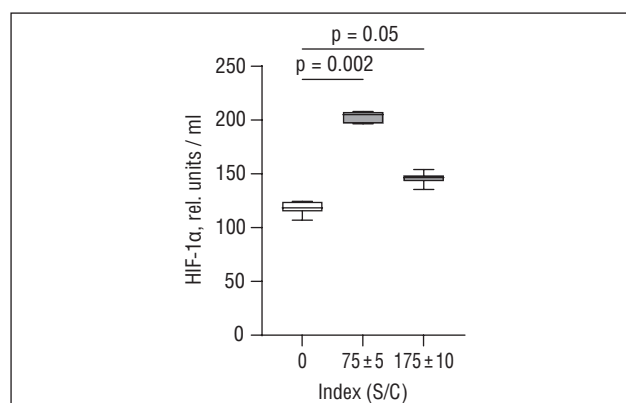


Figure 3. The plasma level of HIF-1 α in donors depending on various titers of anti-SARS-CoV-2 IgG, Index (S/C); relative units/ml. Data are presented as box and whisker plot showing median, IQR and minimum to maximal values; $n = 20$. Statistical analysis based on the One-way ANOVA; $p < 0.05$ was considered statistically significant compared to the donors with titer of anti-SARS-CoV-2 IgG — 0 Index (S/C)

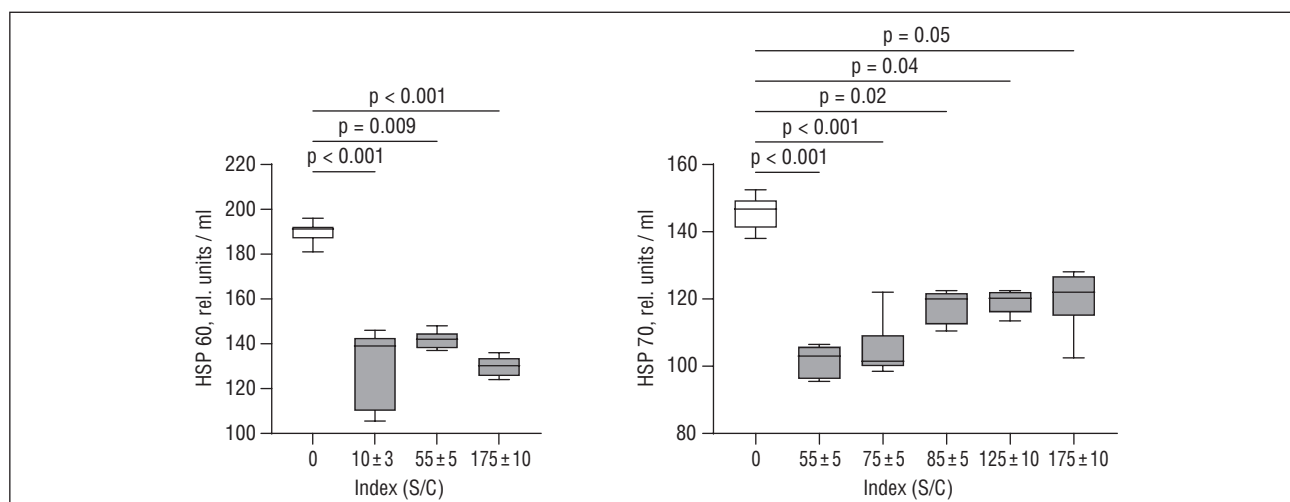


Figure 4. The levels of the heat shock proteins HSP60 and HSP70 in the blood plasma of donors depending on various titers of anti-SARS-CoV-2 IgG, Index (S/C); relative units/ml. Data are presented as box and whisker plot showing median, IQR and minimum to maximal values; $n = 20$. Statistical analysis based on the One-way ANOVA; $p < 0.05$ was considered statistically significant compared to the donors with titer of anti-SARS-CoV-2 IgG — 0 Index (S/C)

by 19.2 % ($p = 0.02$), 125 ± 10 Index (S/C) — by 18.5 % ($p = 0.04$) and 175 ± 10 Index (S/C) — by 17.8 % ($p = 0.05$), compared to the reference point (Fig. 4).

Discussion

The immune system has a sophisticated mechanism capable of responding to various pathogens. A normal antiviral immune response requires the activation of inflammatory pathways, the key link of which is cytokines. In the case of SARS-CoV-2 infection, the cytokine profile is critical, as excessive synthesis of inflammatory molecules leads to immune system dysregulation, enhanced inflammation, and homeostatic imbalance [21–23], which are associated with poor clinical prognosis of COVID-19, progression to severe conditions, or long-term subacute complications. Therefore, we initially focused on assessing the levels of key inflammatory biomarkers in the blood plasma of donors who had suffered from SARS-CoV-2 infection, in particular, the major transcription factor NF- κ B, which is involved in the coordinating of both innate and adaptive immunity, inflammatory responses, and other processes such as cellular differentiation, proliferation, and survival [24], as well as TNF- α , which predominantly regulates NF- κ B activity [25]. According to literature sources [21, 26], nuclear factor NF- κ B is involved in several classical pro-inflammatory cytokines signaling pathways implicated in the pathogenesis of COVID-19, and is also a key parameter potentially driving long-term transcriptional changes during Long COVID-19 [27, 28].

The observed increase in TNF- α and NF- κ B levels in the plasma of donor groups with higher anti-SARS-CoV-2 IgG titers suggests a potential link between sustained inflammatory activity and immune memory. The most significant difference in NF- κ B levels among all donor groups was observed in the donor groups with the titers of anti-SARS-CoV-2 IgG 75 ± 5 and 95 ± 5 Index (S/C), showing the highest NF- κ B levels, which were accompanied by elevated TNF- α levels in these donor groups. It is well-known that some individuals experience prolonged immune dysregulation and low-grade inflammation, referred to as “smoldering inflammation” fol-

lowing COVID-19 which may be associated with the effect of “trained immunity”, where immune cells remain activated and reactive, particularly in individuals with higher antibody titers. This could be reflected in the increased levels of TNF- α and NF- κ B [29, 30]. Additionally, it can be hypothesized that a cytokine-antibody feedback mechanism may be involved, where elevated IgG levels could influence inflammatory pathways. For example, immune complexes containing IgG can interact with Fc receptors on immune cells, activating signaling pathways involving the nuclear factor NF- κ B. This, in turn, may stimulate the synthesis of TNF- α [31]. M. Gudowska-Sawczuk et al. [21] demonstrated that the abnormal activity of nuclear NF- κ B is directly related to the increased synthesis of pro-inflammatory cytokines. In particular, scientific sources highlight that the levels of the well-known triad of pro-inflammatory molecules Interleukin (IL)-1 β , IL-6, and TNF- α remain elevated in Long COVID [5, 32]. In previous studies [33], we showed that in individuals who had SARS-CoV-2 infection, six months after the acute phase of the disease, there was a persistent dysregulation of a wide range of cytokines in the blood plasma. It was established that the profile of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , and TNF- α as well as anti-inflammatory IL-4 and IL-10 varied significantly in most donor groups depending on different anti-SARS-CoV-2 IgG titers $\geq 10 \pm 3$ Index (S/C), compared to the reference point [34]. There is a hypothesis that anti-SARS-CoV-2 IgG may be a trigger for pathological conditions, including immune disorders involving transcription factors such as NF- κ B and TNF- α , which regulate inflammatory processes [34]. This phenomenon was initially observed in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, where IgG autoantibodies contributed to synovial inflammation [31].

It should be noted that cytokines synthesized during the acute phase of a viral disease exhibit prolonged biological activity in tissues. This may result from the sustained presence of higher cytokine concentrations at the site of infection and in associated immune tissues through the binding of cytokines to the extracellular matrix. It has been shown that certain cytokines, particularly TNF- α , bind to the extracellular matrix,

prolong their biological activity in tissues and induce lasting transcriptional changes involving the NF- κ B signaling pathway [27]. Important modulators of the synthesis and release of pro-inflammatory molecules are proteolytic enzymes known as matrix metalloproteinases, whose primary function is the degradation of all components of the extracellular matrix [35]. In previous studies [36], we found that Coronavirus infection can induce a proteolytic imbalance in the donor plasma, depending on the current of anti-SARS-CoV-2 IgG titer. Thus, higher antibody titers and elevated levels of inflammatory markers may reflect ongoing immune activation and correlate with more prolonged or severe post-viral symptoms.

Changes in the cytokines profile, associated with increased levels of circulating pro-inflammatory molecules, directly or indirectly lead to endothelial homeostasis disruption. Persistent endothelial damage is also likely one of the main mechanisms of Long COVID-19 [37]. It is known that growth factors such as VEGF, PDGF, and FGF-2, which play a crucial role in the extracellular matrix, tissue remodeling, and blood vessel formation, are sensitive to inflammatory conditions. Their levels can increase or decrease depending on changes in the pro-inflammatory cytokine profile [38, 39], which may be related to the indirect effect of antibody titers. The higher levels of VEGF, PDGF, and FGF-2 observed in the groups with specific titers of anti-SARS-CoV-2 IgG (Index (S/C) 95 ± 5 and 125 ± 10 for VEGF, 95 ± 5 and 175 ± 10 for PDGF, and 95 ± 5 and 125 ± 10 for FGF-2) may indicate prolonged differential activation pathways of these molecules aimed at supporting specific tissue types and vascular repair, or compensatory mechanisms [40]. VEGF is a potent activator of angiogenesis, which stimulates the migration and proliferation of endothelial cells [41]. However, in some cases, the immune response may suppress VEGF as part of a regulatory mechanism to limit excessive tissue remodeling [42]. This could be one possible explanation for the decrease in VEGF levels observed in most donor groups with specific titers of anti-SARS-CoV-2 IgG.

It should be noted that elevated levels of growth factors, particularly VEGF, have been found in patients with COVID-19 in the plasma of donors both during the acute phase of the disease and during convalescence [43, 44]. Several reports [44–46] have considered VEGF as a marker of the severity of viral infection. However, importantly, the results of these studies indicated that the release of this growth factor in response to viral infection was accompanied by an increase in pro-inflammatory cytokines or chemokines, such as IL-6, IL-8, and monocyte chemoattractant protein-1, as well as imbalances in leukocyte subgroups. Contradictory results have also been reported, showing lower levels of angiogenic growth factors in individuals previously infected with SARS-CoV-2 compared to the control group [39, 47, 48].

A powerful stimulator of angiogenesis is tissue hypoxia [49]. As is well-known, disruption of oxygen homeostasis accompanies all stages of COVID-19 and is a primary pathophysiological feature, as well as a major cause of mortality in patients with severe disease [50]. HIF-1 α is an important modulator of the cellular response to hypoxia, and it plays a critical role in immune cell activation and inflammation. HIF-1 α regulates the expression of a wide range of genes involved in vasodilation, extracellular matrix remodeling, and angiogenic pathways, mainly through the induction of trans-

cription of growth factors like VEGF [51]. HIF-1 α plays a important role in promoting SARS-CoV-2 infection and stimulating pro-inflammatory reactions during COVID-19 [52]. The observed increase in the level of HIF-1 α in the plasma of donor groups with anti-SARS-CoV-2 IgG titers of 75 ± 5 and 175 ± 10 Index (S/C) can be associated with both immune response mechanisms and cellular stress pathways. As part of the immune response to SARS-CoV-2, pro-inflammatory factors are released, which can lead to increased vascular permeability, tissue damage, and hypoxia. Therefore, the elevated level of HIF-1 α in plasma may reflect the immune system's attempt to adapt to these changes by activating angiogenesis and tissue repair mechanisms. This could explain why HIF-1 α is higher in donor groups with elevated titers of anti-SARS-CoV-2 IgG, indicating a stronger or prolonged immune response.

In addition to HIF-1 α , the immune response and cellular response to stress in the post-COVID-19 involve the activation of HSPs, such as HSP60 and HSP70. The major functions of these HSPs include chaperoning misfolded or unfolded polypeptides, protecting cells from the toxic effects of intracellular or extracellular stress stimuli, and modulating immune and inflammatory responses through interactions with cytokines [53]. The observed decrease in the levels of HSP60 and HSP70 in donor groups with varying anti-SARS-CoV-2 IgG titers, compared to donors lacking anti-SARS-CoV-2 IgG, may indicate exhaustion or dysregulation of the immune system in the post-infection period. Indeed, after the inflammatory phase of SARS-CoV-2 infection, the immune system may become excessively activated, undergoing significant changes that lead to a loss of its ability to properly regulate cellular homeostasis. HSPs levels may decline as part of a feedback mechanism that limits excessive inflammatory responses and helps cells cope with stress, such as infection or inflammation. This phenomenon may reflect the transition from a cellular stress response to a more chronic inflammatory state, where HSPs may be less effectively produced or utilized. Thus, there is a reprogramming of cellular reactions, when the organism shifting from acute defense mechanisms (where HSPs levels are typically elevated) to long-term memory responses, which may not require high levels of chaperone proteins such as HSP60 and HSP70. Furthermore, the virus may interfere with the normal expression and function of HSPs, particularly during recovery. Overall, the observed changes in the aforementioned parameters suggest that post-COVID-19 immune states, particularly in individuals with higher anti-SARS-CoV-2 IgG titers, involve complex adjustments in stress response pathways, where modulation of HSPs levels reflects shifts from acute cellular stress to long-term immune adaptation.

Conclusions

The results indicate that SARS-CoV-2 infection may lead to long-term changes in the immune system, including activating pro-inflammatory pathways involving factors such as NF- κ B and TNF- α . Elevated levels of inflammatory mediators, pro-angiogenic growth factors such as VEGF, PDGF, and FGF-2, as well as HIF-1 α in the plasma of donors with higher anti-SARS-CoV-2 IgG titers, may result from compensatory mechanisms aimed at supporting angiogenesis and tissue regeneration under conditions of prolonged immune stimulation, chronic inflammation, and disrupted endothelial

and oxygen homeostasis, that is characteristic of Long COVID. However, in some cases, the immune response associated with pro-inflammatory cytokines may suppress angiogenesis as part of regulatory processes. A decreased in the levels of HSP60 and HSP70 in donors plasma with anti-SARS-CoV-2 IgG, compared to the control group, may indicate potential immune system exhaustion following the infection and reflect a transition from an acute cellular stress response to a chronic inflammatory state or adaptation. Overall, changes in the levels of inflammatory, angiogenic, and stress biomarkers in the plasma of donors who have recovered from COVID-19 demonstrate complex regulatory processes involving the balance between inflammation, angiogenesis, and tissue repair, which contribute to long-term immune adaptation following viral infection. Studying these mechanisms will enable a more effective assessment of the risks of post-COVID-19 complications associated with chronic inflammation, endothelial dysfunction, and impaired angiogenesis, and opening new opportunities for the development of therapeutic strategies aimed at correcting these pathological processes. Furthermore, there is an urgent need of new inflammatory and robust biomarkers in the field of the infectious diseases, especially during COVID-19 [54–56]. At the same time, longitudinal studies with a larger cohort of patients are needed to confirm our findings.

References

1. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
2. Mohan A, Iyer VA, Kumar D, Batra L, Dahiya P. Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response. *Life*. 2023;13(11):2121. <https://doi.org/10.3390/life13112121>.
3. Pan Y, Jiang X, Yang L, et al. SARS-CoV-2-specific immune response in COVID-19 convalescent individuals. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 7;6(1):256. doi: 10.1038/s41392-021-00686-1.
4. Liu Y, Gu X, Li H, Zhang H, Xu J. Mechanisms of long COVID: An updated review. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*. 2023 Dec 6;1(4):231–240. doi: 10.1016/j.pccm.2023.10.003. PMID: 39171285; PMCID: PMC11332859.
5. Matviichuk A, Yerokhovych V, Zemskov S, et al. Unveiling Risk Factors for Post-COVID-19 Syndrome Development in People with Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol*. 2024;15:1459171. doi: 10.3389/fendo.2024.1459171.
6. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol*. 2022;23:194202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y.
7. Matviichuk A, Yerokhovych V, Ilkiv Y, et al. HbA1c and leukocyte mtDNA levels as major factors associated with post-COVID-19 syndrome in type 2 diabetes patients. *Sci Rep*. 2024;14:25533. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77496-2>.
8. Ewing A, Salamon S, Pretorius E, Joffe D, Fox G, Bilo-deau S, Bar-Yam Y. Review of organ damage from COVID and Long COVID: a disease with a spectrum of pathology. *Medical Review*. 2024. <https://doi.org/10.1515/mr-2024-0030>.
9. Parotto M, Gyöngyösi M, Howe K, et al. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multi-system manifestations. *Lancet Respir Med*. 2023;11:739–754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00239-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00239-4).
10. Bonetti TCS, Latini FRM, Invitti AL, Fonseca MCM, Scorza FA, Saldanha MG, Bellucco FT, Bacarov NBS, Soane MM, Girão MJBC. Antibody indexes in COVID-19 convalescent plasma donors: Unanswered questions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Aug 27;76:e2818. doi: 10.6061/clinics/2021/e2818.
11. Yousefi Z, Taheri N, Dargahi M, Chaman R, Binesh E, Emamian MH, Jafari R. Long-Term Persistence of Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibodies. *Curr Microbiol*. 2022 Feb 12;79(4):96. doi: 10.1007/s00284-022-02800-0.
12. Jazbec K, Jež M, Žiberna K, et al. Simple prediction of COVID-19 convalescent plasma units with high levels of neutralization antibodies. *Virology*. 2023 Mar 27;20(1):53. doi: 10.1186/s12985-023-02007-0.
13. Póvoa da Costa F, Sarges KML, Silva RD, et al. Genetic, Clinical, Epidemiological, and Immunological Profiling of IgG Response Duration after SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 10;25(16):8740. doi: 10.3390/ijms25168740.
14. Levi R, Ubaldi L, Pozzi C, et al. The antibody response to SARS-CoV-2 infection persists over at least 8 months in symptomatic patients. *Commun Med (Lond)*. 2021;1(1):32. doi: 10.1038/s43856-021-00032-0.
15. Chansaenroj J, Yorsaeng R, Posuwan N, et al. Long-term specific IgG response to SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in recovered COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1):23216. doi: 10.1038/s41598-021-02659-4.
16. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, et al. Immune Parameters and COVID-19 Infection — Associations with Clinical Severity and Disease Prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jun 30;10:364. doi: 10.3389/fcimb.2020.00364.
17. Zohar T, Alter G. Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:392–394. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0359-5>.
18. Jing X, Xu M, Song D, et al. Association between inflammatory cytokines and anti-SARS-CoV-2 antibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Immun Ageing*. 2022 Mar 5;19(1):12. doi: 10.1186/s12979-022-00271-2. PMID: 35248063; PMCID: PMC8897556.
19. Gupta A, Jayakumar MN, Saleh MA, Kannan M, Halwani R, Qaisar R, Ahmad F. SARS-CoV-2 infection-induced growth factors play differential roles in COVID-19 pathogenesis. *Life Sci*. 2022 Sep 1;304:120703. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120703.
20. Low RN, Low RJ, Akrami A. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 31;10:1011936. doi: 10.3389/fmed.2023.1011936.
21. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. The Role of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) in Development and Treatment of COVID-19: Review. *Int J Mol Sci*. 2022 May 9;23(9):5283. doi: 10.3390/ijms23095283.
22. Lange A, Lange J, Jaskuła E. Cytokine Overproduction and Immune System Dysregulation in alloHSCT and COVID-19 Patients. *Front. Immunol*. 2021;12:658896. doi: 10.3389/fimmu.2021.658896.
23. Petakh P, Kobylak N, Kamysheyni A. Gut microbiota in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A culture-based method. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023;13:1142578. doi: 10.3389/fcimb.2023.1142578. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1142578>.
24. Iacobazzi D, Convertini P, Todisco S, Santarsiero A, Iacobazzi V, Infantino V. New Insights into NF-κB Signaling in Innate Immunity: Focus on Immunometabolic Crosstalks. *Biology*. 2023;12(6):776. <https://doi.org/10.3390/biology12060776>.
25. Korotkyi O, Vovk A, Galenova T, et al. Effect of probiotic on serum cytokines and matrix metalloproteinases profiles during moniodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *Minerva Biotechnologica* 2019;31:68–73. doi: 10.23736/S1120-4826.19.02548-5.

26. Hariharan A, Hakeem AR, Radhakrishnan S, Reddy MS, Rela M. The Role and Therapeutic Potential of NF-kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients. *Inflammopharmacology*. 2021;29:91-100. doi: 10.1007/s10787-020-00773-9.
27. Zhang JY, Whalley JP, Knight JC, Wicker LS, Todd JA, Ferreira RC. SARS-CoV-2 infection induces a long-lived pro-inflammatory transcriptional profile. *Genome Med*. 2023 Sep 12;15(1):69. doi: 10.1186/s13073-023-01227-x.
28. Kesika P, Thangaleela S, Sisubalan N, Radha A, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. The Role of the Nuclear Factor-Kappa B (NF-κB) Pathway in SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens*. 2024;13(2):164. <https://doi.org/10.3390/pathogens13020164>.
29. Gu J, Liu Q, Zhang J, Xu S. COVID-19 and trained immunity: the inflammatory burden of long COVID. *Front Immunol*. 2023 Nov 28;14:1294959. doi: 10.3389/fimmu.2023.1294959.
30. Vuscan P, Kischkel B, Joosten LAB, Netea MG. Trained immunity: General and emerging concepts. *Immunol Rev*. 2024 May;323(1):164-185. doi: 10.1111/imr.13326.
31. Hoepel W, Chen HJ, Geyer CE, et al. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Sci Transl Med*. 2021 Jun 2;13(596):eabf8654. doi: 10.1126/scitranslmed.abf8654.
32. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26:1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
33. Krenytska D, Kot L, Halenova T, Raksha N, Vovk T, Savchuk O, et al. Cytokine profile in patients with osteoarthritis after SARS-CoV-2 infection. *Minerva Biotechnol Biomol Res*. 2022;34:196-203. doi: 10.23736/S2724-542X.22.02943-1.
34. Krenytska D, Rachkovska A, Karbovskyy V, et al. Cytokine profile depending on titers of anti-SARS-CoV-2 IgG in the blood plasma of healthy volunteers. *Journal of Biological Research — Bollettino Della Società Italiana Di Biologia Sperimentale*. 2023;96(2). <https://doi.org/10.4081/jbr.2023.11256>.
35. Tuharov Y, Krenytska D, Halenova T, et al. Plasma Levels of MMPs and TIMP-1 in Patients with Osteoarthritis After Recovery from COVID-19. *Rev Recent Clin Trials*. 2023;18(2):123-128. doi: 10.2174/1574887118666230131141608.
36. Halenova T, Rachkovska A, Krenytska D, et al. Abnormal proteolytic activity profile in plasma of blood donors according to anti-SARS-CoV-2 IgG titer. *Journal of Biological Research — Bollettino Della Società Italiana Di Biologia Sperimentale*. 2024. <https://doi.org/10.4081/jbr.2024.12567>.
37. Vassiliou AG, Vrettou CS, Keskinidou C, Dimopoulou I, Kotanidou A, Orfanos SE. Endotheliopathy in Acute COVID-19 and Long COVID. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):8237. <https://doi.org/10.3390/ijms24098237>.
38. Geindreau M, Bruchard M, Vegran F. Role of Cytokines and Chemokines in Angiogenesis in a Tumor Context. *Cancers (Basel)*. 2022 May 16;14(10):2446. doi: 10.3390/cancers14102446.
39. Krenytska D, Strubchevska K, Kozyk M, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and angiogenesis related growth factors in patients with osteoarthritis after COVID-19. *Front. Med*. 2023;10:1168487. doi: 10.3389/fmed.2023.1168487.
40. Birnhuber A, Fließner E, Gorkiewicz G, et al. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur Respir J*. 2021 Sep 9;58(3):2100377. doi: 10.1183/13993003.00377-2021.
41. Guo D, Wang Q, Li C, Wang Y, Chen X. VEGF stimulated the angiogenesis by promoting the mitochondrial functions. *Oncotarget*. 2017 Aug 18;8(44):77020-77027. doi: 10.18632/oncotarget.20331.
42. De Aguiar RB, Zveiter de Moraes J. Exploring the Immunological Mechanisms Underlying the Anti-vascular Endothelial Growth Factor Activity in Tumors. *Frontiers in Immunology*. 1023 May 9;10:2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.01023.
43. Madureira G, Soares R. The misunderstood link between SARS-CoV-2 and angiogenesis. A narrative review. *Pulmonology*. 2023 Jul-Aug;29(4):323-331. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.08.004.
44. Talotta R. Impaired VEGF-A-Mediated Neurovascular Cross-talk Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Hypothesis Explaining Long COVID-19 Symptoms and COVID-19 Vaccine Side Effects? *Microorganisms*. 2022 Dec 12;10(12):2452. doi: 10.3390/microorganisms10122452.
45. Josuttis D, Schwedler C, Heymann G, Gümbel D, Schmitz MD, Kruse M, Hoppe B. Vascular Endothelial Growth Factor as Potential Biomarker for COVID-19 Severity. *J Intensive Care Med*. 2023 Dec;38(12):1165-1173. doi: 10.1177/08850666231186787.
46. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Viro J*. 2022 May 26;19(1):92. doi: 10.1186/s12985-022-01814-1.
47. Bonny TS, Patel EU, Zhu X, et al. Cytokine and Chemokine Levels in Coronavirus Disease 2019 Convalescent Plasma. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Nov 26;8(2):ofaa574. doi: 10.1093/ofid/ofaa574.
48. Chi Y, Ge Y, Wu B, et al. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Infect Dis*. 2020 Aug 4;222(5):746-754. doi: 10.1093/infdis/jiaa363.
49. Monaci S, Coppola F, Filippi I, Falsini A, Carraro F, Naldini A. Targeting hypoxia signaling pathways in angiogenesis. *Front Physiol*. 2024 Apr 25;15:1408750. doi: 10.3389/fphys.2024.1408750.
50. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska TV, Tumanovska LV, Xi L. Hypoxia, HIF-1α, and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin*. 2020 Dec;41(12):1539-1546. doi: 10.1038/s41401-020-00554-8.
51. Heikal L, Ghezzi P, Mengozzi M, Ferns G. Assessment of HIF-1α expression and release following endothelial injury in-vitro and in-vivo. *Mol Med*. 2018 May 16;24(1):22. doi: 10.1186/s10020-018-0026-5. Erratum in: *Mol Med*. 2020 Jun 25;26(1):61. doi: 10.1186/s10020-020-00188-w.
52. Tian M, Liu W, Li X, et al. HIF-1α promotes SARS-CoV-2 infection and aggravates inflammatory responses to COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Aug 18;6(1):308. doi: 10.1038/s41392-021-00726-w.
53. Wan Q, Song D, Li H, He ML. Stress proteins: the biological functions in virus infection, present and challenges for target-based antiviral drug development. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jul 13;5(1):125. doi: 10.1038/s41392-020-00233-4.
54. Scarlata GGM, Quirino A, Costache C, et al. Clostridioides difficile Infection: Use of Inflammatory Biomarkers and Hemo-gram-Derived Ratios to Predict Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Aug 15;13(8):769. doi: 10.3390/antibiotics13080769. PMID: 39200069; PMCID: PMC11352037.
55. Abenavoli L, Aquila I, Sacco MA, et al. Liver Damage and Impaired Coagulation in COVID-19 Patients: A Case Series. *Diseases*. 2023 Oct 13;11(4):141. doi: 10.3390/diseases11040141. PMID: 37873785; PMCID: PMC10594514.
56. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 20;10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988. PMID: 36744129; PMCID: PMC9895110.

Received 16.12.2024

Revised 27.01.2025

Accepted 07.02.2025 ■

Information about authors

Daryna Krenytska, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: d.krenytska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6693-5904>
Vitalii Karbovskyy, PhD in Biological Sciences, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: vkarbovskyy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2226-0914>

Ludovico Abenavoli, Professor, Department of Health Sciences, Magna Græcia University, Catanzaro, Italy; e-mail: l.abenavoli@unicz.it; <https://orcid.org/0000-0002-5922-1524>

Tetyana Falalyeyeva, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biomedicine, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: tfalalyeyeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3139-6453>

Giuseppe Guido Maria Scarlata, PhD-student, Department of Health Sciences, Magna Græcia University, Catanzaro, Italy; e-mail: giuseppeguidomaria.scarlata@unicz.it; <https://orcid.org/0000-0002-7084-8264>

Nataliia Raksha, PhD in Biological Sciences, Assistant, Department of Biochemistry, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: nkudina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6654-771X>

Tetiana Vovk, PhD, Senior Researcher, Department of Biochemistry, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: sanwoolf01@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0440-8922>

Larysa Kot, PhD in Biological Sciences, Leading Specialist, Assistant, Department of Biochemistry, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: larysakot@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8308-4902>

Olexii Savchuk, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: olexii.savchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3621-6981>

Maria Luisa Gambardella, PhD-student, Department of Health Sciences, Magna Græcia University, Catanzaro, Italy; e-mail: marialuisa.gambardella@studenti.unicz.it; <https://orcid.org/0009-0006-4588-4788>

Oleksandr Kovalchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: kovalchuk@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6311-3518>

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Liudmyla Ostapchenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Biochemistry, Director of Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: biomed@knu.ua, ostapchenko@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7181-6048>

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. None.

Authors' contribution. L. Abenavoli, T. Falalyeyeva, G.G.M. Scarlata, V. Pankiv — wrote, reviewed, and edited the manuscript; D. Krenytska, V. Karbovskyy, N. Raksha, T. Vovk, L. Kot, O. Savchuk, M.L. Gambardella, O. Kovalchuk, L. Ostapchenko — provided figures and tables; D. Krenytska, L. Abenavoli, T. Falalyeyeva, G.G.M. Scarlata, V. Pankiv, L. Ostapchenko — reviewed and approved the final manuscript as submitted; N. Raksha, T. Vovk, L. Kot, O. Savchuk, M.L. Gambardella, O. Kovalchuk — read and approved the final manuscript.

Креницька Д.І.¹, Карбовський В.А.¹, Ludovico Abenavoli², Фалалеева Т.М.¹, Giuseppe Guido Maria Scarlata², Ракша Н.Г.¹, Вовк Т.Б.¹, Кот Л.І.¹, Савчук О.М.¹, Maria Luisa Gambardella², Ковальчук О.І.¹, Паньків В.І.³, Остапченко Л.І.¹

¹ Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

² Magna Græcia University, Catanzaro, Italy

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

Рівні запальних, ангіогенних та стресових біомаркерів у плазмі донорів залежно від титрів anti-SARS-CoV-2 IgG

Резюме. Актуальність. Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19), спричинена інфекцією тяжкого гострого респіраторного синдрому Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), призвела до значного поширення хвороби та глобальних викликів охороні здоров'я. Хоча гостра фаза інфекції була ретельно вивчена, довгострокові наслідки, особливо в осіб, які одужали, залишаються нез'ясованими. Ускладнення SARS-CoV-2 включають окремі симптоми та системні розлади, зокрема стійке запалення, ендотеліальну дисфункцію та порушення імунної регуляції, які часто тривають місяцями. Серед ключових факторів, що сприяють виникненню цих станів, прозапальні цитокіни, фактори росту, що беруть участь у ангіогенезі, протеїни, викликані гіпоксією та пов'язані зі стресом, які відіграють значну роль у відновленні тканин і модуляції імунної відповіді. **Мета:** оцінити ступінь запалення, визначити рівні проангіогенних факторів, клітинного маркера гіпоксії HIF-1α та білків теплового шоку, як-от HSP60 і HSP70, у плазмі здорових донорів, які одужали від COVID-19, з особливим акцентом на зв'язок між рівнями цих біомаркерів і титрами IgG проти SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** У цьому дослідженні брали участь донори віком від 25 до 45 років, які одужали від COVID-19 принаймні за 3–6 місяців до початку дослідження. Усі пацієнти були розділені на групи за титрами анти-SARS-CoV-2 IgG. Рівні запального TNF-α, фактора транскрипції NF-κB, ангіогенних факторів VEGF, PDGF і FGF-2, фактора гіпоксії HIF-1α та білків теплового шоку вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу. Групові

відмінності аналізували за допомогою ANOVA з тестом Тьюкі або Краскела — Уолліса з тестом Данна, результати подавали як медіану та IQR, зі значущістю при $p \leq 0,05$. **Результати.** Дослідження виявило значні відмінності в рівнях аналізованих показників у плазмі серед груп донорів із різними титрами IgG проти SARS-CoV-2. Спостерігалось збільшення прозапальних маркерів, як-от TNF-α та NF-κB, у плазмі донорів із вищими титрами IgG проти SARS-CoV-2. Рівні ангіогенних VEGF, PDGF і FGF-2 демонстрували чіткі закономірності, причому рівні VEGF загалом були знижені, за винятком групи донорів з титрами 95 ± 5 і 125 ± 10 Index (S/C), де вони значно підвищувалися. Уміст PDGF і FGF-2 був вірогідно вищим в групах донорів з титрами 95 ± 5 і 175 ± 10 Index (S/C). Рівні HIF-1α також значно підвищилися в плазмі донорів із титрами IgG проти SARS-CoV-2 75 ± 5 і 175 ± 10 Index (S/C) порівняно з донорами без IgG проти SARS-CoV-2. Навпаки, рівні білків теплового шоку HSP60 і HSP70 були значно знижені в плазмі всіх груп донорів порівняно з контрольною групою, що могло вказувати на можливі аномалії в механізмах відповіді на стрес після COVID-19. **Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що тривала імунна активація, запалення та шляхи, пов'язані з ангіогенезом, відіграють вирішальну роль у патогенезі ускладнень після COVID-19, що підкреслює необхідність терапевтичних стратегій для лікування хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції та порушення відновлення тканин. **Ключові слова:** long-COVID-19; анти-SARS-CoV-2 IgG; запалення; ангіогенез; фактори росту

УДК 618.19-007.17-009.7-085.322:613.292

Резніченко Г.І.¹, Резніченко Ю.Г.¹, Сміян С.А.², Бобришева С.В.³, Гордійчук О.О.⁴
¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

² Сумський національний університет, м. Суми, Україна

³ Діагностичний центр SonoArt, м. Запоріжжя, Україна

⁴ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Сучасні підходи до терапії дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії в жінок репродуктивного віку із застосуванням негормонального комплексу Юнона Фармліга

Резюме. Актуальність. Актуальність проблеми дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії обумовлена їх значною поширеністю, наявністю патологічної проліферації епітелію грудних залоз, що може призвести до малігнізації, труднощами діагностики та вибору оптимальної лікувальної тактики, зниженням якості життя пацієнток. **Мета:** вивчення ефективності застосування негормонального засобу Юнона Фармліга для лікування жінок репродуктивного віку, які страждають від дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії. **Матеріали та методи.** Обстежено 67 хворих з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією, які були розподілені на 2 групи: дослідна — 32 пацієнтки, які протягом 3 місяців застосовували засіб Юнона Фармліга; група порівняння — 35 жінок, які протягом 3 місяців отримували один з препаратів, що містить прутняк звичайний; контрольна група — 35 здорових осіб. Обстеження пацієнток проводилось до терапії і через 3 місяці від початку лікування і включало анамнестичні, клінічні, біохімічні, ультразвукові методи, оцінку болю, дослідження стану системи перекисного окиснення ліпідів — антиокиснювального захисту (ПОЛ-АОЗ), проникності еритроцитарних мембран (ПЕМ), гормонального балансу, ліпідного й вуглеводного обміну, прозапальних цитокінів, якості життя. **Результати.** Через три місяці від початку лікування серед хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію, які застосовували засіб Юнона Фармліга, був у 2,5 раза менший відсоток жінок з відчуттям напруги в грудних залозах і в 1,5 раза менший — з розширенням молочних проток за даними ультразвукового дослідження порівняно з результатами після терапії одним з препаратів, що містить прутняк звичайний. Після лікування в обох групах хворих спостерігалась нормалізація рівнів гормонів, але в пацієнток, які застосовували засіб Юнона Фармліга, на відміну від результатів групи порівняння спостерігалось вірогідне зниження концентрації пролактину ($13,1 \pm 1,0$ нг/мл проти $15,2 \pm 1,1$ нг/мл відповідно) і естрадіолу ($98,4 \pm 8,6$ пг/мл проти $113,4 \pm 6,5$ пг/мл відповідно) і вірогідне підвищення вмісту дофаміну ($1589 \pm 43,0$ нмоль/добу проти $1426 \pm 45,4$ нмоль/добу відповідно) і прогестерону ($19,4 \pm 2,0$ нмоль/л проти $13,5 \pm 1,8$ нмоль/л). Встановлено статистично вірогідно позитивну різницю між відповідними показниками системи ПОЛ-АОЗ і ПЕМ, ліпідного і вуглеводного обміну, рівня цитокінів і якості життя в дослідній групі жінок, у якій результати були кращими, і групою порівняння. **Висновки.** У хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію встановлено порушення системи ПОЛ-АОЗ, ПЕМ, гормонального балансу, ліпідного та вуглеводного обміну, збільшення прозапальних цитокінів, погіршення якості життя. Застосування засобу Юнона Фармліга в пацієнток цієї когорти показало вірогідно високу ефективність у нормалізації рівнів гормонів,

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Резніченко Г.І., д.м.н., професор, кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: reznichenkog17@gmail.com

For correspondence: Galyna Reznichenko, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: reznichenkog17@gmail.com

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

стану системи ПОЛ-АОЗ, ПЕМ, ліпідного й вуглеводного обміну, концентрації цитокінів на відміну від жінок, які отримували один з препаратів, що містить прутняк звичайний. Через три місяці від початку лікування застосування засобу Юнона Фармліга сприяло зниженню у 2 рази клінічних проявів захворювання, у 2,5 раза — відсотка жінок з відчуттям напруги в грудних залозах і в 1,5 раза — відсотка пацієнток з розширенням молочних проток за даними ультразвукового дослідження порівняно з результатами після терапії одним з препаратів, що містить прутняк звичайний. У пацієнток з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією, які застосовували засіб Юнона Фармліга, інтегративний показник якості життя був статистично вірогідно вищим, ніж у групі, яка отримувала один з препаратів, що містить прутняк звичайний ($67,2 \pm 2,5$ бала проти $59,4 \pm 2,4$ бала відповідно). Результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність і безпечність засобу Юнона Фармліга в лікуванні дисгормональних дисплазій і масталгії та дають підставу рекомендувати його до широкого впровадження в гінекологічну практику для проведення лікувально-профілактичних заходів жінкам із цієї патології.

Ключові слова: дисгормональна дисплазія грудних залоз; масталгія; статеві гормони; цитокіни; якість життя

Вступ

В умовах низької народжуваності, особливо під час воєнних дій у країні, збереження репродуктивного здоров'я жіночого населення є вкрай актуальним [1, 2]. На сьогодні в загальній структурі захворювань жіночого населення патологічні процеси грудних залоз становлять 13,5–30 % [3], а за наявності гінекологічної патології зустрічаються в 78–95 % випадків [4].

Найчастіше патологія грудних залоз виникає в результаті поєднаної дії багатьох чинників, таких як генетичні, конституційні, соціально-економічні, психоемоційні, екологічні, професійні та інші. Дія більшості цих чинників здійснюється через порушення гормонального гомеостазу організму жінки [5].

Важливу роль у генезі захворювань грудних залоз відіграють екстрагенітальна й ендокринна патологія, така як цукровий діабет, нервові розлади і психічні травми, порушення функції печінки, надмірна вага, гіпотиреоз і гіпертиреоз [6, 7].

Ризик розвитку дисгормональних дисплазій грудних залоз зростає за відсутності пологів і при великій кількості штучних і мимовільних абортів, за наявності порушень менструального циклу й ановуляторних циклів у репродуктивному періоді.

Під впливом гормональних зсувів порушуються процеси фізіологічної еволюції й інволюції в грудній залозі, розвиваються вогнища патологічної проліферації епітелію, що призводять до розвитку дисплазії, а в низці випадків — і до малігнізації. Наслідком порушення будь-якої ланки системи регуляції гормонального гомеостазу жінки є абсолютна або відносна гіперестрогенія, яка в поєднанні з дією гонадотропних гормонів виступає одним з основних чинників утворення дисгормональних проліфератів [6].

Збільшення рівня естрогенів як у крові, так і в самій тканині грудної залози посилює проліферативну активність клітин, стимулює диференціювання й розвиток епітелію проток [8], сприяє переходу в клітини натрію, що супроводжується нагрубанням тканин, подразненням нервових закінчень і больовими відчуттями в залозі. Естрогени активно зв'язуються з рецепторами на мембрані аркуатного ядра, що призводить до зменшення вмісту дофаміну і розвитку гіперпролактинемії.

При цьому концентрація пролактину зростає паралельно зростанню дисплазії епітелію. Навіть транзиторний надлишок пролактину справляє прямий стимулюючий вплив на проліферативні процеси в периферичних органах-мішенях статевої системи, що реалізується шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу в тканині грудної залози і підвищенням чутливості клітин до їхньої дії [9].

Прогестерон є основним антагоністом естрогенів, який сприяє виведенню натрію та рідини з клітини, що зменшує відчуття налитості й болю в грудних залозах, і одночасно пригнічує проліферативно-диспластичні процеси в залозі. Одночасно в міру збільшення ступеня дисплазії епітелію рівень прогестерону неухильно знижується. Наявність гормонального дисбалансу, що проявляється як відносна гіпопрогестеронемія, посилює проліферативну дію естрогенів на тканину грудної залози [10]. Саме відносна чи абсолютна недостатність прогестерону на фоні локальної гіперестрогенії є одним із чинників розвитку болю (масталгії) в грудних залозах, від якого страждають майже 30–70 % жінок репродуктивного віку, що є причиною звернення по медичну допомогу [11, 12].

Біль у грудних залозах може спровокувати занепокоєння жінок щодо наявності раку грудної залози й негативно впливає на соціальну й сексуальну активність у 41 % жінок, якість сну — у 35 %, повсякденну діяльність — у 5 % [13, 14].

Циклічна масталгія пов'язана з гормональними коливаннями під час менструального циклу. Циклічну масталгію відзначають приблизно у 2/3 пацієнток, частіше віком 20–40 років, вона патогенетично пов'язана із циклічним функціонуванням яєчників і є результатом впливу статевих гормонів на тканину грудної залози. Циклічний біль у грудних залозах посилюється з початком лютеїнової фази менструального циклу і слабшає з початком менструальної кровотечі [15, 16].

У зв'язку із цим актуальність проблеми дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії обумовлена значною поширеністю, наявністю патологічної проліферації епітелію грудної залози, що може призвести до малігнізації, труднощами діагностики та вибору оптимальної лікувальної тактики [17], що відбивається на якості життя пацієнток.

Оцінка різних складових життя пацієнтки під час хвороби стала можливою з упровадженням у медичну практику спеціальних опитувальників [18].

Ефективність лікування хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз з проявами масталгії значною мірою обумовлюється тяжкістю клінічних проявів. Тривалий час для лікування цієї патології застосовувались гормональні препарати, дія яких спрямована на ліквідацію естрогенної стимуляції.

На сьогодні терапія таких хворих планується з урахуванням анамнезу, результатів клінічного обстеження, ультразвукового дослідження (УЗД), мамографії [3]. Поряд з оцінкою структурних змін необхідно враховувати наявність метаболічних та ендокринних змін в організмі. Патогенетична терапія в цієї когорти пацієнток має бути спрямована на усунення порушень метаболізму, гормонального дисбалансу, психосоматичних змін [6].

Зазначене вище диктує необхідність пошуку нових шляхів і підходів до лікування хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію з використанням нових патогенетично обґрунтованих препаратів.

Нашу увагу привернув негормональний засіб для нормалізації гормонального стану в жінок Юнона Фармліга. Компоненти рослинного походження, які входять до складу комплексу Юнона Фармліга, мають унікальні властивості та діють на різні органи й системи організму.

Так, епігалокатехінгалат (EGCG) з екстракту з листя зеленого чаю має потужні антиоксидантні й протизапальні властивості, поліпшує метаболізм ліпідів, має захисну дію щодо неправильного поділу клітин грудної залози [19].

Прутьняк звичайний чинить дію на гіпоталамус і гіпофіз, впливаючи на баланс статевих гормонів, нормалізує рівень пролактину і має протизапальні властивості [20, 21]. Прутьняк звичайний значно зменшує кровонаповнення і набряк грудних залоз, сприяє зменшенню вираженості больового синдрому і оборотному розвитку змін тканин залози [22].

Ресвератрол є поліфенольною сполукою, що міститься в деяких рослинах, таких як виноград, червоне вино й арахіс, має протизапальні й антиоксидантні властивості та може впливати на рецептори естрогенів та шляхи їх передачі, потенційно діючи на гормональний баланс жіночої репродуктивної системи [23, 24].

Сератіопептидаза — протеолітичний фермент, що може зменшувати запалення й набряки шляхом модуляції імунної відповіді, пригнічувати певні прозапальні медіатори, потенційно полегшуючи симптоми, пов'язані із запальними станами, і покращувати кровообіг [25].

5-гідрокситриптофан (5-НТР) — амінокислота, яка є попередником серотоніну, що бере участь у регуляції настрою, апетиту та сну, полегшуючи стан при стресах і депресії [26].

Отже, негормональний засіб Юнона Фармліга діє на всі патогенетичні ланки дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгію, нормалізуючи гормональний дисбаланс в організмі жінки, чинить протизапальну й онкопротективну дію, що й обумовило наш вибір у лікуванні жінок цієї когорти.

Мета роботи — вивчення ефективності застосування негормонального засобу Юнона Фармліга для лікування жінок репродуктивного віку, які страждають від дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом було 67 хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію, які звернулися на прийом до гінеколога, і 35 здорових осіб без хронічних соматичних та гінекологічних захворювань, які становили контрольну групу. Пацієнтки на момент включення в дослідження були безвідбірково розподілені на 2 групи: дослідну групу (32 хворі), що протягом 3 місяців застосовувала для лікування засіб Юнона Фармліга, і групу порівняння (35 хворих), що протягом 3 місяців отримувала один з препаратів, що містить прутняк звичайний. На момент включення в дослідження дослідна група і група порівняння не відрізнялись, що дозволило об'єднати їх при проведенні статистичної обробки та аналізу. Середній вік пацієнток становив $34,7 \pm 2,9$ року. Тривалість захворювання жінок з дисгормональними дисплазіями і масталгією коливалась від 2 до 7 років.

Усі пацієнтки були обстежені згідно із чинними стандартами, що включали анамнестичні, клінічні, біохімічні, ультразвукові методи обстеження. Для оцінки болю використовували числову шкалу [27], враховуючи відсоток середнього і сильного болю.

Клініко-біохімічні показники крові хворих до і після лікування визначалися згідно з уніфікованими методиками. Досліджували стан системи перекисного окиснення ліпідів — антиокиснювального захисту (ПОЛ-АОЗ) [28, 29], проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ) [30].

У сироватці крові визначали концентрацію холестерину, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, визначали індекс НОМА; у лютеїнову фазу менструального циклу — вміст естрадіолу, прогестерону, пролактину; у добовій сечі — вміст дофаміну методом імуноферментного аналізу; концентрацію прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α) визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Якість життя хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію визначалась за стандартним опитувальником CQLS [18]. Обстеження пацієнток проводилось до терапії і через 3 місяці від початку лікування.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою стандартних комп'ютерних програм із застосуванням парного критерію Стьюдента з розрахунком середньої арифметичної (M) і стандартної похибки середньої арифметичної (m) або критерію знаків Вілкоксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка при рівні значущості 0,01. При застосуванні всіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро — Уїлка, рівень значущості брали рівним 0,05 — різницю між даними вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для визначення структурних зв'язків використовували кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнтів парної кореляції — r.

Результати

З анамнезу пацієнток було встановлено, що середні показники віку початку менархе, тривалості менструального циклу та менструації в жінок обох груп були в межах норми. У 48,03 % пацієнток були пологи, у 51,9 % — аборти, у 52,2 % — гінекологічна патологія, серед якої найчастіше спостерігались порушення менструального циклу, передменструальний синдром, ерозії шийки матки, синдром полікістозних яєчників. Соматична патологія діагностувалася в 40,3 % хворих, у її структурі переважали надмірна маса тіла (23,9 %), захворювання шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи (13,4 %).

Частота клінічних проявів захворювання в обстежених пацієнток подана на рис. 1, причому для статистичного аналізу було враховано лише біль середнього і сильного ступеня.

Як видно з рис. 1, до початку лікування всі хворі, включені в дослідження, мали не лише скарги на больові відчуття середнього та сильного ступеня, але й підвищену дратівливість, збільшення ехогенності тканин грудної залози при УЗД. Більшість жінок також відзначали відчуття напруги й нагубання в грудних залозах, розширення молочних проток за даними УЗД, дещо рідше — порушення сну і підвищену стомлюваність.

Після тримісячного лікування клінічна картина в пацієнток суттєво покращилася, зменшилась частота патологічних проявів захворювання. Порівняння клінічної картини двох груп після лікування показало, що у хворих, які отримували негормональний засіб Юнона Фармліга, частота патологічних проявів захворювання була вдвічі меншою, ніж у групі, яка отримувала один з препаратів, що містить прутняк звичайний (рис. 1).

Для підтвердження деяких патогенетичних ланок розвитку дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії було проведено визначення рівня гормонів. Встановлено, що у хворих до лікування спостерігалось вірогідне зниження вмісту дофаміну і прогестерону в другу фазу менструального циклу і вірогідне підвищення рівня пролактину й естрадіолу порівняно з показниками здорових жінок (табл. 2).

Через 3 місяці від початку лікування в обох групах хворих спостерігались позитивні зміни щодо вмісту гормонів. Але в групі жінок, які застосовували один із препаратів, що містить прутняк звичайний, відзнача-



Рисунок 1. Динаміка клінічних проявів у жінок з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією протягом лікування (%)

лось вірогідне зниження вмісту пролактину й естрадіолу та вірогідне підвищення прогестерону порівняно з даними до лікування. У хворих, які застосовували засіб Юнона Фармліга, на відміну від результатів групи порівняння спостерігалось як вірогідне зниження концентрації пролактину й естрадіолу, так і вірогідне підвищення вмісту дофаміну й прогестерону, що підкреслює високу ефективність негормонального засобу Юнона Фармліга в нормалізації рівнів гормонів у пацієнток цієї когорти.

Під час дослідження для встановлення патогенетичних змін у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію нами було проведено визначення стану системи ПОЛ-АОЗ, результати якого подані в табл. 2.

Як видно з табл. 2, у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію до початку лікування було виявлено статистично вірогідне підвищення кількості МДА-активних продуктів і деяке збільшення загальної АОА порівняно зі значеннями, отриманими у

Таблиця 1. Динаміка рівня гормонів у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію в процесі лікування

Гормони	Контрольна група	До лікування	Після лікування із застосуванням	
			одного з препаратів, що містить прутняк звичайний	засобу Юнона Фармліга
Дофамін, нмоль/добу	1611,0 ± 41,4	1337,0 ± 37,2*	1426,0 ± 45,4*	1589,0 ± 43,0**, £
Пролактин, нг/мл	11,3 ± 0,9	19,1 ± 0,8*	15,2 ± 1,1**	13,1 ± 1,0**
Естрадіол, пг/мл	86,7 ± 7,6	141,5 ± 7,0*	113,4 ± 6,5*, **	98,4 ± 8,6**
Прогестерон, нмоль/л	21,7 ± 2,6	8,1 ± 1,4*	13,5 ± 1,8*, **	19,4 ± 2,0**, £

Примітки: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою; ** — вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування; £ — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні груп після лікування.

Таблиця 2. Показники системи ПОЛ-АОЗ, ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію в процесі лікування

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група	До лікування	Після лікування із застосуванням	
			одного з препаратів, що містить прутняк звичайний	засобу Юнона Фармліга
МДА, нмоль/л	2,67 ± 0,19	4,56 ± 0,23*	3,77 ± 0,28*, **	2,85 ± 0,30**, £
Загальна АОА, %	69,2 ± 1,9	74,2 ± 1,7	70,2 ± 2,3**	68,4 ± 2,0
Коефіцієнт АОЗ	25,8 ± 1,13	16,3 ± 1,02*	18,4 ± 1,35*, **	24,3 ± 1,16**, £
Холестерин, ммоль/л	3,23 ± 0,11	3,86 ± 0,10*	3,69 ± 0,13*	3,35 ± 0,12**
β-ліпопротеїди, %	37,4 ± 0,9	44,1 ± 0,8*	42,8 ± 1,0*	39,3 ± 1,1**, £
Тригліцериди, ммоль/л	1,30 ± 0,09	1,61 ± 0,08*	1,47 ± 0,11	1,39 ± 0,12
Індекс НОМА	1,91 ± 0,07	2,34 ± 0,09*	2,23 ± 0,12*	2,01 ± 0,11**

Примітки: МДА — малоновий діальдегід; АОА — антиокиснювальна активність; * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою; ** — вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування; £ — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні груп після лікування.

здорових. Наслідком цього було півторакратне вірогідне зменшення коефіцієнта АОЗ порівняно з контрольною групою.

Отже, у пацієнток з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією спостерігається зростання кількості МДА-активних продуктів, що призводить до різкого зниження коефіцієнта АОЗ. Динаміка системи ПОЛ-АОЗ, наявність вірогідної різниці показників у хворих цієї когорти порівняно з контрольною групою вказує на виснаження компенсаторних можливостей, може призводити до змін метаболізму як окремих клітин, так і організму в цілому.

Після проведеного лікування рівень МДА як у дослідній групі пацієнток, так і в групі порівняння знижувався, а відтак підвищувався коефіцієнт антиокиснювального захисту, який, однак, залишався нижчим, ніж у здорових. Під час дослідження нами отримані біохімічні підтвердження ефективності застосування негормонального засобу Юнона Фармліга у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію. У групі жінок після терапії з використанням засобу Юнона Фармліга показники ПОЛ-АОЗ наближалися до відповідних значень у здорових і спостерігалась статистично вірогідна різниця між відповідними показниками системи ПОЛ-АОЗ групи порівняння та дослідної групи. Кращі результати, отримані в дослідній групі, імовірно, можна пояснити наявністю в складі засобу Юнона Фармліга епігалокатехін-3-галату і ресвератролу, що нейтралізують вільні радикали.

Активация перекисного окиснення ліпідів призводить до порушення функціонування клітинних мембран. У хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію спостерігається вища ПЕМ, що вказує на можливість збільшення проникності мембран інших клітин організму, що може бути одним з патогенетичних механізмів розвитку набряку та відчуття напруги в грудних залозах, а отже, і больових проявів. У групі жінок, які отримували один з препаратів, що містить прутняк звичайний, після лікування відзначалась тенденція до зменшення ПЕМ, проте вона залишалась вірогід-

но вищою порівняно зі здоровими в III ($15,10 \pm 0,37$ проти $13,40 \pm 0,34$ відповідно), IV ($46,90 \pm 0,75$ проти $44,2 \pm 0,77$) і V ($76,41 \pm 0,70$ проти $72,80 \pm 0,94$) робочих розчинах, що вказує на збільшену проникність мембран і може пояснити наявність відчуття напруги в грудних залозах майже в третини (31,4 %) жінок цієї групи після лікування, а також спонукати до пошуку додаткових заходів для зменшення цих проявів.

У зв'язку з цим нами визначено проникність клітинних мембран у моделі проникності еритроцитарних мембран у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію, яким проводилося лікування засобом Юнона Фармліга, після тримісячної терапії. У пацієнток цієї когорти встановлено статистично вірогідне зменшення ПЕМ порівняно з результатами до лікування і відсутність статистичної різниці відповідних показників після лікування з групою здорових. Це свідчить про нормалізацію ПЕМ під час терапії хворих із застосуванням засобу Юнона Фармліга і пояснює в 2,5 раза менший відсоток жінок з відчуттям напруги в грудних залозах і в 1,5 раза менший відсоток пацієнток з розширенням молочних проток за даними УЗД порівняно з результатами після застосування одного з препаратів, що містить прутняк звичайний. Імовірно, ця різниця може бути пов'язана із суттєвим підвищенням рівня дофаміну в групі, яка застосовувала засіб Юнона Фармліга, до складу якого входить сератіопептидаза, що покращує локальний дренаж і має протинабряковий ефект.

Ураховуючи встановлені зміни клінічної картини у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію, було визначено концентрацію ліпідів та індекс НОМА залежно від проведеного лікування (табл. 2).

Аналізуючи отримані результати щодо ліпідного обміну, встановили, що в пацієнток з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією до лікування спостерігалось вірогідне підвищення рівня холестерину на 19,5 %, β-ліпопротеїдів — на 17,8% і тригліцеридів — на 23,8%, індексу НОМА — на 22,5% порівняно зі здо-

Таблиця 3. Цитокіни сироватки крові у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію в процесі лікування (пг/мл)

Цитокіни	Контрольна група	До лікування	Після лікування із застосуванням	
			одного з препаратів, що містить прутняк звичайний	засобу Юнона Фармліга
IL-1β	30,70 ± 1,88	48,10 ± 2,23*	42,40 ± 2,11*	34,70 ± 1,62**,ε
IL-6	3,87 ± 0,43	7,86 ± 0,51*	7,28 ± 0,42*	5,07 ± 0,49**,ε
TNF-α	4,0 ± 0,5	9,1 ± 0,6*	7,4 ± 0,7*	4,8 ± 0,5**,ε

Примітки: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою; ** — вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з групою до лікування; ε — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні відповідних показників груп після лікування.

ровими (табл. 2). Через 3 місяці від початку терапії в усіх групах відзначалось зниження значень цих показників, але у хворих, які застосовували один із препаратів, що містить прутняк звичайний, не було отримано статистично вірогідної різниці між відповідними показниками до та після лікування. У пацієток цієї групи після тримісячної терапії залишались вищими рівні холестерину, β-ліпопротеїдів, індекс НОМА, що свідчить про позитивний, але недостатній вплив препаратів, що містять прутняк звичайний, у нормалізації порушень вуглеводного й ліпідного обмінів і потребує пошуку додаткових заходів. Заслужують на увагу результати, отримані у хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію, які застосовували негормональний засіб Юнона Фармліга. У цій групі пацієток порівняно з даними до лікування вірогідно зменшувався вміст холестерину і β-ліпопротеїдів, індекс НОМА, щодо тригліцеридів мала місце чітка тенденція до зниження їх концентрації. Результати, отримані в дослідній групі після терапії, максимально наближались до значень у здорових осіб. Окрім цього, після лікування отримана статистично вірогідна різниця за вмістом β-ліпопротеїдів між дослідною групою та групою порівняння. Це підтверджує позитивний вплив засобу Юнона Фармліга на ліпідний і вуглеводний обмін у пацієток з дисплазіями грудних залоз і масталгією та його більший позитивний вплив порівняно із застосуванням одного з препаратів, що містить прутняк звичайний. Імовірно, що зниження рівня ліпідів забезпечувалось наявністю епігалокатехінгалату, що міститься в зеленому чаї, який входить до складу засобу Юнона Фармліга. Зелений чай також покращує чутливість до інсуліну і толерантність до глюкози, що, безперечно, позитивно позначилося на нормалізації індексу НОМА.

Особливий інтерес викликало вивчення прозапальних цитокінів у динаміці лікування хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію, які беруть активну участь в імунній відповіді організму і запальному процесі, що є патогенетичним механізмом розвитку й перебігу масталгії. Результати кількісного вивчення цитокінів IL-1β, IL-6, TNF-α подано в табл. 3.

Як видно з табл. 3, у жінок з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією був статистично вірогідно підвищений рівень цитокінів, які вивчались. Через 3 місяці від початку лікування в жінок, які застосовували один з препаратів, що містить прутняк

звичайний, концентрація цитокінів знижувалася, але залишалася підвищеною порівняно з результатами, отриманими у здорових. У групі пацієток, які приймали засіб Юнона Фармліга, концентрація цитокінів нормалізувалась краще, а рівні IL-1β, IL-6, TNF-α у них мали вірогідні відмінності порівняно з результатами в жінок після лікування одним з препаратів, що містить прутняк звичайний (табл. 3). Це свідчить про позитивний вплив препаратів, що містять прутняк звичайний, і особливо засобу Юнона Фармліга на рівень цитокінів, які відображають імунну відповідь, за наявності в жінок дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії.

Важливим критерієм оцінки ефективності віддалених результатів терапії є якість життя пацієток. Результати оцінки якості життя за О.С. Чабан [18] показали, що в жінок з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією до лікування інтегративний показник CQLS був вірогідно нижчим порівняно зі здоровими ($54,9 \pm 2,3$ бала проти $70,1 \pm 2,4$ бала відповідно). Хворі, які застосовували для лікування засіб Юнона Фармліга, мали статистично вірогідно вищий інтегративний показник якості життя, ніж у групі порівняння ($67,2 \pm 2,5$ бала проти $59,4 \pm 2,4$ бала відповідно).

Обговорення

Дані літератури [1, 31] свідчать про погіршення репродуктивного здоров'я населення, у жінок спостерігається збільшення частоти гінекологічної ендокринної патології, дисгормональних захворювань грудних залоз. Важливу роль у генезі патології грудних залоз у жінок відіграють екстрагенітальні захворювання й ендокринна патологія, така як цукровий діабет, нервові розлади, стреси і психічні травми, порушення функції печінки, надмірна вага, гіпотиреоз і гіпертиреоз [32].

Актуальність проблеми дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії обумовлена значною поширеністю, наявністю патологічної проліферації епітелію грудної залози, що може призвести до малігнізації, труднощами діагностики й вибору оптимальної лікувальної тактики [17].

Нами було проведено вивчення ефективності застосування негормонального засобу Юнона Фармліга для лікування жінок репродуктивного віку, хворих на дисгормональні дисплазії грудних залоз і масталгію, порівняно з використанням препаратів, що містять прутняк звичайний.

Встановлено, що у хворих, які протягом трьох місяців отримували негормональний засіб Юнона Фармліга, частота патологічних проявів захворювання, таких як больові відчуття, напруга в грудних залозах, порушення сну, підвищена стомлюваність, дратівливість, підвищена ехогенність тканин грудної залози та розширення молочних проток за даними УЗД, була вдвічі меншою, ніж у групі порівняння, яка застосовувала один з препаратів, що містить прутняк звичайний.

З'ясування характеру патогенетичних змін і взаємовідносин між різноманітними системами організму жінки при дисгормональних дисплазіях грудних залоз і масталгії показало, що у хворих цієї когорти до лікування було виявлено порушення системи ПОЛ-АОЗ, проникності клітинних мембран, гормонального балансу, ліпідного й вуглеводного обміну, збільшення прозапальних цитокінів, що супроводжувалось погіршенням якості життя.

Під час дослідження отримано підтвердження високої ефективності засобу Юнона Фармліга в нормалізації рівнів гормонів у пацієток з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і мастопатією. Так, у хворих, які застосовували засіб Юнона Фармліга, на відміну від результатів групи порівняння, спостерігалось вірогідне зниження як концентрації пролактину ($13,1 \pm 1,0$ нг/мл проти $15,2 \pm 1,1$ нг/мл відповідно) та естрадіолу ($98,4 \pm 8,6$ пг/мл проти $113,4 \pm 6,5$ пг/мл відповідно), так і вірогідне підвищення вмісту дофаміну ($1589,0 \pm 43,0$ нмоль/добу проти $1426,0 \pm 45,4$ нмоль/добу відповідно) і прогестерону ($19,4 \pm 2,0$ нмоль/л проти $13,5 \pm 1,8$ нмоль/л).

Була встановлена статистично вірогідна різниця між відповідними показниками системи ПОЛ-АОЗ групи порівняння і дослідної групи. Кращі результати, отримані в дослідній групі, ймовірно, можна пояснити наявністю в складі комплексу Юнона Фармліга епігалакатехін-3-галату й ресвератролу, що нейтралізують вільні радикали й нормалізують ПЕМ. Так, серед пацієток з дисгормональною дисплазією грудних залоз і масталгією, які застосовували засіб Юнона Фармліга, був у 2,5 раза менший відсоток жінок з відчуттям напруги в грудних залозах і в 1,5 раза менший — з розширенням молочних проток за даними УЗД порівняно з результатами після терапії одним з препаратів, що містить прутняк звичайний. Імовірно, ця різниця може бути пов'язана з більшим підвищенням рівня дофаміну в групі, яка застосовувала засіб Юнона Фармліга, оскільки він покращує локальний дренаж і має протинабряковий ефект за рахунок наявності в складі сератіопептидази.

Застосування засобу Юнона Фармліга показало вірогідне зменшення вмісту холестерину і β -ліпопротеїдів, індексу НОМА та чітку тенденцію до більш низьких значень тригліцеридів порівняно з даними до лікування. Після лікування результати, отримані в дослідній групі, максимально наближались до значень у здорових осіб і статистично вірогідно відрізнялися за вмістом β -ліпопротеїдів від даних хворих, які отримували один з препаратів, що містить прутняк звичайний.

Виявлено позитивний вплив препаратів, що містять прутняк звичайний, особливо засобу Юнона Фармлі-

га, на рівень цитокінів, які відображають імунну відповідь при дисгормональній дисплазії грудних залоз і масталгії. В основній групі концентрація цитокінів нормалізувалась краще, а рівні IL-1 β , IL-6, TNF- α мали вірогідні відмінності порівняно з результатами в жінок після лікування одним з препаратів, що містить прутняк звичайний.

Результати щодо якості життя у хворих з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією свідчать про суттєві переваги застосування засобу Юнона Фармліга не лише в лікуванні порушень психологічного стану й запобіганні їм порівняно з препаратами, що містять прутняк звичайний, але й у збереженні та поліпшенні якості їхнього життя.

Значне поліпшення клінічної картини, ефективності лікування, обміну речовин у хворих на дисгормональну дисплазію грудних залоз і масталгію, підвищення якості життя в пацієток при застосуванні засобу Юнона Фармліга свідчить про збалансованість підібраних інгредієнтів для лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз і масталгії.

Висновки

У хворих на дисгормональну дисплазію грудних залоз і масталгію встановлено порушення системи ПОЛ-АОЗ, проникності клітинних мембран, гормонального балансу, ліпідного й вуглеводного обміну, збільшення прозапальних цитокінів, погіршення якості життя. Застосування засобу Юнона Фармліга в пацієток цієї когорти показало вірогідно високу ефективність у нормалізації рівнів гормонів, стану системи ПОЛ-АОЗ, ПЕМ, ліпідного і вуглеводного обміну, концентрації цитокінів на відміну від жінок, які отримували один з препаратів, що містить прутняк звичайний. Через 3 місяці від початку лікування застосування засобу Юнона Фармліга сприяло зниженню у 2 рази клінічних проявів, в 2,5 раза — відсотка жінок з відчуттям напруги в грудних залозах і в 1,5 раза — відсотка пацієток з розширенням молочних проток за даними УЗД порівняно з результатами після терапії одним з препаратів, що містить прутняк звичайний. У пацієток з дисгормональними дисплазіями грудних залоз і масталгією, які застосовували засіб Юнона Фармліга, інтегративний показник якості життя був статистично вірогідно вищим, ніж у групі, яка отримувала один з препаратів, що містить прутняк звичайний ($67,2 \pm 2,5$ бала проти $59,4 \pm 2,4$ бала відповідно). Результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність і безпечність засобу Юнона Фармліга в лікуванні дисгормональних дисплазій і масталгії і дають підставу рекомендувати його до широкого впровадження в гінекологічну практику для проведення лікувально-профілактичних заходів жінкам із цією патологією.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у продовженні вивчення ефективності застосування засобу Юнона Фармліга в жінок з передменструальним синдромом в умовах стресу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Моїсєнко Р.О., Жилка Н.Я., Гойда Н.Г., Дудіна О.О., Голубчиков М.В., Окисюк Ж.С. Стан репродуктивного здоров'я жінок України. Україна. Здоров'я нації. 2023;(1):51-59. doi: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2023.1/09>.
2. Березкіна І.Б. Вплив воєнного часу на розвиток масталгії. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2023;3-4(150-151):5-6. <https://mazg.com.ua/ua/archive/2023/3-4%28150-151%29/pages-5-9>.
3. Наказ МОЗ України від 26.03.2025 № 535 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Доброякісні захворювання молочних залоз. Тактика ведення аномальних результатів обстеження молочних залоз». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-26-03-2025-535>.
4. Гладенко С.Є. Комплексна оцінка стану грудних залоз у жінок із порушеннями менструальної функції ендокринного генезу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4(4):25-30. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2020.222140>.
5. Пащенко С.М., Резніченко Г.І., Волошин М.А. Діагностика та лікування хворих на дисгормональні гіперплазії молочної залози. Запоріжжя: Просвіта, 2011. 152 с.
6. Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю., Потєбня В.Ю. Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз. Здоров'я жінки. 2016;3:93-98. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_3_22.
7. Pankiv V. New possibilities of phytotherapy for thyroidism. In: *International Journals of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(2):152-155. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.2.2020.201301>.
8. Подольський В.В., Подольський В.В. Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:65-70. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234247>.
9. Пирогова В.І., Шуриня С.О., Прокопчук Ю.С. Фітотерапія у менеджменті жінок репродуктивного віку з дисгормональною гінекологічною патологією та масталгією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;2(73):66-74. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2024.304659>.
10. Кравченко О.В. Особливості патогенезу та лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз у жінок раннього репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:80-3. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229721>.
11. Suhani S, Srivastava A, Parshad R et al. Complete estrogen blockade in recalcitrant mastalgia: a pilot study. *Indian J Surg*. 2019;81:417-20. doi: [10.1007/s12262-018-1822-4](https://doi.org/10.1007/s12262-018-1822-4).
12. Mirzaee F et al. The Effectiveness of Herbal Medicines on Cyclic Mastalgia: A Systematic Review on Meta-analysis / *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2022;44(10):972-985. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755456>.
13. Kocer HB, Menekse E, Turan U et al. The relationship between mammographic density and factors affecting breast cancer risk. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022;56:119-25. doi: [10.14744/SEMB.2021.30771](https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.30771).
14. Yigit B, Kilicarslan G, Citgez B. Identification of Risk Factors for Mastalgia and Its Relationship with Benign or Malignant Breast Diseases. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2023;57(4):485-494. doi: [10.14744/SEMB.2023.75002](https://doi.org/10.14744/SEMB.2023.75002).
15. Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA et al. Cyclic and non-cyclic breast-pain: a systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:74-93. doi: [10.1016/j.ejogrb.2017.10.018](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.018).
16. Tahir MT, Shamsudeen S. Mastalgia. In: *Stat-Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2025. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195>.
17. Sharma AA, Kumar A, Pasi DK et al. Mastalgia — The Burden Beneath. *Eur J Breast Health*. 2024;20(1):15-8. doi: [10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-10](https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-10).
18. Хаустова О.О., Чабан О.С. Практична психосоматика: діагностичні шкали. 2021. 200 с. doi: <https://ridmi.com.ua/product/praktichna-psikhsomatika-Diagnostichni-shkali>.
19. Wolfram S. Effects of Green Tea and EGCG on Cardiovascular and Metabolic Health. *Journal of the American College of Nutrition*. 2007;26(4):373S-388S. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719626>.
20. Kamal N, Mio Asni NS, Rozlan INA et al. Traditional Medicinal Uses, Phytochemistry, Biological Properties, and Health Applications of Vitex sp. *Plants*. 2022;11(15):1944. <https://doi.org/10.3390/plants11151944>.
21. Souto EB, Durazzo A. Vitex agnus-castus L. Main Features and Nutraceutical Perspectives. 2020;11(7):761. <https://doi.org/10.3390/f11070761>.
22. Завізіон В. Фіброзно-кістозні зміни молочних залоз: трактування діагнозу, питання діагностики і лікування (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;2:96-102. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2024.30466>.
23. Meng T, Xiao D, Arowolo M. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*. 2021;26(1):229. doi: [10.3390/molecules26010229](https://doi.org/10.3390/molecules26010229).
24. Kobylka P, Kucinska M, Kujawski J. Resveratrol Analogues as Selective Estrogen Signaling Pathway Modulators: Structure-Activity Relationship. *Molecules*. 2022;27(20):6973. doi: [10.3390/molecules27206973](https://doi.org/10.3390/molecules27206973).
25. Nair SR, Devi CS. Serratiopeptidase: An Integrated View of Multifaceted Therapeutic Enzyme. *Biomolecules*. 2022;12(10):1468. doi: [10.3390/biom12101468](https://doi.org/10.3390/biom12101468).
26. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. 2021;22(1):18. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010181>.
27. Наказ МОЗ України від 28.06.2022 № 1122 «Методичні рекомендації щодо знеболення постраждалих на етапах евакуації». https://moz.gov.ua/uploads/7/37721-dn_1122_28_06_2022.
28. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989; 7:8-9.
29. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.Н. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора. *Лабораторное дело*. 1984;1:26-28.
30. Додхоев Д.С. Особенности проницаемости эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у здоровых доношенных новорожденных и их матерей. *Физиология человека*. 1998;2:135-137.
31. Корнацька А.Г., Татарчук Т.Ф., Дубенко О.Д. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Київ, 2017. 271 с.
32. Паньків В.І. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії. Репродуктивна ендокринологія. 2016;27:52-57. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.52-57>.

Отримано/Received 13.02.2025

Рецензовано/Revised 16.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2025 ■

Information about authors

Galyna Reznichenko, MD, DSc, Professor, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: reznichenkog17@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5721-622X>

Yuriy Reznichenko, MD, DSc, Professor, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: yureznichenko17@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1534-0326>

Svitlana Smiyan, MD, CSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning Sumy National University, Sumy, Ukraine; e-mail: s.smiyan@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7679-2302>

Svitlana Bobrysheva, Doctor SonoArt Diagnostic Center, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: zp@gmail.com

Olga Gordiychuk, MD, CSc, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: ogordok@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-6565-4195>

Conflict of interest. The authors declare a conflict of interest.

Authors' contribution. G.I. Reznichenko — research concept and design, material processing, text writing, editing; discussion of the final version; Yu.G. Reznichenko — research design, collection and processing of material, writing the text; S.A. Smiyan, S.V. Bobrysheva — collection and processing of material, ultrasound examination, writing of text; O.O. Gordiychuk — collecting and processing material, writing text.

G.I. Reznichenko¹, Yu.G. Reznichenko¹, S.A. Smiyan², S.V. Bobrysheva³, O.O. Gordiychuk⁴

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

² Sumy National University, Sumy, Ukraine

³ SonoArt Diagnostic Center, Zaporizhzhia, Ukraine

⁴ Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Modern approaches to the treatment of dyshormonal breast dysplasia and mastalgia in women of reproductive age using the dietary supplement Junona Farmlyga

Abstract. Background. The relevance of the problem of dyshormonal dysplasia of the mammary glands and mastalgia is due to their high frequency, the presence of pathological proliferation of the breast epithelium, which can lead to the development of malignancy, difficulties in diagnosis and selection of optimal treatment, and a decrease in the quality of life of patients. Purpose: to study the effectiveness of the non-hormonal drug Junona Farmlyga for the treatment of women of reproductive age suffering from dyshormonal dysplasia of the mammary glands and mastalgia. **Materials and methods.** Sixty-seven patients with dyshormonal dysplasia of the mammary glands and mastalgia were examined and divided into 2 groups: the experimental one — 32 participants who used the dietary supplement Junona Farmlyga for 3 months; the comparison group — 35 women who received one of the drugs containing Vitex agnus-castus for 3 months; the control group — 35 healthy individuals. Examination of patients was carried out before and 3 months after the start of treatment and included anamnestic, clinical, biochemical, ultrasound methods, pain assessment, study of the state of lipid peroxidation — antioxidant system (LP-AOS), erythrocyte membrane permeability (EMP), hormonal balance, lipid and carbohydrate metabolism, pro-inflammatory cytokines, and quality of life. **Results.** Three months after the start of treatment, among patients with dyshormonal breast dysplasia and mastalgia who used the dietary supplement Junona Farmlyga, the percentage of women with a feeling of tightness in the mammary glands was 2.5 times lower and of those with dilated mammary ducts according to ultrasound — 1.5 times lower compared to the results in the group after therapy with one of the drugs containing Vitex agnus-castus. Following treatment, normalization of hormone levels was observed in both groups, but in patients who used the dietary supplement Junona Farmlyga, in contrast to the results of the comparison group, there was a significant decrease in prolactin (13.1 ± 1.0 ng/ml versus 15.2 ± 1.1 ng/ml) and estradiol (98.4 ± 8.6 pg/ml versus 113.4 ± 6.5 pg/ml), and a

significant increase in dopamine (1589.0 ± 43.0 nmol/day versus 1426.0 ± 45.4 nmol/day) and progesterone (19.4 ± 2.0 nmol/l versus 13.5 ± 1.8 nmol/l). A statistically significant positive difference was found between the corresponding indicators of the LP-AOS and EMP, lipid and carbohydrate metabolism, cytokine levels, and quality of life in the experimental group of women, where the results were better, and the comparison group. **Conclusions.** In patients with dyshormonal breast dysplasia and mastalgia, disorders of the LP-AOS, EMP, hormonal balance, lipid and carbohydrate metabolism, increased pro-inflammatory cytokines, and deterioration of quality of life were detected. The use of the dietary supplement Junona Farmlyga in these women showed a significantly high effectiveness in normalizing hormone levels, the state of the LP-AOS, EMP, lipid and carbohydrate metabolism, and cytokine concentrations, in contrast to patients who received one of the drugs containing Vitex agnus-castus. Three months after the start of treatment, the use of the dietary supplement Junona Farmlyga contributed to a 2-fold reduction in clinical manifestations, a 2.5-fold reduction in the percentage of women with a feeling of tightness in the mammary glands, and a 1.5-fold reduction in the percentage of patients with dilated mammary ducts according to ultrasound, compared to the results in the group after therapy with one of the drugs containing Vitex agnus-castus. In patients with dyshormonal breast dysplasia and mastalgia who used the dietary supplement Junona Farmlyga, the integrative quality of life indicator was statistically significantly higher than in the group that received one of the drugs containing Vitex agnus-castus (67.2 ± 2.5 points versus 59.4 ± 2.4 points). The study findings indicate the high effectiveness and safety of the dietary supplement Junona Farmlyga in the treatment of dyshormonal dysplasia and mastalgia and give reason to recommend its widespread implementation in gynecological practice for conducting therapeutic and preventive measures for women with this pathology. **Keywords:** dyshormonal breast dysplasia; mastalgia; sex hormones; cytokines; quality of life

K.V. Misiura¹, L.V. Roschenyuk², T.V. Tyzhnenko¹, V.M. Vorontsov²,
P.P. Ryzhko², N.G. Puzik^{3,4}, T.E. Tkachyk⁵, O.M. Fedota⁶

¹ V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary 1, Kharkiv, Ukraine

³ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

⁴ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁵ CooperSurgical, Inc., Sugar Land, Texas, USA

⁶ AMS LLC, Kharkiv, Ukraine

Metabolic status and genetic features of one-carbon metabolism in psoriasis patients during antimetabolite-based therapy

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the metabolic status of patients with psoriasis depending on the genotype of single-nucleotide polymorphisms (SNP) C677T and A1298C of the MTHFR gene with methotrexate treatment. **Materials and methods.** 77 patients with psoriasis were included in the study. Their genotypes based on polymorphic variants of the MTHFR gene were determined by the PCR-RFLP. Biochemical indicators were evaluated before and after treatment with methotrexate. Correspondence to the law of normal distribution was verified before further statistical analysis using the T-test, Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, Wilcoxon tests; Pearson correlation coefficients were calculated. **Results.** The difference between ALT levels before (0.60 ± 0.04) and after (0.74 ± 0.06) treatment in patients with CT genotype for SNP C677T of the MTHFR gene who received methotrexate is significant ($p < 0.008$), while in those with CC and TT genotypes, no significant difference was noted. No significant difference was found between AST levels before and after methotrexate treatment in patients with all genotypes — CC, CT and TT. Also, in participants with CT genotype for C677T MTHFR, a significant increase in bilirubin, creatinine, urea was noted after treatment with methotrexate. Carriers of genotype TT on C677T polymorphism of the MTHFR gene after treatment with methotrexate also showed a significant increase in bilirubin, creatinine, α -amylase, urea. In patients with the AA genotype for A1298C polymorphism of the MTHFR gene, the level of all serum biochemical indicators after methotrexate therapy changed significantly ($p < 0.05$ – 0.001): α -amylase and total protein decreased, and the levels of other indicators increased. Our study demonstrated that AA genotype on MTHFR A1298C is associated with elevated level of ALT after methotrexate treatment — by almost 1.3 times. No significant changes in any of the indicators were observed in patients with AC genotype after treatment. An analysis was carried out of the relationship between pathological enlargement of the liver — hepatomegaly, diffuse liver diseases and genotypes for SNP C677T and A1298C MTHFR in patients with psoriasis. A negative correlation was found between the number of polymorphic alleles in the patient's genotype and hepatomegaly ($r = -0.91$, $p = 0.009$). The highest increase (14.50 ± 5.37 mm) in the size of the liver is observed in patients with the CCAA genotype, which is prognostically most favorable for the development of psoriasis and its complications. The smallest enlargement of the liver (6.40 ± 2.44 mm) was found in patients with the TTAA genotype, which is a risk factor for the development of psoriasis and side effects during methotrexate therapy. Both single-locus and haplotype analysis suggest that the MTHFR gene polymorphism has an effect during methotrexate therapy in psoriasis patients. It is important to predict the results of pharmacotherapy taking into account personal molecular genetic markers. **Conclusions.** Assessment of the condition of the liver after treatment with methotrexate showed an inverse relation between an increase in its size and the presence of polymorphic alleles in the patients' genotype. The highest increase in liver size is observed in patients with the CCAA genotype. Probably, the genotype, in particular CC, allows taking methotrexate for a certain time without significant complications, which affects the condition and characteristics of the liver over time.

Keywords: psoriasis; metabolic status; MTHFR gene; single-nucleotide polymorphism; methotrexate

Introduction

The endocrine system is made up of tissues and glands that produce hormones to coordinate and regulate vital bodily functions [1]. Currently, the skin is considered one of the most important endocrine organs, the target and source of some hormones in the human body. The skin contains the equivalents of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, and the appendages produce a variety of hormones such as vitamin D, sex steroids, retinoids, and opioids [2].

The cells of human skin, especially keratinocytes, sebocytes and follicular keratinocytes, contain receptors for peptides and neurotransmitters on the cell surface, while intracellular receptors are targeted by thyroid and steroid hormones. This knowledge is very important for both the study and management of multiple systemic diseases, including dermatoses, various forms of psoriasis, in a painless and non-invasive way [3, 4]. The modulation of the neuroendocrine system with the downregulation of pro-inflammatory and the upregulation of anti-inflammatory messengers represent a promising adjuvant treatment in psoriasis therapies [5].

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that associated with plaques, psoriatic arthritis, metabolic syndrome and its components, including obesity, diabetes, dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease. There are the shared pathogenic that lead to the comorbidity of such diseases and the effect of drugs used for psoriasis on metabolic syndrome and vice versa [6, 7].

Genetic, genomic, and epigenetic changes play a significant role in the pathogenesis of psoriasis, that provides a basis for the search for genetic markers for diagnosis and treatment [8]. Pharmacogenomics studies have also documented that genetic polymorphisms can exert clinically significant effects in terms of drug resistance [9]. Numerous variants of such genes as ABC transporter, *DNMT3b*, *MTHFR*, *ANKLE1*, *IL-12B*, *IL-23R*, *MALTI*, *CDKAL1*, *IL17RA*, *IL1B*, *LY96*, *TLR2*, etc. are found to be associated with treatment response for methotrexate, cyclosporin, acitretin, anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-IL-17, anti-PDE4 agents, and topical therapy [10].

Methotrexate (MTX) is one of the main basic drugs in which the anti-inflammatory and immunosuppressive effects develop after a few months. MTX widely used for the treatment of autoimmune and neoplastic diseases, hematological malignancies and rheumatoid arthritis [11–14]. It has been established that the response to treatment with methotrexate in patients with various diseases is associated, among other things, with polymorphisms of one-carbon metabolism genes [15, 16]. The effect of methotrexate depends on the function and expression of several other enzymes in the one-carbon pathway, including methylenetetrahydrofolate [17].

MTHFR plays a central role in folate and homocysteine metabolism by catalyzing the conversion of 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate, the primary circulatory form of folate which is utilized in homocysteine remethylation to methionine. Gene expression and genetic variation in candidate genes have been studied extensively in relation to many methotrexate response measures, including *MTHFR* [18, 19].

The purpose of this article was to evaluate the metabolic status of patients with psoriasis depending on the genotype of single-nucleotide polymorphisms C677T and A1298C of the *MTHFR* gene for treatment with methotrexate.

Materials and methods

The study group included 77 cases with psoriasis. Patient age ranged from 18 to 77 years, a mean age of 47.14 ± 1.36 years. All patients are inhabitants of Kharkiv region. Informed consent to participate in this work was obtained from all participants. The materials for this study are based on the accumulated data from clinical observations of adverse and favorable reactions of patients with psoriasis when using methotrexate. The biochemical tests were carried out in all patients performed at the beginning and the end of methotrexate treatment, which included, among others aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), serum bilirubin, cholesterol, total protein, creatinine, urea and α -amylase. The group which underwent ultrasound examination of the liver included 30 patients. The size of the liver, its structure and homogeneity, the presence of focal changes, as well as the state of blood flow were assessed. Patients were genotyped for C677T (rs1801133) and A1298C (rs1801131) of *MTHFR* gene by the PCR-RFLP [20, 21].

Statistical analysis was performed using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk, T-test and Wilcoxon tests, Pearson correlation coefficients were calculated. Quantitative data are presented as mean $\pm$ standard error of mean ($M \pm SEM$). All statistical tests were two tailed and a probability (p) value of 5 % or less was considered statistically significant [22].

Results

We noted that the effect of the methotrexate usage varies considerably among patients with psoriasis. Patients group includes patients who had oral methotrexate therapy in doses along with protocol [23] as the basic therapy. MTX-treated psoriasis patients were used for a retrospective study to examine the association between genotypes concerning polymorphisms of the *MTHFR* gene.

Biochemical indices in psoriasis patients who were examined depending on taking MTX with genotypes for polymorphisms of *MTHFR* gene had shown in Table 1.

The effects on liver toxicity of different SNPs of the *MTHFR* gene in patients with psoriasis were studied, taking into account the indicators of laboratory and instrumental studies.

Noteworthy is the fact that the maximum statistically significant difference in the content of ALT before (0.60 ± 0.04) and after (0.74 ± 0.06) treatment was found in the group of patients with CT genotype on C677T SNP of *MTHFR* gene received methotrexate ($p < 0.008$). After treatment with MTX, an increase in the level of AST was noted for patients of all genotypes on the C677T, but not statistically significant. At the same time, however, after treatment, the level of AST increased 1.4 times in comparison with baseline ($p < 0.14$) for patients with TT genotype.

Table 1. Biochemical characteristics of patients with psoriasis, respectively genotypes in position C667T and A1298C of MTHFR gene before and after methotrexate therapy

Index	Before/After	C667T MTHFR			
		CC	CT	TT	P (ANOVA)
ALT (norm 0.1–0.68 mmol/lh)	Before	0.61 ± 0.06	0.60 ± 0.04	0.98 ± 0.25	0.022220
	After	0.80 ± 0.08	0.74 ± 0.07	1.42 ± 0.06	0.000845
	P (Wilcox)	0.084380	0.008221	0.144128	–
AST (norm 0.1–0.45 mmol/lh)	Before	0.40 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.53 ± 0.09	0.300058
	After	0.46 ± 0.06	0.45 ± 0.05	0.72 ± 0.04	0.072588
	P (Wilcox)	0.432768	0.145078	0.144128	–
Bilirubin (norm 2–17 µmol/L)	Before	16.61 ± 0.71	16.43 ± 0.35	16.97 ± 0.81	0.870678
	After	17.14 ± 0.71	17.24 ± 0.32	18.36 ± 0.38	0.497566
	P (Wilcox)	0.239317	0.035850	0.067890	–
α-amylase (norm 25–125 IU/L)	Before	30.67 ± 2.89	26.63 ± 2.57	27.81 ± 1.13	0.612870
	After	20.96 ± 2.68	23.00 ± 1.42	30.70 ± 0.25	0.090177
	P (Wilcox)	0.012064	0.076490	0.067890	–
Urea (norm 1.70–8.30 mmol/l)	Before	4.94 ± 0.29	4.95 ± 0.21	5.60 ± 0.36	0.471330
	After	5.75 ± 0.28	5.54 ± 0.24	6.43 ± 0.13	0.304287
	P (Wilcox)	0.022910	0.004275	0.067890	–
Creatinine (norm 44–115 µmol/l)	Before	45.94 ± 9.86	51.40 ± 6.26	33.26 ± 19.16	0.570521
	After	65.91 ± 7.15	63.03 ± 4.13	68.95 ± 0.89	0.838435
	P (Wilcox)	0.239317	0.048676	0.067890	–
Total protein (norm 65.0–85.0 g/l)	Before	79.83 ± 1.82	77.54 ± 0.89	78.63 ± 1.34	0.424607
	After	76.49 ± 1.30	77.71 ± 1.05	79.43 ± 1.52	0.551967
	P (Wilcox)	0.028057	0.852669	1.000000	–
Total cholesterol (norm 3–6.26 mmol/l)	Before	5.13 ± 0.24	5.38 ± 0.10	6.14 ± 0.41	0.033297
	After	5.22 ± 0.24	5.75 ± 0.19	6.61 ± 0.07	0.023266
	P (Wilcox)	0.753684	0.170242	0.273323	–
Index	Before/After	A1298C MTHFR			P (ANOVA)
		AA	AC		
ALT (norm 0.1–0.68 mmol/lh)	Before	0.68 ± 0.06	0.56 ± 0.04		0.202607
	After	0.92 ± 0.07	0.61 ± 0.02		0.018250
	P (Wilcox)	0.002962	0.168808		–
AST (norm 0.1–0.45 mmol/lh)	Before	0.43 ± 0.04	0.34 ± 0.03		0.161341
	After	0.54 ± 0.05	0.37 ± 0.02		0.036125
	P (Wilcox)	0.039322	0.610299		–
Bilirubin (norm 2–17 µmol/L)	Before	16.64 ± 0.39	16.47 ± 0.44		0.814146
	After	17.56 ± 0.37	16.75 ± 0.50		0.240260
	P (Wilcox)	0.011484	0.593955		–
α-amylase (norm 25–125 IU/L)	Before	27.98 ± 2.33	28.94 ± 2.81		0.824743
	After	22.55 ± 1.52	27.14 ± 1.34		0.096685
	P (Wilcox)	0.024174	0.332880		–
Urea (norm 1.70–8.30 mmol/l)	Before	4.90 ± 0.20	5.46 ± 0.21		0.133376
	After	5.83 ± 0.21	5.45 ± 0.27		0.325934
	Before/After	0.000086	0.721277		–
Creatinine (norm 44–115 µmol/l)	Before	41.59 ± 6.50	61.83 ± 6.92		0.091988
	After	63.02 ± 4.60	67.52 ± 1.21		0.567440
	P (Wilcox)	0.005468	0.721277		–
Total protein (norm 65.0–85.0 g/l)	Before	79.24 ± 0.89	76.68 ± 1.58		0.157057
	After	77.51 ± 0.99	78.15 ± 1.13		0.723534
	P (Wilcox)	0.054332	0.386271		–
Total cholesterol (norm 3–6.26 mmol/l)	Before	5.39 ± 0.13	5.51 ± 0.19		0.614441
	After	5.83 ± 0.19	5.51 ± 0.17		0.340879
	P (Wilcox)	0.018432	0.646462		–

Note: *p* — level of significance between the group before and after methotrexate therapy.

Carriers of the T allele, with CT and TT genotypes on the C677T polymorphism of the *MTHFR* after treatment with methotrexate had a statistically significant increase in bilirubin in the blood for CT patients — 17.24 ± 0.32 ($p < 0.03$) and for TT patients — 18.36 ± 0.38 ($p < 0.06$). An increase in total bilirubin in the blood is also associated with necrolysis of hepatocytes, in which the metabolic activity of the liver sharply decreases and, accordingly, the rate of conjugation of direct bilirubin with glucuronic acid slows down. It has been proven that high-dose methotrexate therapy is accompanied by a temporary excess release into the blood liver enzymes, but does not lead to chronic liver disease [24].

Levels of α -amylase in psoriasis patients before and after treatment with methotrexate were within reference values. However, after treatment carriers of the C allele — CC and CT patients on the C677T of the *MTHFR*, had a significant decrease in this indicator ($p < 0.01$ – 0.07), but within the baseline level.

In patients with CT and TT genotypes on the C677T polymorphism of the *MTHFR*, an increase in creatinine clearance was found after treatment with methotrexate for CT patients — 63.03 ± 4.13 ($p < 0.04$) and for TT patients — 68.95 ± 0.89 ($p < 0.06$). Because methotrexate is eliminated primarily by the kidneys, delayed elimination of the drug is expected in patients with impaired creatinine clearance, which may lead to serious adverse reactions. In patients with impaired renal function, use methotrexate may have a negative effect on kidney function [25].

Patients with CC and CT genotypes on the C677T polymorphism are showed a statistically significant increase in urea levels for CC patients — 5.75 ± 0.28 ($p < 0.02$) and for CT patients — 5.54 ± 0.24 ($p < 0.004$) while taking MTX.

Total protein levels before and after treatment with methotrexate were within reference values. However, in patients with CC genotype on the C677T polymorphism of the *MTHFR* during treatment with methotrexate, a significant decrease in the level of total protein was noted (before 79.83 ± 1.82 vs after 76.49 ± 1.30), $p < 0.02$, while the levels of total protein in carriers of the T allele — CT and TT patients had unchanged levels after treatment.

The TT genotype reduces enzymatic activity and leads to a decrease in the rate of 5,10-MTHF to 5-MTHF, which results in a low rate of homocysteine remethylation, thereby increasing the level of homocysteine and decreasing the level of folic acid in the plasma [26, 27]. As known, low levels of folate contribute to ALT elevation in serum [28]. Therefore, this polymorphism can affect the level of ALT and AST in serum [29], which is demonstrated in our study. However, our data does not coincide with Wen-Xing Li and co-authors (2016) conclusions demonstrating a decrease in the levels of transaminases in carriers of the TT genotype by the *MTHFR* gene of the C677T SNP [30]. But according to the literature, acute side effects, such as an increase in the level of liver enzymes during treatment with methotrexate, are reported most often, and hepatotoxicity is traditionally determined by determining the activity of AST and ALT enzymes [31].

Thus, the analysis of aspartate aminotransferase content dynamics during the treatment allows to make the following generalization: the enzyme activity before the therapy in the groups studied was comparable (CC 0.40 ± 0.04 ; CT

0.38 ± 0.04 ; TT 0.53 ± 0.09 , $p > 0.05$); after the treatment in the group of patients with CT genotype on C677T variant of the *MTHFR* gene, received methotrexate, the increased level of ALT was observed. Maintenance of transaminases within the baseline may gives a reason to use methotrexate is expedient in patients with CC genotype on C677T SNP of *MTHFR* gene. Indexes of transaminases content in patients with A1298C polymorphism are not comparable by the levels among the different genotypes patients. The index of transaminases before treatment in AA and AC genotypes was comparable with the normal range. However, in AA genotype compared to AC genotype, the level of transaminases was significantly higher after MTX therapy (AA patients: AST 0.54 ± 0.05 , $p < 0.01$; ALT 0.92 ± 0.07 , $p < 0.01$ in comparison with AC patients: AST 0.37 ± 0.02 , $p < 0.01$; ALT 0.61 ± 0.02 , $p < 0.01$). In addition, no statistically significant difference was found between the indexes of AST and ALT enzymes before and after methotrexate therapy in studied groups according to AC genotype on A1298C. After treatment with MTX, the level of both AST and ALT was increased only in AA genotype patients, while transaminase levels in AC genotype did not change and stay on baseline level ($p > 0.05$). Our study demonstrated that AA genotype on *MTHFR* A1298C associated with elevated level of ALT after treatment of MTX, and was revealed, that this level was increased almost in 1.3 times due to treatment.

At the same time, after treatment, patients with AA genotype on *MTHFR* A1298C showed more pronounced significant changes ($p < 0.05$ – 0.001) in all biochemical parameters of the blood serum, while AC patients showed an insignificant increase or values of biochemical parameters that were close to the original values of indicators.

Methotrexate may cause increased activity of liver enzymes, development of liver fibrosis and cirrhosis with long-term treatment. According to a number of authors, hepatotoxicity is a well-known side effect of methotrexate. Literature data demonstrated that hepatic fibrosis and cirrhosis are considerably less common than initially reported [21]. The problem of early diagnosis of liver damage, increasing the effectiveness of MTX therapy while ensuring a minimum of side effects action of drugs is extremely relevant, both from the point of view of scientific and practical medicine.

We conducted an analysis of relation between the pathological liver enlargement — hepatomegaly and diffuse liver pathology, and genotypes on C677T and A1298C SNPs of *MTHFR* in psoriasis patients.

The average age in the group of patients with psoriasis was — 49.8 ± 6.6 years for patients with genotype TT, 49.6 ± 3.9 years for patients with genotype CT, for patients with CC genotype — 50.10 ± 3.11 years, while there was no statistical difference between these groups.

Among the patients who took methotrexate and underwent liver ultrasonography in our study, there were no patients with CTAC, CCCC, CCAC genotypes. Our results showed that the greatest increase in liver size is observed in the CCAA genotype, which is prognostically most favorable in the development of psoriasis and its complications. The smallest liver enlargement was detected in patients with TTAA genotype, which is a risk factor for side effects with methotrexate therapy. Probably, patients with the CCAA

Table 2. The average values of the pathological increase of the liver in patients with psoriasis, against the background of treatment with methotrexate for different C677T and A1298C genotypes of MTHFR gene

Genotype (n = 30)		Patients			P
		Total group	Taking MTX	No taking MTX	
TTAA	5/30	6.40 ± 2.44	5.00 ± 0.00	6.75 ± 3.12	> 0.05
CTAC	4/30	7.50 ± 7.50	—	7.50 ± 7.50	—
CCCC	1/30	12.00 ± 0.00	—	12.00 ± 0.00	—
CCAC	5/30	11.60 ± 5.94	—	11.60 ± 5.94	
CTAA	8/30	12.50 ± 3.59	14.43 ± 3.60	11.00 ± 0.00	> 0.05
CCAA	7/30	14.50 ± 5.37	13.00 ± 3.51	17.00 ± 8.10	> 0.05

Note: *p* — level of significance between the group taking and no taking MTX.

genotype can take methotrexate and other medications without complications for a long time. Drug consumption, in turn, affects the liver, and it increases over time.

We found a negative correlation between the number of polymorphic alleles in the patient's genotype and hepatomegaly, which supports this hypothesis ($r = -0.91$, $p = 0.009$). However, the function of the liver is affected not only by taking methotrexate. It should be noted that other factors can influence the development of pathology.

Discussion

Only a few studies reported an association between A1298C polymorphism on *MTHFR* gene and MTX toxicity, with sometimes conflicting results. It was shown that A allele of the A1298C variant of *MTHFR* gene was associated with good and moderate response [32]. For instance, Y. Ghodke-Puranik et al. (2015) suggested that 1298 CC by *MTHFR* gene was associated with a significantly high rate of methotrexate related side effects. It was concluded that patients carrying at least one allele 1298A of *MTHFR* gene (AA-AC) were more likely to have higher efficacy of MTX compared to patients with *MTHFR* 1298 CC [33]. Furthermore, numerous studies have provided evidence of associations between genetic variations in the *MTHFR* gene and increased MTX toxicity, which associated with the adverse drug effects on the gastrointestinal, hematologic, and mucosal systems. Q.M. Mutlak pointed out that the AC haplotype for 1298 and 677 polymorphism in the *MTHFR* gene is associated with a reduced risk of overall adverse drug reactions, meanwhile, the CT haplotype for 1298 and 677 polymorphism in the *MTHFR* gene was associated with an increased risk of adverse drug reactions [34]. Perhaps, our results did not confirm this hypothesis, because carriers of allele C for A1298C of the *MTHFR* gene, taking methotrexate as a therapy for psoriasis, did not have an increase in liver after treatment, unlike patients with allele A (Table 2). At the same time C.M. Maybury et al. [35] have found no association with liver pathology development (liver cirrhosis) on methotrexate administration in psoriasis patients in their research.

Conclusions

In patients with CC genotype on C677T of *MTHFR* gene, prognostically the most favorable for the development of psoriasis, no significant dynamics of ALT, AST, bilirubin, creatinine, and total cholesterol levels, significant decrease of alpha

amylase and protein levels, but a significant increase in urea were observed after treatment with methotrexate. Patients with AC genotype on A1298C of *MTHFR* gene didn't have significant changes in any of the indicators after treatment.

In patients with CT genotypes, significant dynamics of ALT, bilirubin, urea, and creatinine levels were noted. In patients with AA genotype a statistically significant dynamics in all analyzed indicators were observed, that is decrease of alpha amylase and protein levels and increase of other traits.

Assessment of the condition of the liver in patients after treatment with methotrexate showed an inverse relation between the increase in the size of the liver and the presence of polymorphic alleles in the patients' genotype. The largest increase in liver size is observed in patients with the CCAA genotype. Probably, the genotype, in particular, CC, allows to take methotrexate for a certain time without significant complications, which, in turn, affects the condition and characteristics of the liver over time.

References

1. Leis K, Mazur E, Jabłońska MJ, Kolan M, Gałązka P. Endocrine systems of the skin. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019 Oct;36(5):519-523. doi: 10.5114/ada.2019.89502.

2. Datta D, Madke B, Das A. Skin as an endocrine organ: A narrative review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022 Sep-Oct;88(5):590-597. doi: 10.25259/IJDVL_533_2021.

3. Reichrath J. The skin: A powerful hormone factory. *Dermato-endocrinol.* 2012 Jan 1;4(1):1. doi: 10.4161/derm.20016.

4. Roman II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med.* 2016;89(1):11-8. doi: 10.15386/cjmed-505.

5. Brożyna AA, Słominski RM, Nedoszytko B, Zmijewski MA, Słominski AT. Vitamin D Signaling in Psoriasis: Pathogenesis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 2;23(15):8575. doi: 10.3390/ijms23158575.

6. Pannu S, Rosmarin D. Psoriasis in Patients with Metabolic Syndrome or Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment Challenges. *Am J Clin Dermatol.* 2021 May;22(3):293-300. doi: 10.1007/s40257-021-00590-y.

7. Wu Y, Huang M, Chen X, Wu J, Li L, et al. A genome-wide cross-trait analysis identifies shared loci and causal relationships of obesity and lipidemic traits with psoriasis. *Front Immunol.* 2024 Mar 14;15:1328297. doi: 10.3389/fimmu.2024.1328297.

8. Olejnik-Wojciechowska J, Boboryko D, Bratborska AW, Rusińska K, Ostrowski P, Baranowska M, Pawlik A. The Role of Epi-

genetic Factors in the Pathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3831. doi: 10.3390/ijms25073831.

9. Berna-Rico E, Perez-Bootello J, Abbad-Jaime de Aragon C, Gonzalez-Cantero A. Genetic Influence on Treatment Response in Psoriasis: New Insights into Personalized Medicine. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 7;24(12):9850. doi: 10.3390/ijms24129850.

10. Wang CY, Wang CW, Chen CB, Chen WT, Chang YC, Hui RC, Chung WH. Pharmacogenomics on the Treatment Response in Patients with Psoriasis: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 15;24(8):7329. doi: 10.3390/ijms24087329.

11. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 23;14(9):e29518. doi: 10.7759/cureus.29518.

12. Yazıcıoğlu B, Kaya Z, Güntekin Ergun S, Perçin F, Koçak Ü, Yenicesu İ, Gürsel T. Influence of Folate-Related Gene Polymorphisms on High-Dose Methotrexate-Related Toxicity and Prognosis in Turkish Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turk J Haematol*. 2017 Jun 5;34(2):143-150. doi: 10.4274/tjh.2016.0007.

13. Bello AE, Perkins EL, Jay R, Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2017 Mar 31;9:67-79. doi: 10.2147/OARRR.S131668.

14. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis*. 2016 Sep;19(9):844-51. doi: 10.1111/1756-185X.12862.

15. Fedota OM, Roschenyuk LV, Tyzhnenko TV, Puzik NG, Vorontsov VM, Ryzhko PP. Methotrexate effect on biochemical indices of psoriasis patients depends on MTHFR gene polymorphism. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2020;92(1):66-74. doi: 10.15407/ubj92.01.066.

16. Fedota O, Roschenyuk L, Tyzhnenko T, Merenkova I, Vorontsov V. Pharmacogenetic effects of methotrexate (MTX) in Ukrainian patients depending on the MTHFR genotypes (clinical cases). *Georgian Med News*. 2018 Jun;(279):111-117.

17. Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, Ulrich CM, French D, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Oct;21(10):679-86. doi: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93.

18. Warren RB, Smith RL, Campalani E, Eyre S, Smith CH, et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):438-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08898.x.

19. Qiu Q, Huang J, Lin Y, Shu X, Fan H, et al. Polymorphisms and pharmacogenomics for the toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(11):e6337. doi: 10.1097/MD.0000000000006337.

20. Poursadegh Zonouzi A, Chaparzadeh N, Asghari Estiar M, Mehrzad Sadaghiani M, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Mutations in Women with Recurrent Spontaneous Abortions in the Northwest of Iran. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:945486. doi: 10.5402/2012/945486.

21. Vanilla S, Dayanand CD, Kotur PF, Kuttu MA, Vegi PK. Evidence of Paternal N5, N10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Gene Polymorphism in Couples with Recurrent Spontaneous Abortions (RSAs) in Kolar District, A South West of India. *J Clin Diagn Res*. 2015 Feb;9(2):BC15-8. doi: 10.7860/JCDR/2015/10856.5579.

22. Statistical Methods in Medical Research. Editorial. *Stat Methods Med Res*. 2010 Oct;19(5):427-8. doi: 10.1177/0962280210379173.

23. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical aid. Psoriasis, including psoriatic arthropathies. Kyiv: Publishing House "KIM", 2016. 68 p. (in Ukrainian).

24. Guerra Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, Iruzueta P, Casals Mercadal G, et al. Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. *Adv Lab Med*. 2021 Jul 9;2(3):352-372. doi: 10.1515/almed-2021-0047.

25. Sparks JA, Vanni KMM, Sparks MA, Xu C, Santacroce LM, et al. Effect of Low-Dose Methotrexate on eGFR and Kidney Adverse Events: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Dec 1;32(12):3197-3207. doi: 10.1681/ASN.2021050598.

26. Zappacosta B, Graziano M, Persichilli S, Di Castelnuovo A, Mastroiacovo P, Iacoviello L. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms: genotype frequency and association with homocysteine and folate levels in middle-southern Italian adults. *Cell Biochem Funct*. 2014 Jan;32(1):1-4. doi: 10.1002/cbf.3019.

27. Ménéz Y, Patrizio P, Alvarez S, Amar E, Brack M, et al. MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase: EC 1.5.1.20) SNPs (single-nucleotide polymorphisms) and homocysteine in patients referred for investigation of fertility. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Sep;38(9):2383-2389. doi: 10.1007/s10815-021-02200-6.

28. Molaqanbari MR, Zarringol S, Talari HR, Taghizadeh M, Bahmani F, et al. Effects of Folic Acid Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, and Insulin Resistance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res*. 2023 Apr 27;12:103. doi: 10.4103/abr.abr_90_22.

29. Yang L, Hu X, Xu L. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2012 Oct;33(5):1445-54. doi: 10.1007/s13277-012-0395-2.

30. Li WX, Li W, Cao JQ, Yan H, Sun Y, et al. Folate Deficiency Was Associated with Increased Alanine Aminotransferase and Glutamyl Transpeptidase Concentrations in a Chinese Hypertensive Population: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2016;62(4):265-271. doi: 10.3177/jnsv.62.265.

31. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis*. 2014;15(10):517-524. doi: 10.1111/1751-2980.12184.

32. Berkani LM, Rahal F, Allam I, Mouaki Benani S, Laad-jouz A, Djidjik R. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with methotrexate efficiency and toxicity in Algerian rheumatoid arthritis patients. *Heliyon*. 2017 Dec 1;3(11):e00467. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00467.

33. Ghodke-Puranik Y, Puranik AS, Shintre P, Joshi K, Patwardhan B, et al. Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: a predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian (Asian) patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2015 Dec;16(18):2019-34. doi: 10.2217/pgs.15.145.

34. Mutlak QM, Kasim AA. Association of the rs1801133 and rs1801131 polymorphisms in the MTHFR gene and the adverse drug reaction of methotrexate treatment in a sample of Iraqi rheumatoid arthritis patients. *Pharmacia*. 2024;71:1-8. doi: 10.3897/pharmacia.71.e113597.

35. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):17-29. doi: 10.1111/bjd.12941.

Received 29.11.2024

Revised 04.02.2025

Accepted 07.02.2025 ■

Information about authors

Kateryna V. Misiura, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; phone: +380 (57) 700-40-15; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

Larysa Roschenyuk, PhD in Medicine, Director, Kharkiv Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary 1, Chief Dermatologist of the Health Department of the Kharkiv Regional State Administration, Kharkiv, Ukraine; e-mail: okkvd1@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2346-1833>

Tetyana Tyzhnenko, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher, Acting Head of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1223-6240>

V.M. Vorontsov, MD, Kharkiv Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary 1, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0006-9982-2689>

P.P. Ryzhko, Kharkiv Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary 1, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0006-1654-8312>

Nina Puzik, MD, PhD, Department of Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: obgyn@karazin.ua; Department of Obstetrics and Gynecology 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3388-0038>

Tymofii Tkachyk, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory Supervisor (CSI RAQA), CooperSurgical, Inc., Sugar Land, Texas, USA; e-mail: tymofii.tkachyk@coopersurgical.com; <https://orcid.org/0009-0009-3245-668X>

Olena Fedota, Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director for Science, AMS LLC, Kharkiv, Ukraine; e-mail: omfedota@karazin.ua; phone: +380 (67) 961-77-11; <https://orcid.org/0000-0001-9659-383X>

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.

Місюра К.В.¹, Рощенюк Л.В.², Тижненко Т.В.¹, Воронцов В.М.², Рижко П.П.², Пузік Н.Г.^{3,4}, Ткачик Т.Е.⁵, Федота О.М.⁶

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

² Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1, м. Харків, Україна

³ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

⁴ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

⁵ CooperSurgical, Inc., Sugar Land, Texas, USA

⁶ ТОВ «AMS», м. Харків, Україна

Метаболічний статус та генетичні особливості одновуглецевого метаболізму у хворих на псоріаз на тлі антиметаболітної терапії

Резюме. Актуальність. Мета: оцінити метаболічний статус хворих на псоріаз залежно від генотипу за одонуклеотидними поліморфізмами (SNP) C677T та A1298C гена *MTHFR* при лікуванні метотрексатом. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 77 хворих на псоріаз. Їхні генотипи за поліморфними варіантами C677T та A1298C гена *MTHFR* встановлено методом ПЛР-ПДРФ. Біохімічні показники оцінено до та після лікування метотрексатом. Статистичний аналіз проведено за допомогою тестів Колмогорова — Смирнова, Шапіро — Вілка, Вілкоксона і Т-критерію. Розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона. **Результати.** Різниця, встановлена між рівнями аланінамінотрансферази до ($0,60 \pm 0,04$) та після ($0,74 \pm 0,06$) лікування в пацієнтів із генотипом СТ за SNP C677T гена *MTHFR*, які отримували метотрексат, значуща ($p < 0,008$); у хворих із генотипами СС та ТТ значущої різниці не зазначено. Між рівнями аспартатамінотрансферази до та після лікування метотрексатом в учасників зі всіма генотипами (СС, СТ та ТТ) значущої різниці не виявлено. Також у хворих із генотипом СТ за C677T *MTHFR* після лікування метотрексатом спостерігалось зростання вмісту білірубину, креатиніну, сечовини. У пацієнтів із генотипом ТТ за C677T *MTHFR* після застосування метотрексату також відзначалось значуще підвищення білірубину, креатиніну, альфа-амілази, сечовини. В учасників із генотипом АА за A1298C *MTHFR* після терапії метотрексатом усі біохімічні показники сироватки крові продемонстрували значущу динаміку: рівні альфа-амілази та загального білка знизились, інші показники підвищились. Рівень аланінамінотрансферази після лікуван-

ня метотрексатом збільшився майже в 1,3 раза. У хворих із генотипом АС після терапії не спостерігалось істотних змін жодного з показників. Проведено аналіз зв'язку між патологічним збільшенням печінки (гепатомегалією) та дифузними захворюваннями печінки й генотипами за SNP C677T і A1298C *MTHFR* в осіб із псоріазом. Встановлено негативну кореляцію між кількістю поліморфних алелів у генотипі пацієнта й гепатомегалією ($r = -0,91$; $p = 0,009$). Найсуттєвіше ($14,50 \pm 5,37$ мм) збільшення розміру печінки спостерігається у хворих із генотипом ССAA, який є прогностично найбільш сприятливим для розвитку псоріазу та його ускладнень. Найменше збільшення печінки ($6,40 \pm 2,44$ мм) виявлено в пацієнтів із генотипом ТТАА, що є фактором ризику розвитку псоріазу й побічних ефектів при терапії метотрексатом. Аналіз як окремого локусу, так і гаплотипу свідчить про те, що поліморфізм гена *MTHFR* має певний вплив під час терапії метотрексатом у хворих на псоріаз. Важливим є прогнозування результатів фармакотерапії з урахуванням персональних молекулярно-генетичних маркерів. **Висновки.** Оцінка стану печінки після лікування метотрексатом показала обернену залежність між збільшенням її розмірів та наявністю поліморфних алелів у генотипі пацієнтів. Найбільше збільшення розмірів печінки спостерігається у хворих із генотипом ССAA. Ймовірно, генотип, зокрема СС, дозволяє певний час приймати метотрексат без суттєвих ускладнень, що з часом позначається на стані та характеристиках печінки.

Ключові слова: псоріаз; метаболічний статус; ген *MTHFR*; одонуклеотидний поліморфізм; метотрексат

V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, Ye.I. Ilkiv, N.M. Kobyljak,
I.A. Paliienko, I.V. Dumka, Yu.I. Komisarenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Early markers of renal damage in type 2 diabetes: role of vitamin D-binding protein

Abstract. Background. Diabetic kidney damage leading to end-stage renal failure is the most frequent and prognostically unfavorable complication of diabetes mellitus. Recently, increasing attention has been focused on the extraskelatal functions of vitamin D, the role of vitamin D-binding protein (VDBP), and their pathogenetic link to kidney damage in people with type 2 diabetes. The purpose of the work is to investigate the role of VDBP as an early marker of kidney damage in individuals with type 2 diabetes and to assess the strongest correlations between early markers of kidney dysfunction in diabetic kidney disease. The search for early markers of kidney damage is a pressing task today with the increase in diabetes. **Materials and methods.** A total of 123 patients with type 2 diabetes participated in the study. The groups were formed based on the estimated glomerular filtration rate (eGFR): group I (eGFR ≥ 90 ml/min/1.73 m², n = 28) — preserved renal filtration capacity or hyperfiltration; group II (eGFR 60–90 ml/min/1.73 m², n = 46) — stage 2 chronic kidney disease (CKD); group III (eGFR < 60 ml/min/1.73 m², n = 49) — stage 3 CKD. **Results.** Cystatin C as the most sensitive marker for the early diagnosis of CKD significantly increased with decreasing eGFR: its level in group I was 0.76 (0.56–1.12), in group II — 0.49 (0.42–0.55), and in group III — 0.43 (0.40–0.47) mg/L ($p < 0.001$). VDBP directly proportionally correlated with daily urinary albumin-to-creatinine ratio ($r = 0.253$, $p = 0.0235$), cystatin C ($r = 0.343$, $p = 0.0019$), age ($r = 0.248$, $p = 0.0264$) and was inversely associated with eGFR ($r = -0.268$, $p = 0.0163$). No correlation was found between VDBP and vitamin D (25OH) levels in study participants. **Conclusions.** VDBP may be considered an early marker of kidney damage in people with type 2 diabetes. A strong association with renal damage was demonstrated for cystatin C, which also had a statistically significant direct correlation with serum VDBP.

Keywords: vitamin D; type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; vitamin D-binding protein; chronic kidney disease; chronic systemic inflammation

Introduction

Diabetic kidney damage leading to end-stage renal failure is the most frequent and prognostically unfavorable complication of diabetes mellitus (DM). The steady increase in the number of these patients necessitates the development of new approaches for timely diagnosis, prognosis, and prevention of complications. The identification of early markers of kidney damage is a pressing task today, given the increasing prevalence of DM.

Vitamin D regulates calcium and phosphate homeostasis and performs many other extraskelatal functions through genomic and non-genomic effects. It is a hormone belonging to the group of fat-soluble secosteroids, known as calciferols. Most vitamin D is synthesized in the skin as pre-vita-

min D₃, while a smaller portion comes from dietary sources. Vitamin D₃, which has a half-life of approximately 12 hours, binds to vitamin D-binding protein (VDBP), facilitating its transport in the blood. It undergoes hydroxylation in the liver to form 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃), which is subsequently hydroxylated by 1 α -hydroxylase in the kidney or peripheral tissues to produce the active form (1,25(OH)₂D₃) [1, 2].

Considering the pathogenetic mechanisms of kidney damage, vitamin D deficiency may serve as an early marker of bone-mineral disorder syndrome in cases of impaired renal function. Under physiological conditions, vitamin D must be metabolically activated in the kidneys. However, in patients with chronic kidney disease (CKD), including dia-

betic nephropathy, the kidneys are unable to produce a sufficient amount of the active form of vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). On the other hand, the kidneys are considered a classic target for $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ due to the strong expression of the vitamin D receptor in renal tissue [3, 4].

The impairment of the kidneys' ability to produce and absorb a sufficient amount of calcitriol, and thus to maintain the homeostasis of vitamin D, phosphate, and calcium, is one of the key pathophysiological components of bone metabolic disorders in CKD. Additionally, an important factor in the pathophysiology of vitamin D deficiency is the urinary loss of vitamin D and VDBP, which has been documented in these individuals [5]. Vitamin D metabolism impairment plays a key role in the pathogenesis of bone-mineral disorders but may also be a contributing factor in the development of diabetic kidney disease in patients with diabetes mellitus. It is known that the transport of vitamin D and glucose by the epithelial cells of the proximal tubules of the nephron shares common mechanisms.

Vitamin D binds to VDBP in the tubular lumen, and the complex is transported into the proximal tubular epithelial cell via the megalin/cubilin system. Inside the cell, vitamin D is released and metabolized in the mitochondria, while the megalin/cubilin complex is degraded in lysosomes. Vitamin D then diffuses into the interstitial space, where it binds to VDBP. Glucose is transported into the proximal tubular epithelial cell through sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). Inhibition of SGLT2 by SGLT2 inhibitors (SGLT2i) increases the amount of Na^+ in the tubular lumen, which may enhance phosphate reabsorption and further alter the parathyroid hormone-vitamin D-FGF23 axis [6–8].

Recently, researchers have increasingly focused on the extraskeletal functions of vitamin D and its metabolism, particularly the role of VDBP [9–11]. The extraskeletal effects of vitamin D are mediated through its ability to interact with vitamin D receptors (VDR) in various organs and tissues [12].

The aim of the work: to investigate the role of VDBP as an early marker of kidney damage in individuals with type 2 DM; to assess the strongest correlations between early markers of kidney dysfunction in diabetic kidney disease (DKD).

Materials and methods

The study was conducted at the Department of General Endocrine Pathology of the Kyiv City Endocrinology Center (Kyiv, Ukraine). All ethical aspects were considered in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Before participating in the study, all patients signed an informed consent form. The study included patients diagnosed with type 2 DM in a state of subcompensation. Exclusion criteria included: age under 18 years, patient refusal to participate, participation in another study, presence of type 1 diabetes, prior use of vitamin D supplements, pregnancy, or lactation. Additionally, patients with acute pyelonephritis, primary hyperparathyroidism, a history of nephrectomy, oncological diseases, acute renal or cardiac pathology were excluded.

A total of 123 patients with type 2 DM participated in the study. The groups were divided based on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) into three categories: group I ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $n = 28$) — corresponding to preserved renal filtration capacity or hyperfiltration; group II

($\text{eGFR} 60\text{--}90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $n = 46$) — stage 2 CKD; group III ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $n = 49$) — stage 3 CKD.

Creatinine in blood and daily urine, uric acid, and blood cholesterol were measured using the colorimetric method. The eGFR was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula, taking into account serum creatinine level. The albumin-to-creatinine ratio (ACR) in 24-hour urine was determined. Albuminuria levels were measured using the immunoturbidimetric method. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to assess VDBP, vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$), parathyroid hormone, and cystatin C.

Statistical analysis was performed using SPSS software (version 23, IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of continuous variable distributions was assessed using the Shapiro-Wilk test. Data were presented as the mean with standard deviation (Mean $\pm$ SD) or as the median with the first and third quartiles (Median (Q1–Q3)). Comparisons were made using ANOVA with the post hoc Scheffé test for normally distributed data or the Kruskal-Wallis test with the post hoc Dunn test for non-normally distributed data. Correlation analysis was conducted using Spearman's coefficient. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The characteristics of the examined patients in the three groups are presented in Table 1. The mean age of patients in group I was 54.720 ± 8.894 years, in group 2 — 63.190 ± 9.172 years, and in group 3 — 66.110 ± 8.058 years ($p < 0.01$). A statistically significant difference was found in diabetes duration between group I and group III: 5 (3; 20) and 11.5 (9; 21) years, respectively ($p < 0.05$). All examined patients had obesity. Participants in group 1 had the highest BMI ($31.11 \pm 6.52 \text{ kg/m}^2$), although the difference was not statistically significant compared to the other groups ($p = 0.942$). Additionally, vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$) deficiency was observed in all individuals with type 2 DM, with the lowest level found in group III ($15.0 (10.2\text{--}20.7)$) compared to group I ($16.3 (13.1\text{--}21.6)$) and group II ($15.8 (13.6\text{--}18.7) \text{ ng/mL}$) ($p = 0.530$).

Serum VDBP levels increased in patients with impaired kidney function: in group I, VDBP was $99.9 (72.1\text{--}112.8) \text{ ng/mL}$, in group II — $114.424 (77.056\text{--}152.482) \text{ ng/mL}$, and in group III — $125.8 (86.4\text{--}166.3) \text{ ng/mL}$ ($p = 0.143$). The increase in VDBP levels in patients with CKD is likely a consequence of vitamin D imbalance, chronic inflammation, and alterations in kidney function affecting protein metabolism. This may represent a compensatory response of the body aimed at preserving the available pool of vitamin D [13].

The level of parathyroid hormone statistically differed between group I and group III ($50.116 (38.14; 68.2)$ and $78.68 (53.12; 133.67) \text{ pg/mL}$, $p = 0.008$). It is already known that in patients with renal insufficiency, parathyroid hormone levels increase due to impaired calcium, phosphorus, and vitamin D_3 metabolism. However, its excessive production may lead to pathological changes in the bones and cardiovascular system [14].

In our groups, total cholesterol levels did not differ statistically significantly, but hyperlipidemia was observed on average in all patients. The highest levels were recorded in individuals from the group I (6.20 ± 2.07) compared to the group II (5.50 ± 1.38) and group III (5.56 ± 1.62 mmol/L), $p = 0.185$. Uric acid levels differed significantly between the groups ($p < 0.01$), with the highest value observed in patients with impaired renal function ($eGFR < 60$ mL/min/1.73 m²) at 439.15 (394.3 ; 471.45) μ mol/L. This confirms the association between hyperuricemia and decreased renal function in the context of type 2 DM, which plays a causal role in the progression of CKD by exacerbating inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction [15]. Cystatin C, as the most sensitive marker for the early diagnosis of CKD, significantly increased with decreasing eGFR: levels in group I

were 0.76 (0.56 – 1.12), in group II — 0.49 (0.42 – 0.55), and in group III — 0.43 (0.40 – 0.47) mg/L ($p < 0.001$). ACR in daily urine differed between groups ($p < 0.01$) and was highest in the group with $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m² — 8.2 (2.3 ; 69.45) mg/mmol. The elevated ACR in the $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m² group indicates impaired glomerular and tubular function, endothelial barrier deterioration, and nephropathy progression. This may serve as an early marker of CKD and a predictor of further decline in renal function. HbA1c levels did not differ statistically between the groups.

To study the correlations between early markers of renal impairment in individuals with type 2 DM, we constructed a correlation matrix using Spearman’s rank correlation coefficient (Table 2). The strongest correlation was found between eGFR and cystatin C ($r = -0.654$, $p < 0.0001$).

Table 1. Characteristics of the examined individuals with type 2 DM

Indicator	Group I (n = 28)	Group II (n = 46)	Group III (n = 49)	p
Age (years)	54.720 ± 8.894 ^{2, 3}	63.190 ± 9.172 ¹	66.110 ± 8.058 ¹	< 0.01
Duration of diabetes (years)	5 (3; 20) ³	10 (5; 13)	11.5 (9; 21) ¹	< 0.05
BMI (kg/m ²)	31.11 ± 6.52	30.79 ± 5.21	30.610 ± 4.706	0.942
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	94.15 (93; 104.3) ^{2, 3}	73.4 (66.8; 82.4) ^{1, 3}	45.45 (32.7; 56.85) ^{1, 2}	< 0.01
Vitamin D(25OH) (ng/ml)	16.3 (13.1–21.6)	15.8 (13.6–18.7)	15.0 (10.2–20.7)	0.530
Parathyroid hormone (pg/mL)	50.116 (38.14; 68.2) ³	52.546 (42.44; 72.31)	78.68 (53.12; 133.67) ¹	0.008
Cystatin C (mg/l)	0.43 (0.40–0.47) ³	0.49 (0.42–0.55) ¹	0.76 (0.56–1.12) ^{1, 2}	< 0.001
Serum VDBP (ng/ml)	99.9 (72.1–112.8)	114.424 (77.056–152.482)	125.8 (86.4–166.3)	0.143
Uric acid (μ mol/L)	313.1 (254; 401.4) ³	320.65 (272.4; 368.75) ³	439.15 (394.3; 471.45) ^{1, 2}	< 0.01
Total cholesterol (mmol/l)	6.20 ± 2.07	5.50 ± 1.38	5.56 ± 1.62	0.185
Daily urine ACR (mg/mmol)	0.9 (0.6; 2.5) ³	1.26 (0.6; 4.2) ³	8.2 (2.3; 69.45) ^{1, 2}	< 0.01
HbA1c (%)	9.22 ± 2.22	8.81 ± 2.14	8.7 ± 2.3	0.651

Notes: Mean ($\bar{x}$) and standard deviation ($\pm$ SD) are presented in the case of a normal distribution or median (Me) and interquartile range (QI–QIII) in the case of a non-normal distribution. ANOVA and Scheffe’s posterior test in the case of a normal distribution or Kruskal-Wallis test and Dunn’s posterior test in the case of a non-normal distribution were used for comparison: ^{1, 2, 3} — the difference from groups I, II, III is statistically significant, $p < 0.05$; eGFR — estimated glomerular filtration rate; BMI — body mass index; ACR — daily urinary albumin ratio; VDBP — vitamin D-binding protein; HbA1c — glycated hemoglobin.

Table 2. Correlations between the main laboratory markers in individuals with type 2 DM

VDBP								
ACR	0.253 p = 0.0235							
Cystatin C	0.343 p = 0.0019	0.392 p = 0.0003						
Age	0.248 p = 0.0264	0.084 p > 0.05	0.325 p = 0.0032					
Uric acid	−0.123 p > 0.05	0.208 p = 0.0359	0.354 p = 0.0014	0.037 p > 0.05				
Vitamin D (25OH)	−0.146 p > 0.05	−0.199 p = 0.0441	−0.193 p > 0.05	0.009 p > 0.05	0.013 p > 0.05			
HbA1c	−0.05 p > 0.05	0.077 p > 0.05	−0.224 p = 0.0457	−0.140 p > 0.05	−0.310 p = 0.0015	−0.173 p > 0.05		
eGFR	−0.268 p = 0.0163	−0.386 p = 0.0001	−0.654 p < 0.0001	−0.419 p < 0.0001	−0.409 p < 0.0001	0.008 p > 0.05	0.117 p > 0.05	
Indicators	VDBP	ACR	Cystatin C	Age	Uric acid	Vitamin D (25OH)	HbA1c	eGFR

Notes: Spearman’s correlation coefficient and the level of significance of its difference from 0 are indicated. Correlation matrix.

Table 3. Comparative characteristics of early markers of kidney damage in type 2 DM depending on the level of vitamin D (25OH)

Indicator	Vitamin D(25OH) ≥ 30 ng/ml (n = 72)	Vitamin D(25OH) 20–30 ng/ml (n = 34)	Vitamin D(25OH) < 20 ng/ml (n = 17)	p
Total cholesterol (mmol/l)	5.78 (4.62–6.81)	5.49 (4.69–6.24)	5.96 (4.25–6.59)	0.579
HbA1c (%)	8.5 (7.35–8.93)	8.1 (7.15–9.05)	8.85 (7.20–10.50)	0.390
Cystatin C (mg/l)	0.47 (0.40–0.59)	0.44 (0.43–0.54)	0.53 (0.44–0.66)	0.302
VDBP (ng/ml)	69.9 (58.9–141.3)	93.8 (68.0–141.8)	111.7 (89.4–143.9)	0.286
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	75.9 (59.1–92.5)	73.2 (57.5–87.5)	63.8 (57.1–71.3)	0.254

Notes: Median (Me) and interquartile range (QI–QIII) are presented. Kruskal-Wallis test and Dunn’s posterior test were used for comparison.

VDBP showed a direct positive correlation with the ACR in daily urine ($r = 0.253$, $p = 0.0235$), cystatin C ($r = 0.343$, $p = 0.0019$), and age ($r = 0.248$, $p = 0.0264$), while it was inversely correlated with eGFR ($r = -0.268$, $p = 0.0163$). No correlation was found between VDBP levels and vitamin D (25(OH)D) in the participants of our study.

When assessing the vitamin D (25(OH)D) status in the examined patients, the levels of basic laboratory parameters were evaluated depending on the group (Table 3). A vitamin D (25(OH)D) level of ≥ 30 ng/mL was considered optimal, 20–30 ng/mL indicated insufficiency, and < 20 ng/mL was classified as deficiency, according to the recommendations of the Institute of Medicine (IOM) and the Endocrine Society.

Discussion

An increasing number of studies have demonstrated that vitamin D deficiency is associated with a wide range of diseases, including not only osteoporosis and osteomalacia but also DM, cardiovascular diseases, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, other autoimmune disorders, and several types of cancer [16]. Early detection of CKD in patients remains a significant challenge in efforts to reduce the burden of this complication in individuals with type 2 DM. VDBP is a highly polymorphic, single-chain serum glycoprotein that facilitates the delivery of circulating vitamin D to tissues [17]. Its two primary roles in vitamin D physiology include prolonging the half-life of vitamin D and maintaining its plasma levels through renal reabsorption [18]. In addition to binding and transporting vitamin D and its metabolites, VDBP can act as a macrophage-activating factor and participate in immune responses, contributing to the development of tubulointerstitial fibrosis [19, 20].

Some studies indicate that VDBP significantly correlates positively with urinary albumin, which may be associated with low serum vitamin D levels [21]. In normally functioning kidneys, VDBP, as part of the 25-(OH) vitamin D₃/VDBP complex, is reabsorbed through megalin-mediated endocytosis and catabolized by proximal tubular epithelial cells, thereby reducing its urinary excretion. Evidence suggests that excessive urinary excretion of VDBP may indicate tubular dysfunction, and its presence in urine is a potential biomarker for the early prediction and detection of DKD [20, 22]. In their studies, P.V. Rao et al. [23] and F.L. Nauta et al. [24] reported elevated levels of VDBP among other markers of diabetic nephropathy in individuals with type 2 DM compared to non-diabetic individuals,

particularly in the presence of albuminuria. Other studies have shown that key factors involved in the development of glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in CKD, such as TGF- β and angiotensin II [25, 26], may enhance urinary VDBP excretion by negatively regulating receptor-mediated endocytosis [27].

In our study, we investigated the role of VDBP in the development of early diabetic kidney damage, specifically examining its levels in serum. It was confirmed that serum VDBP levels increase in patients with impaired renal function, which may be attributed to several key mechanisms. First, in type 2 DM, renal function decline and vitamin D metabolism disturbances are frequently observed. The kidneys play a crucial role in vitamin D metabolism, particularly in converting 25(OH)D into its active form, 1,25(OH)₂D₃. In CKD, there is a dysregulation of vitamin D synthesis, transport, and degradation. The body compensatorily increases VDBP levels to maintain the circulating vitamin D pool [28]. Second, CKD is accompanied by chronic inflammation, which affects hepatic protein synthesis, including VDBP. Inflammatory processes may stimulate VDBP production similarly to an acute-phase response [29]. Third, protein excretion alterations in CKD associated with type 2 DM may occur. Normally, VDBP is filtered through the glomerulus and reabsorbed in the proximal tubules. However, in DCD, protein reabsorption decreases, potentially leading to compensatory increased synthesis of VDBP [30].

In our study, VDBP directly correlated with the ACR in daily urine ($r = 0.253$, $p = 0.0235$), cystatin C ($r = 0.343$, $p = 0.0019$), and age ($r = 0.248$, $p = 0.0264$), while it inversely correlated with eGFR ($r = -0.268$, $p = 0.0163$). This suggests that VDBP is associated with renal function status, and its elevation may serve as a marker of progressive renal dysfunction in type 2 DM, particularly with aging. However, we did not find a correlation between VDBP levels and vitamin D (25(OH)D). This may be due to the influence of renal function (in cases of impaired renal clearance, VDBP may accumulate even if 25(OH)D levels remain low), inflammation (VDBP levels may increase in response to inflammation, infections, or stress, which are common in CKD [29]), genetic factors (different genetic isoforms of VDBP affect its affinity for 25(OH)D and its circulating levels [31, 32]), and the limited sample size in our study. This confirms that 25(OH)D levels do not always directly depend on VDBP, especially in patients with impaired renal function associated with type 2 DM.

Conclusions

VDBP may be considered an early marker of kidney damage in people with type 2 DM. VDBP associated with renal function, albuminuria, inflammation, and vitamin D metabolism. In addition to classical indicators of renal dysfunction (eGFR, ACR) cystatin C demonstrated the strongest association with kidney damage and also showed a statistically significant direct correlation with serum VDBP. A strong association with renal damage was demonstrated for cystatin C, which also had a statistically significant direct correlation with serum VDBP.

These findings contribute to the improvement of early diagnosis of diabetic kidney damage in individuals with type 2 DM, allowing for the identification of at-risk groups even before the development of overt nephropathy.

References

1. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 28;24(5):4642. doi: 10.3390/ijms24054642.
2. Pankiv V, Yuzvenko T, Pashkovska N, Pankiv I. The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2022;18(8):432-435. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1221.
3. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. The role of vitamin D in diabetic nephropathy: A translational approach. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12;23(2):807. doi: 10.3390/ijms23020807.
4. Senyigit A. The association between 25-hydroxy vitamin D deficiency and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Mar-Apr;13(2):1381-1386. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.043.
5. Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, Heerspink HL, Cherney DZI. The new biology of diabetic kidney disease — Mechanisms and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020 Apr 1;41(2):202-231. doi: 10.1210/edrv/bnz010.
6. Milder TY, Stocker SL, Samocha-Bonet D, Day RO, Greenfield JR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes — Cardiovascular and renal benefits in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Nov;75(11):1481-1490. doi: 10.1007/s00228-019-02732-y.
7. De Jong MA, Petykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jan 7;14(1):66-73. doi: 10.2215/CJN.04530418.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
9. Yerokhovych V, Karpenko O, Paliienko I, Dumka I, Rudenko O, Komisarenko I. Peculiarities of vitamin D metabolism in diabetic kidney disease. *Kidneys.* 2025;13(4):257-260. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.481.
10. Tkach S, Pankiv V, Pankiv I. Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2022;18(2):109-117. doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156.
11. Jorde R. The role of vitamin D binding protein, total and free 25-hydroxyvitamin D in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 19;10:79. doi: 10.3389/fendo.2019.00079.
12. Carlberg C. Vitamin D and its target genes. *Nutrients.* 2022 Mar 24;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354.
13. Delanghe JR, Delrue C, Speeckaert R, Speeckaert MM. The potential role of vitamin D binding protein in kidney disease: A comprehensive review. *Acta Clin Belg.* 2024 Apr;79(2):130-142. doi: 10.1080/17843286.2023.2301278.
14. Habas E Sr, Eledrisi M, Khan F, Elzouki AY. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Pathophysiology and management. *Cureus.* 2021 Jul 14;13(7):e16388. doi: 10.7759/cureus.16388.
15. Waheed YA, Liu J, Almayah S, Sun D. The role of hyperuricemia in the progression of end-stage kidney disease and its molecular prospective in inflammation and cardiovascular diseases: A general review. *Ther Apher Dial.* 2025 Feb 18. doi: 10.1111/1744-9987.70000.
16. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009 Feb;19(2):73-78. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
17. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct.* 2012 Aug;30(6):445-456. doi: 10.1002/cbf.2835.
18. Brown AJ, Coyne DW. Bioavailable vitamin D in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(1):5-7. doi: 10.1038/ki.2012.135.
19. Tian XQ, Zhao LM, Ge JP, Zhang Y, Xu YC. Elevated urinary level of vitamin D-binding protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy. *Exp Ther Med.* 2014 Feb;7(2):411-416. doi: 10.3892/etm.2013.1426.
20. Bai X, Luo Q, Tan K, Guo L. Diagnostic value of VDBP and miR-155-5p in diabetic nephropathy and the correlation with urinary microalbumin. *Exp Ther Med.* 2020 Nov;20(5):86. doi: 10.3892/etm.2020.9214.
21. Felício JS, de Rider Britto HA, Cortez PC, de Souza Resende F, de Lemos MN, et al. Association between 25(OH)vitamin D, HbA1c and albuminuria in diabetes mellitus: Data from a population-based study (VIDAMAZON). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 7;12:723502. doi: 10.3389/fendo.2021.723502.
22. Fawzy MS, Abu AlSel BT. Assessment of vitamin D-binding protein and early prediction of nephropathy in type 2 Saudi diabetic patients. *J Diabetes Res.* 2018 Apr 3;2018:8517929. doi: 10.1155/2018/8517929.
23. Rao PV, Lu X, Standley M, Pattee P, Neelima G, et al. Proteomic identification of urinary biomarkers of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2007 Mar;30(3):629-637. doi: 10.2337/dc06-2056.
24. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, van Goor H, van Oeveren W, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):975-981. doi: 10.2337/dc10-1545.
25. Gomes KB, Rodrigues KF, Fernandes AP. The role of transforming growth factor-beta in diabetic nephropathy. *Int J Med Genet.* 2014;180270. doi: 10.1155/2014/180270.
26. Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2000 Sep;77:S93-98. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07715.x.
27. Hosojima M, Sato H, Yamamoto K, Kaseda R, Soma T, et al. Regulation of megalin expression in cultured proximal tubule cells by angiotensin II type 1A receptor- and insulin-mediated signaling cross talk. *Endocrinology.* 2009 Feb;150(2):871-878. doi: 10.1210/en.2008-0886.
28. Vasdeki D, Tsamos G, Dimakakos E, Patriarcheas V, Koufakis T, et al. Vitamin D supplementation: Shedding light on the role of the sunshine vitamin in the prevention and management of type 2 diabetes and its complications. *Nutrients.* 2024 Oct 26;16(21):3651. doi: 10.3390/nu16213651.
29. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease —

Potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 30;21(1):263. doi: 10.3390/ijms21010263.

30. Kumar M, Dev S, Khalid MU, Siddenth SM, Noman M, et al. The bidirectional link between diabetes and kidney disease: Mechanisms and management. *Cureus.* 2023 Sep 20;15(9):e45615. doi: 10.7759/cureus.45615.

31. Rozmus D, Ciesielska A, Płomiński J, Grzybowski R, Fiedorowicz E, et al. Vitamin D binding protein (VDBP) and its gene

polymorphisms — the risk of malignant tumors and other diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 22;21(21):7822. doi: 10.3390/ijms21217822.

32. Quesada-Colloto P, Avello-Llano N, García-Romero R, Garriga-García M, Álvarez-Beltrán M, et al. Polymorphisms of the vitamin D binding protein (VDBP) and free vitamin D in patients with cystic fibrosis. *Nutrients.* 2024;16:3850. doi: 10.3390/nu16223850.

Received 09.01.2025

Revised 04.03.2025

Accepted 07.03.2025 ■

Information about authors

Viktoriia Yerokhovych, PhD-student, Assistant, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: korinna.viktoriaer@gmail.com; phone: +380 (50) 682-65-82; <https://orcid.org/0000-0002-9800-9796>

Olena Karpenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; phone: +380 (67) 967-74-87; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Yeva Ilkiv, Senior Laboratory Assistant, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evailkiv333@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-3849-3289>

Nazarii Kobylak, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nazariikobylak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

Igor Paliienko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9939-7316>

Irina Dumka, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6482-985X>

Yulia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: julia.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

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 source of funding for the publication of the article is the funds of the authors.

Authors' contribution. V.M. Yerokhovych — collection and analysis of information, examination of patients, search, and processing of specialized literature on the topic, writing the text of the article; O.V. Karpenko — collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article; Ye.I. Ilkiv — search and processing of specialized literature on the topic, participation in laboratory research, collection of information, writing the text of the article; N.M. Kobylak — statistical processing, manuscript preparation for printing; I.A. Paliienko — data analysis, processing of specialized literature on the topic; I.V. Dumka — search and processing of specialized literature on the topic; Yu.I. Komisarenko — conceptualization, research design, information analysis, manuscript preparation for publication.

Ерохович В.М., Карпенко О.В., Ільків Є.І., Кобиляк Н.М., Палієнко І.А., Думка І.В., Комісаренко Ю.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ранні маркери ураження нирок при цукровому діабеті 2-го типу: роль вітаміну-Д-зв'язуючого білка

Резюме. Актуальність. Найчастішим і прогностично несприятливим ускладненням цукрового діабету (ЦД) є діабетичне ураження нирок, що призводить до термінальної ниркової недостатності. Останнім часом все більша увага приділяється екстрацелюлярним функціям вітаміну D, ролі вітаміну-Д-зв'язуючого білка (VDBP) та їхнього патогенетичному зв'язку з ураженням нирок в осіб із ЦД 2-го типу. **Мета роботи:** дослідити роль VDBP у розвитку раннього ураження нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу та оцінити найсильніші кореляційні зв'язки між ранніми маркерами ниркової дисфункції при ЦД. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 123 хворі на ЦД 2-го типу. Групи були сформовані на основі розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ): I група (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м², n = 28) — збережена фільтраційна здатність нирок або гіперфільтрація; II група (рШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м², n = 46) — хронічна хвороба нирок (ХХН) другої стадії; III група (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²,

n = 49) — третя стадія ХХН. **Результати.** Цистатин С як найбільш чутливий маркер ранньої діагностики ХХН вірогідно зростав зі зниженням рШКФ: його рівень в групі I становив 0,76 (0,56–1,12), у групі II — 0,49 (0,42–0,55), у групі III — 0,43 (0,40–0,47) мг/л (p < 0,001). VDBP прямо пропорційно корелював зі співвідношенням альбумін/креатинін добової сечі (r = 0,253; p = 0,0235), цистатином С (r = 0,343; p = 0,0019), віком (r = 0,248; p = 0,0264) та обернено — із рШКФ (r = –0,268; p = 0,0163). Не було виявлено кореляції між VDBP і рівнями 25(ОН)D у учасників нашого дослідження. **Висновки.** VDBP можна вважати раннім маркером ураження нирок в осіб із ЦД 2-го типу. Сильний зв'язок з ураженням нирок був продемонстрований для цистатину С, який також мав статистично значущу пряму кореляцію з VDBP у сироватці крові.

Ключові слова: вітамін D; цукровий діабет 2-го типу; діабетична хвороба нирок; вітамін-Д-зв'язуючий білок; хронічна хвороба нирок; хронічне системне запалення

UDC 616.36-003.826-06:616.61-02:616.379-008.64]-036.1-08-039.76 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1510>

Z.Ya. Kotsiubiichuk, A.A. Antoniv, O.V. Kaushanska, L.V. Kanovska, Yu.M. Yarinich
Bukovinian State University, Chernivtsi, Ukraine

Comprehensive treatment of patients with type 2 diabetes, complicated by diabetic kidney disease, with concomitant non-alcoholic steatohepatitis

Abstract. Background. The purpose of research is to establish the effect of bicyclol on the clinical manifestations of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), markers of liver damage in patients with non-alcoholic steatohepatitis, and diabetes mellitus type 2 (DM2), the degree of hepatocyte steatosis and the stage of liver fibrosis. **Materials and methods.** Studies were carried out in the dynamics of treatment in 60 patients with NASH with DM2 of moderate severity, of which 15 people (25.0 %) had DM2 in the compensatory stage, 45 (75.0 %) — subcompensated. Besides DM2, at the time of inclusion in the study patients with NASH had no other chronic somatic pathology in the active phase or in the stage of decompensation (heart, vascular, kidney, digestive system, blood and hematopoiesis, neurological, psychiatric, cancer, endocrine, rheumatic diseases, fatty liver disease of alcoholic origin), acute illnesses, pregnancy, lactation. **Results.** Bicyclol treatment was more effective than traditional therapy (essential phospholipids) due to reducing the severity of clinical syndromes of non-alcoholic steatohepatitis: astheno-vegetative, abdominal discomfort, dyspepsia, hepatomegaly ($p < 0.05$), as well as the activity of biochemical syndromes: cytotoxicity, cholestasis, mesenchymal inflammation ($p < 0.05$); it also decreased steatosis ($p < 0.05$), and contributed to the reversal of liver fibrosis ($p < 0.05$). In patients of both comparison groups, dyspepsia manifestations reduced significantly after treatment: nausea, belching, bloating disappeared. Thus, the number of patients with the symptoms of dyspepsia in group 1 decreased by 1.3 times after therapy ($p > 0.05$). **Conclusions.** Bicyclol treatment is more effective than traditional therapy for non-alcoholic steatohepatitis on the background of diabetes mellitus type 2 and may be recommended for use as first-line therapy for 3 months one or two times a year.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; type 2 diabetes mellitus; treatment; bicyclol

Introduction

An urgent problem today is the early diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), in particular, such a clinical form as non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) [1, 2]. In most cases, the disease is benign and the therapy recommended by standard patient management protocols [3], in particular, the use of vitamin E (in patients with NASH without DM2), omega-3 fatty acids, essential phospholipids, L-carnitine, lecithin, choline, B vitamins: B₁, B₆, B₁₂, folic acid, metformin and pioglitazone eliminates cytotoxicity, suppresses inflammation and restores metabolic processes in hepatocytes. However, under certain conditions, against the

background of decompensation of carbohydrate metabolism, the presence of DM2 complications (micro-, macroangiopathy, neuropathy, nephropathy) — NASH may progress to resistant to treatment cytolytic and mesenchymal-inflammatory syndromes [4]. In such cases, program therapy is ineffective and needs to be optimized [4].

Given the information on the effectiveness of bicyclol, which has a number of properties, including anti-inflammatory, antioxidant, antifibrotic, and effective in viral hepatitis and liver cirrhosis [1, 5–7], the working hypothesis of our work was to study the probable effectiveness of bicyclol in NASH on the background of DM2. Bicyclol has been shown to be a complex synthetic drug [1, 5–7], which is able to

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, доктор філософії з медицини, асистент, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: kotsiubiichuk.zoriana@bsmu.edu.ua, antonivalona@ukr.net
For correspondence: Zoriana Kotsiubiichuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: kotsiubiichuk.zoriana@bsmu.edu.ua, antonivalona@ukr.net
Full list of authors' information is available at the end of the article.

eliminate cytolysis of hepatocytes of different genesis [8–10] by inhibiting the production of free radicals and proinflammatory cytokines by neutrophils, Kupffer cells and macrophages, inhibition of ferroptosis, etc. [6]. At the same time, current data on the effectiveness of bicyclol in patients with NASH on the background of DM2 in the literature are few, which led to the feasibility of our study.

The aim of the study was to determine the probable effect of bicyclol on the clinical manifestations of NASH, markers of hepatocyte cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation in patients with NASH and DM2, the degree of hepatocyte steatosis and stage of liver fibrosis.

Materials and methods

Studies in the dynamics of treatment in 60 patients with NASH with DM2 of moderate severity, of which 15 people (25.0 %) had DM2 in the compensatory stage, 45 (75.0 %) subcompensated. In addition to DM2 in patients with NASH at the time of inclusion in the study was not found other chronic somatic pathology in the active phase or in the stage of decompensation (heart, blood vessels, kidneys, digestive system, blood and hematopoiesis, neurological, psychiatric, cancer, endocrine, rheumatic diseases, fatty liver disease of alcoholic etiology), acute illness, pregnancy, lactation.

Depending on the prescribed treatment on a random basis, the examined patients were divided into 2 groups: 1 group — control (28 people) received a low-calorie diet, essential phospholipids (EPL) 300 mg 2 capsules 3 times a day 90 days for the treatment of active NASH, for DM2 and hyperlipidemia prescribed metformin hydrochloride 1000 mg per day for 90 days. Group 2 (main) consisted of patients (32 people) who, in addition to similar dietary recommendations, metformin, instead of EPL received bicyclol 25 mg 3 times a day for 90 days. The mean age of patients was 53.80 ± 3.52 years. The comparison group consisted of 30 healthy individuals (HI) of the appropriate age.

NASH was diagnosed in accordance with the unified clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 of 06.11.2014 [6], in the presence of criteria for excluding chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune or drug origin, as the cause of cytolytic, mesenchymal-mesenchymal-inflammatory with biochemical FibroMax Test, which included SteatoTest, ASH and NASH-Test (BioPredictive, France) — to determine the degree of steatosis of the liver and its nature (alcoholic or non-alcoholic), FibroTest — to determine the stage of fibrosis liver, as well as on the basis of the results of ultrasonography (USG) on the on ultrasonographic (US) scanner Ultima PA (Radmir, Kharkiv, Ukraine).

Diagnosis of DM2 was carried out in accordance with the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 of 21.12.2012.

The dynamics of treatment assessed the clinical symptoms of diseases (astheno-vegetative, abdominal discomfort, dyspepsia, hepatomegaly, cholestasis), ultrasonographic (USG) picture of the liver, markers of damage (cytolytic syndrome: blood bilirubin, alanine aminotransferase (ALT) activity, aspartate aminotransferase (AST), cholestatic syndrome (direct bilirubin in the blood, alkaline phosphatase

(AP), gamma-glutamine transferase (GGT), mesenchymal-inflammatory syndrome (thymol test), results of SteatoTest and FibroTest, before treatment and on day 90 of treatment.

The research was carried out in compliance with the basic provisions of the GSR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on ethical principles of scientific medical research with human participation (1964–2013), order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009, No. 616 of 03.08.2012.

Before testing the statistical hypotheses, the normality of the distribution of values in randomized samples was analyzed by determining the asymmetry and excess coefficients using the Khan-Shapiro-Wilk test. The probability of the difference between the arithmetic mean and its error between the study groups was determined using the two-sided odd Student's t-test. The difference was considered significant at a significance level of $p < 0.05$. Student's t-test was used only in the case of a normal distribution of the equality of the general variances of the compared samples, which was checked using Fisher's F-test. In other cases, the nonparametric Mann-Whitney rank test was used to compare the results. The probability of changes in the dynamics of treatment in the case of normal distribution in the samples was determined by the Student's paired test, in other cases — by the non-parametric paired Wilcoxon paired T-test. Statistica for Windows versions 8.0 (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) were used for statistical analysis of the obtained results.

Results

In the dynamics of treatment with bicyclol group 2 there was a more intense reduction in clinical manifestations of the disease and normalization of patients' well-being (Table 1). In particular, after treatment, symptoms of astheno-vegetative syndrome (AVS) in group 1 were observed 1.6 times less often ($p > 0.05$) than the proportion of patients in whom manifestations were recorded before treatment, while in group 2 manifestations of AVS in frequency their manifestations were registered in 8.3 times fewer people who had this syndrome before treatment ($p < 0.01$) with a significant difference in the frequency of ABC between groups after treatment ($p < 0.05$). Pain/discomfort/heaviness in the right hypochondrium was disturbing after treatment in groups 1 and 2, respectively — in 1.7 and 12.3 times less share of patients compared to the proportion of patients in whom manifestations were recorded before treatment ($p < 0.01$), with a significant difference in the frequency of manifestation of this syndrome in the intergroup aspect ($p < 0.01$). On the 90th day of treatment, positive dynamics was observed for cholestasis syndrome in only 2 groups of patients, which at the end of treatment was present in only 3 (9.4 %) people ($p < 0.05$), which was a decrease in the incidence of the syndrome in 4.4 times ($p < 0.01$), at the same time, changes in the control group were unlikely ($p > 0.01$).

In patients of both groups of comparison after treatment significantly reduced the manifestations of dyspepsia: disappeared nausea, belching air, bloating disappeared.

Thus, after treatment, the symptoms of dyspepsia in group 1 were observed 1.3 times less often ($p > 0.05$) than the number of patients in whom these manifestations were recorded before treatment, while in group 2 manifestations of dyspeptic syndrome by frequency of their manifestations were registered 4.6 times fewer people than those who had this syndrome before treatment ($p < 0.01$) with a significant difference between the groups after treatment ($p < 0.05$). Symptoms of hepatomegaly after treatment were observed much less frequently in both groups: in group 1 — 1.6 times less often, and in group 2 — 4.0 times ($p < 0.01$) with a significant difference in the frequency of this syndrome between groups ($p < 0.05$).

Positive changes due to the prescribed therapy were observed during a repeat USG study (on the 90th day of therapy): the echostructure of the liver parenchyma was restored, the size of the liver and spleen decreased (Table 2). In particular, the vertical size of the right lobe of the liver on the 90th day of treatment decreased by 9.6 % ($p < 0.05$) in group 1, by 19.3 % ($p < 0.05$) in group 2, the vertical size of the left lobe liver — 1.3 times ($p < 0.05$) in group 1, and 1.5 times ($p < 0.05$) in group 2 with a significant difference between 1 and 2 groups ($p < 0.05$).

Analysis of biochemical parameters in patients with NASH in the dynamics of treatment showed a probable decrease in total bilirubin in the blood of patients 1 and 2 groups: 1.4 ($p < 0.05$) and 2.3 times ($p < 0.05$) in accor-

dance with a more significant decrease until the normalization of this indicator in group 2 ($p < 0.05$) (Table 3). The content of direct bilirubin in the blood of patients with NASH was significantly reduced in patients of both groups: in group 1 — 1.6 times ($p < 0.05$), in group 2 — 2.6 times ($p < 0.05$), with probable difference between the 1st and 2nd groups ($p < 0.05$); the level of conjugated bilirubin in patients of group 2 reached the normative values and did not differ significantly from that in HI ($p > 0.05$). Regarding the content of indirect bilirubin, the dynamics was as follows: on the 90th day of treatment, its content in the blood decreased significantly in patients of groups 1 and 2 — respectively 1.3 ($p < 0.05$) and 2.1 times ($p < 0.05$).

At the same time, patients of group 2 showed complete normalization of the indicator on day 90. Regarding the correction of the parameters of the cytolytic syndrome. After treatment there was a decrease in ALT activity in patients of all groups: in group 1 — 2.3 times ($p < 0.05$), in group 2 — 4.5 times, respectively ($p < 0.05$) with a probable intergroup difference ($p < 0.05$) with complete normalization of this indicator in patients of group 2 ($p > 0.05$). Similar dynamics was observed in the groups of patients with a decrease in AST activity: the decrease in the 1st group was 1.9 times ($p < 0.05$), the 2nd — 3.6 times ($p < 0.05$) according to the probable intergroup the difference ($p < 0.05$). This dynamics of changes in aminotransferases suggests that in patients with NASH and DM2 the maximum impact on the elimination of cytolytic

Table 1. Dynamics of clinical symptoms and syndromes in patients with NASH and DM2 before and after treatment, n (%)

Symptoms and syndromes	Group	Before treatment	On the 90 th day of treatment	p0–90	p1–2
Asthenovegetative	1	14 (50.0)	10 (31.3)	> 0.05	BT = 0.56 AT = 0.02
	2	16 (50.0)	2 (6.3) ^{***}	$< 0.01^*$	
Discomfort/pain in the right hypochondrium	1	10 (35.7)	6 (21.4)	> 0.05	BT = 0.42 AT = 0.03
	2	12 (37.5)	1 (3.1) ^{***}	$< 0.01^*$	
Dyspepsia	1	13 (46.4)	10 (35.7)	> 0.05	BT = 0.22 AT = 0.21
	2	15 (46.9)	3 (10) ^{***}	$< 0.01^*$	
Hepatomegaly	1	28 (100)	18 (64.3)	$< 0.01^*$	BT = 0.12 AT = 0.03
	2	32 (100)	8 (25.0) ^{***}	$< 0.01^*$	
Cholestasis syndrome	1	11 (39.3)	9 (32.1)	> 0.05	BT = 0.16 AT = 0.04
	2	13 (40.6)	3 (9.4) ^{***}	$< 0.01^*$	

Notes: * — the difference is significant compared to the indicator before treatment ($p < 0.05$); ** — the difference is significant compared to group 1 ($p < 0.05$); p1–2 — between groups; BT — before treatment; AT — after treatment.

Table 2. Dynamics of ultrasonographic parameters of the liver in patients with NASH and DM2 at the end of treatment, mm ($M \pm m$)

Indicator	HI	Group	Before treatment	On the 90 th day of treatment
Vertical size of the right lobe of the liver	131.3 $\pm$ 4.2	1	181.8 $\pm$ 5.6 [*]	163.7 $\pm$ 2.5 ^{**}
		2	180.1 $\pm$ 5.2 [*]	145.2 $\pm$ 3.1 ^{**/#}
Vertical size of the left lobe of the liver	61.5 $\pm$ 1.8	1	95.7 $\pm$ 2.5 [*]	72.3 $\pm$ 2.0 ^{**}
		2	95.1 $\pm$ 2.3 [*]	65.7 $\pm$ 1.2 ^{**/#}

Notes: * — the difference is significant compared to healthy individuals ($p < 0.05$); ** — the difference is significant compared to the indicator before treatment ($p < 0.05$); # — the difference is significant compared to group 1 ($p < 0.05$).

Table 3. Indicators of liver damage and functional status in patients with non-alcoholic steatohepatitis and DM2 in the dynamics of treatment (M ± m)

Indicator	HI	Group	Before treatment	On the 90 th day of treatment
Total bilirubin, μmol/l	15.48 ± 0.62	1	37.25 ± 1.14*	26.87 ± 1.10 ^{*/**}
		2	36.37 ± 1.21*	16.26 ± 0.54 ^{**/#}
Direct bilirubin, μmol/l	5.81 ± 0.31	1	13.11 ± 0.74*	8.39 ± 0.46 ^{*/**}
		2	13.28 ± 0.81*	5.22 ± 0.23 ^{**/#}
Bilirubin indirect μmol/l	9.67 ± 0.25	1	24.14 ± 0.93*	18.48 ± 0.87 ^{*/**}
		2	23.09 ± 0.98*	11.04 ± 0.53 ^{**/#}
ALT, un/l	21.30 ± 1.01	1	89.33 ± 2.72*	38.27 ± 2.15 ^{*/**}
		2	90.15 ± 2.85*	20.54 ± 1.67 ^{**/#}
AST, un/l	21.67 ± 1.13	1	67.31 ± 1.49*	35.37 ± 1.61 ^{*/**}
		2	68.18 ± 1.51*	19.26 ± 1.08 ^{**/#}
GGT, un/l	24.45 ± 1.15	1	59.42 ± 2.56*	46.63 ± 2.47 ^{*/**}
		2	60.28 ± 2.52*	26.86 ± 1.73 ^{**/#}
AP, un/l	74.62 ± 5.34	1	158.82 ± 7.47*	117.53 ± 6.95 ^{*/**}
		2	159.24 ± 7.51*	78.35 ± 5.17 ^{**/#}
Thymol test, unit	2.30 ± 0.06	1	4.78 ± 0.20*	4.13 ± 0.14*
		2	4.77 ± 0.24*	2.55 ± 0.08 ^{**/#}

Notes: * — the difference is significant compared to healthy individuals (p < 0.05); ** — the difference is significant compared to the indicator before treatment (p < 0.05); # — the difference is significant compared to group 1 (p < 0.05).

syndrome had the appointment of bicyclol. The positive effect of bicyclol on the elimination of the syndrome of intra-hepatic cholestasis is evidenced by a decrease in the activity of GGT and AP. Thus, in patients of group 2 there was a probable decrease in GGT activity (2.3 times; p < 0.05) with its normalization in patients of group 2 against a decrease of 1.3 (p < 0.05) times in group 1. At the same time, the activity of AP after treatment was significantly reduced in group 1 by 1.4 times (p < 0.05), in group 2 — by 2.0 times (p < 0.05) with a probable intergroup difference (p < 0.05). The higher anti-inflammatory effect of bicyclol therapy against the appointment of EPL is evidenced by the results of a study of thymol test, which after treatment decreased significantly only in patients of group 2 — 1.8 times (p < 0.05) versus 1.2 times (p > 0.05) in the 1st group.

Increased pre-treatment hepatocyte steatosis, which exceeded the reference values by 4.0 times (p < 0.05) — under the influence of treatment also probably decreased in

patients 1 and 2 observation groups — 1.2 and 1.8 times (p < 0.05) with the presence of a probable intergroup difference (p < 0.05) (Table 4).

Discussion

Thus, both traditional treatment with essential phospholipids and bicyclol have an active effect and during 90 days of treatment reduce the main components of the pathological process in the liver in NASH — cytolysis and fatty degeneration of hepatocytes but bicyclol in complex hypoglycemic and hypoglycemic and hypotensive. At the same time the effect of traditional therapy on the activity of liver fibrosis, according to the results of our studies was probably lower than the proposed therapy with bicyclol. In particular the increased pre-treatment rate of FibroTest (3.2 times, p < 0.05) in the dynamics of treatment in patients of group 1 decreased by 10.7 % (p < 0.05) and in patients of group 2 — by 40.0 % (p < 0.05) with the presence of a probable intergroup dif-

Table 4. Indicators of the degree of hepatocyte steatosis (according to SteatoTest) and the index of liver fibrosis (according to FibroTest) in patients with non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus in the dynamics of treatment (M ± m)

Test	HI	Group	Before treatment	On the 90 th day of treatment
SteatoTest	0.19 ± 0.02	1	0.75 ± 0.02*	0.61 ± 0.02 ^{*/**}
		2	0.76 ± 0.02*	0.42 ± 0.01 ^{*/**/#}
FibroTest	0.17 ± 0.01	1	0.56 ± 0.01*	0.50 ± 0.01 ^{*/**}
		2	0.55 ± 0.01*	0.33 ± 0.01 ^{*/**/#}

Notes: * — the difference is probable in comparison with the indicator in HI (p < 0.05); ** — the difference is probable in comparison with the indicator before treatment (p < 0.05); # — the difference is probable in comparison with the indicator after treatment in patients of group 1 (p < 0.05).

ference ($p < 0.05$). The data obtained indicate a favorable anti-inflammatory effect of bicyclol, which helps to inhibit liver fibrosis.

Thus, the appointment of bicyclol in NASH on the background of diabetes is effective, as a positive effect of the drug on the leading clinical and biochemical syndromes of NASH, which is slightly higher than the intensity of traditional therapy with essential phospholipids.

The explanation of this process is the basis of the pharmacological properties. Bicyclol has been shown to inhibit oxidative stress, restore the structure of the nucleus and deoxyribonucleic acid (DNA), the functional state of hepatocyte mitochondria, prevent apoptosis and counteract hepatocyte necrosis, help restore the functional state of hepatocytes, inhibits the processes of fibrosis of liver tissue [11–13]. A number of studies have been conducted to prove the effectiveness of bicyclol in alcoholic fatty liver disease [14–16], toxic and drug-induced hepatitis [17–19], for liver rehabilitation after chemotherapy and chemoprophylaxis of posttransplant reactions in kidney transplantation [20].

Conclusions

Treatment with bicyclol for 3 months of non-alcoholic steatohepatitis in patients with DM2 is effective in significantly reducing the intensity of manifestations astheno-vegetative, dyspeptic, cholestatic syndromes, abdominal discomfort and hepatomegaly.

The use of bicyclol for 3 months helped to eliminate the biochemical syndromes of NASH in patients with DM2: cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation ($p < 0.05$) with complete normalization of their markers, promotes the probable reversal of hepatocyte steatosis and decreased hepatic fibrosis.

The course of treatment is recommended for patients with NASH on the background of DM2 for 90 days once or twice a year.

The prospect of further research in this area will be the study of clinical and biochemical manifestations of NASH, blood glucose levels, degree of insulin resistance, blood lipid spectrum in patients with type 2 diabetes with diabetic nephropathy in the dynamics of treatment with bicyclol.

References

1. Tang J, Gu J, Chu N, Chen Y, Wang Y, et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int.* 2022 Aug;42(8):1803–1813. doi: 10.1111/liv.15290.
2. Du Y, Gu J, Yang Y, Chen Y, Wang Y, et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2024 Jan 1;28(1):6–12. doi: 10.5588/ijtld.23.0038.
3. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res.* 2021 Oct;51(10):1013–1025. doi: 10.1111/hepr.13688.
4. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023 May 1;77(5):1797–1835. doi: 10.1097/HEP.000000000000323.
5. Zhao T, Mao L, Yu Z, Hui Y, Feng H, et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol.* 2021 Feb;91:107308. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107308.
6. Wang Y, Lai R, Zong P, Xu Q, Shang J, et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: a propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *J Int Med Res.* 2021 Apr;49(4):3000605211005945. doi: 10.1177/03000605211005945.
7. Li XL, Cui JJ, Zheng WS, Zhang JL, Li R, et al. Bicyclol alleviates atherosclerosis by manipulating gut microbiota. *Small.* 2022 Mar;18(9):e2105021. doi: 10.1002/sml.202105021.
8. Zhao W, Yan Y, Xiao Z, Wang M, Xu M, et al. Bicyclol ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice via inhibiting MAPKs and NF- κ B signaling pathways. *Biomed Pharmacother.* 2021 Sep;141:111874. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111874.
9. Li M, Liu GT. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *WJG.* 2004;10(12):1775–1779. doi: 10.3748/wjg.v10.i12.1775.
10. Li H, Liu NN, Li JR, Wang MX, Tan JL, et al. Bicyclol ameliorates advanced liver diseases in murine models via inhibiting the IL-6/STAT3 signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jun;150:113083. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113083.
11. Naqiong W, Liansheng W, Zhanying H, et al. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury. *Med Sci Monit.* 2017;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090.
12. Shang W, Feng Y, Li J, et al. Effect of bicyclol tablets on drug-induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Medicine.* 2017;12(1):62–69. doi: 10.1515/med-2017-0012.
13. Wang HF, Li Q, Lan P. Use of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2007;21(2):165–167.
14. Wang Y, Nie H, Zhao X, et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer.* 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.
15. Xie W, Shi G, Zhang H, et al. A randomized, multicenter, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. *Hepatol Int.* 2012;6(2):441–448. doi: 10.1007/s12072-011-9294-7.
16. Yang XY, Zhuo Q, Wu TX, Liu GJ. Bicyclol for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004994.
17. Yi J, Lianhua L, Zeng L, et al. Effect of bicyclol on TGF- β 1 and I, III collagen expression in liver tissue of CHB. *Chinese J Pract Intern Med.* 2006;26(11):845–846.
18. Tkach S, Pankiv V, Krushinska Z. Features of type 2 diabetes combined with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease under conditions of chronic stress. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2024;20(1):18–24. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1353.
19. Zhang Y, Xie Y, Zhang Y, et al. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without bicyclol tablets. *Biomed Rep.* 2016;5(5):595–600. doi: 10.3892/br.2016.765.
20. Zhao J, Chen H, Li Y. Histological changes in the liver in alcoholic liver disease during treatment with bicyclol and phosphatidylcholine: A comparative study. *Eur J Pharmacol.* 2008 May 31;586(1–3):322–331.

Received 09.01.2025

Revised 03.03.2025

Accepted 06.03.2025 ■

Information about authors

Zoriana Kotsiubiiichuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kotsiubiiichuk.zoriana@bsmu.edu.ua, antonivalona@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1616-9834>

Alona Antoniv, MD, DSc, PhD, Professor, Department Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net, antoniv.alona@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>

Olena Rusnak-Kaushanska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kaushlen@gmail.com, kaushanska.olen@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3656-4142>

Lyudmila Kanovska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: fartushnjak.lyudmila@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5495-7997>

Yu. Yarinich, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9599-038X>

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.

Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А., Руснак-Каушанська О.В., Каньовська Л.В., Яринич Ю.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Комплексне лікування пацієнтів із цукровим діабетом типу 2,
ускладненим діабетичною хворобою нирок,
із супутнім неалкогольним стеатогепатитом**

Резюме. Мета дослідження: встановити вплив біциклолу на клінічні прояви неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), маркери пошкодження печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), ступінь стеатозу гепатоцитів і стадію фіброзу печінки. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження в динаміці лікування 60 хворих на НАСГ із ЦД2 середнього ступеня тяжкості, з них у 15 осіб (25,0 %) ЦД2 був у стані компенсації, у 45 (75,0 %) — субкомпенсований. Крім ЦД2, у пацієнтів із НАСГ на момент включення в дослідження не виявлено іншої хронічної соматичної патології в активній фазі або в стані декомпенсації (серця, судин, нирок, органів травлення, системи крові та кровотворення, неврологічних, психічних, онкологічних, ендокринних, ревматичних хвороб, жирової дистрофії печінки алкогольної етіології), гострих захворювань, вагітності, лактації. **Результати.** Лікування біциклолом виявилось більш ефективним порівняно з традиційною терапією (есенціальні

фосфоліпіди) за рахунок зниження інтенсивності клінічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту: астеновегетативного, абдомінального дискомфорту, диспепсії, гепатомегалії ($p < 0,05$), а також активності біохімічних синдромів: цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення ($p < 0,05$); воно також зменшувало стеатоз ($p < 0,05$) і сприяло зворотному розвитку фіброзу печінки ($p < 0,05$). У хворих обох груп порівняння після лікування вірогідно зменшилися прояви диспепсії: зникли нудота, відрижка повітрям, здуття живота. Так, після терапії кількість пацієнтів із симптомами диспепсії в першій групі знизилась в 1,3 раза ($p > 0,05$). **Висновки.** Лікування біциклолом ефективніше традиційної терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету 2-го типу і може бути рекомендовано як терапія першої лінії протягом трьох місяців 1 або 2 рази на рік.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; цукровий діабет типу 2; лікування; біциклол

UDC 617.586-002.44:616.379-008.64-085.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1511>

A.S. Ivanova, O.K. Melekhovets, I.V. Melekhovets
Sumy State University, Sumy, Ukraine

A comprehensive approach to diabetic foot ulcers treatment in patients with anisomelia

Abstract. Background. Diabetic foot ulcer (DFU) is a severe complication, often leading to lower limb amputation. Biomechanical risk factors, particularly leg length discrepancy (LLD), contribute to abnormal plantar pressure distribution and delayed wound healing. The treatment of DFU is particularly problematic when it is associated with anisomelia. The purpose was to evaluate the effectiveness of a comprehensive approach, including lower limb offloading, plasma therapy, and physical rehabilitation, in treating DFU on the shorter leg. **Materials and methods.** The study included 30 patients with DFU on the shorter limb randomized into two groups. Group 1 received standard therapy, while group 2 received additional interventions, including customized insoles for limb length equalization, plasma therapy, and rehabilitation program. The S[AD]SAD system and Neuropathy Disability Score (NDS) were used to assess ulcer severity and neuropathy at baseline and 6 weeks after the start of treatment. **Results.** While both strategies improved wound healing, group 2 demonstrated significantly better outcomes. Ulcer area reduction was greater in it (–68.1 %) compared to group 1 (–42.7 %) ($p < 0.001$). The average S[AD]SAD score decreased by 64.3 % in the second group versus a 47.8% reduction in the first group ($p = 0.004$), suggesting a more pronounced improvement in the overall functional status of patients. Additionally, the NDS, reflecting the severity of diabetic neuropathy, showed a significantly greater reduction in the second group (–31.9 %) than in the first one (–22.4 %) ($p = 0.034$). **Conclusions.** Integrating lower limb offloading, plasma therapy, and rehabilitation into DFU treatment effectively improved wound healing, neurological function, and overall recovery. This combined approach is particularly beneficial for patients with LLD-related ulcers and may reduce complications and recurrence risks.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic foot ulcer; leg length discrepancy; plasma therapy; physical rehabilitation

Introduction

Diabetic foot ulcers (DFU) are one of the most severe complications of diabetes mellitus (DM), often leading to lower limb amputation and reducing the quality of life in affected patients [1]. Of the approximately 537 million people with diabetes worldwide, 19 to 34 % will develop a diabetic foot ulcer during their lifetime. Approximately 20 % of them will require a lower limb amputation, and 10 % will die within 1 year of first being diagnosed with a diabetic foot ulcer [2].

The main pathogenetic factors in the development of trophic disorders and ulcerative defects in patients with diabetes mellitus are diabetic macro- and microangiopathy, polyneuropathy, osteoarthropathy, and secondary infection [3]. They lead to an impaired wound-healing process and increase the risk of complications [4]. The traditional ap-

proach to DFU management primarily focuses on wound care, glycemic control, and infection prevention [5]. Despite advancements in wound treatment, the recurrence rate of diabetic foot ulcers after successful healing is 40 % within a year and 65 % within 3 years [6]. Therefore, new combined pathogenetically based approaches are needed to treat this serious complication of diabetes mellitus.

The treatment of DFU is particularly problematic when it is associated with biomechanical risk factors such as leg length discrepancy (LLD) or anisomelia, which can significantly affect pressure distribution and wound healing. It affects up to 70 % of the general population and is particularly relevant in diabetic patients with neuropathy [7]. Recent studies have highlighted that even minor leg length discrepancies can lead to abnormal pressure patterns and increased

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Іванова Анна Сергіївна, аспірант, кафедра внутрішньої та сімейної медицини, Медичний інститут, Сумський державний університет, вул. Санаторна, 31, м. Суми, 40007, Україна; e-mail: ivaanna353@gmail.com; тел.: +380 (99) 266-79-35

For correspondence: Anna Ivanova, PhD-student, Department of Internal and Family Medicine, Medical Institute, Sumy State University, Sanatorna st., 31, Sumy, 40007, Ukraine; e-mail: ivaanna353@gmail.com; phone: +380 (99) 266-79-35

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

ulceration risk in diabetic patients [8]. The risk of ulcer formation on the shorter limb is higher due to greater plantar pressure and overload during walking [9]. Despite this, the role of lower limb length correction in foot offloading and diabetic ulcer management remains insufficiently studied, with limited research on the effect of customized orthopedic insoles in patients with short limbs.

In addition to offloading interventions, recent studies have demonstrated the potential benefits of plasma therapy, particularly platelet-rich plasma (PRP), in promoting wound healing [10]. The high concentration of growth factors in autologous plasma can enhance the healing process by stimulating angiogenesis and tissue regeneration [11]. Several studies have demonstrated that plasma therapy significantly accelerates epithelialization and reduces wound size, including diabetic ulcers, compared to standard wound care alone [12–14].

Additionally, to local wound management, physical rehabilitation plays a crucial role in improving microcirculation, proprioception, and muscle strength, all of which contribute to the long-term prevention of ulcer recurrence [15]. Recent studies have demonstrated that structured exercise programs can improve peripheral circulation and neuropathy symptoms in diabetic patients [16]. However, specific rehabilitation strategies for patients with active ulcers and LLD have not been well established. In addition, the combined effect of lower limb offloading, plasma therapy, and rehabilitation on DFU healing remains insufficiently studied.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a comprehensive treatment approach, including lower limb offloading, plasma therapy, and physical rehabilitation, in improving wound healing and neurological function in patients with unilateral diabetic foot ulcers on the shorter leg compared to standard therapy alone.

Materials and methods

The study involved 30 patients with diabetes mellitus and plantar unilateral trophic ulcers on the shorter leg (56.7 % female; age [$\pm$ SD] — 60.0 ± 12.6 years). The study participants were examined and treated at the Sumy Laser Clinic and the Sumy Regional Clinical Hospital. All participants gave informed consent to participate in the study in accordance with the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, WMA Declaration of Helsinki, 2013.

Inclusion criteria for the study participants were type 1 or type 2 diabetes mellitus, moderate or severe in the compensation stage, with a mean glycated hemoglobin (HbA1c) level $< 7\%$, a body mass index (BMI) ≤ 25 kg/m², and diabetic foot syndrome I–II according to the E. Wagner classification [17]. The presence of musculoskeletal disorders and decompensated comorbidities were exclusion criteria. All study participants underwent lower limb length measurement. It was performed using a device consisting of a platform with a 1-meter rail positioned at a 45° angle and a tripod for a mobile phone equipped with a “virtual ruler” application [18]. The limb length was measured three times from the anterosuperior iliac spine to the most prominent part of the tibial bone’s outer surface. The average value was used for the following calculations and analysis. All the patients had a leg length discrepancy (LLD), with an average difference of 1.35 ± 0.49 cm. The diabetic ulcers were located on the shorter limb in all of them.

To assess the effectiveness of a new treatment algorithm, the diabetic patients were randomly divided into two equal groups, comparable in age, gender, BMI, and HbA1c level ($p > 0.05$). The distribution of patients by diabetes type in the comparison groups also did not differ significantly ($p = 0.624$). There was no statistically significant difference between the average leg length discrepancy in patients of the 1st and 2nd groups ($p = 0.365$) (Table 1). In addition, the distribution of people with different degrees of LLD did not differ between the two groups ($p = 0.690$; $\chi^2 = 0.159$).

The group 1 consisted of 15 patients who received only standard therapy for diabetic foot syndrome. In 15 patients of group 2, the primary treatment was supplemented with lower limb offloading, plasma therapy, and physical rehabilitation.

The basic treatment of diabetic foot ulcers included surgical debridement, antibiotic therapy, topical wound care, and pharmacological support. Surgical debridement was performed as a first step to remove necrotic tissue and promote wound healing. Antibiotic therapy was administered based on bacterial culture results and sensitivity testing of ulcer secretions. Topical treatment was applied at bandage changes, daily or every other day, with ointment compositions selected according to the phase of wound healing. Pharmacological therapy included vasoactive drugs (cilostazol 100 mg twice daily) and neurotropic therapy with vitamins of the B group (thiamine hydrochloride 100 mg + pyridoxine hydrochloride 100 mg + cyanocobalamin 1000 mcg, administered

Table 1. The main clinical characteristics of the comparison groups

Indicator	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 15)	p
Age, years $\pm$ SD	61.6 ± 7.0	58.4 ± 16.6	0.500
Sex, men/female, %	46.7/53.3	40.0/60.0	0.713
HbA1c, % $\pm$ SD	6.66 ± 0.23	6.59 ± 0.23	0.438
Type of DM, 1/2, %	20.0/80.0	13.3/86.7	0.624
BMI, kg/m ² $\pm$ SD	23.2 ± 1.5	23.3 ± 1.6	0.828
Average LLD $\pm$ SD, cm	1.26 ± 0.53	1.43 ± 0.46	0.365

Notes: *n* — the number of observations; *DM* — diabetes mellitus; *HbA1c* — glycated hemoglobin; *BMI* — body mass index; *LLD* — leg length discrepancy; *SD* — standard deviation; *p* — the statistical significance of differences between the comparison groups; categorical variables were compared using the χ^2 test, quantitative variables — using the *t*-test.

Table 2. The S[AD]SAD system

Grade	Size		Sepsis	Arteriopathy	Denervation
	Area	Depth			
0	Skin intact	Skin intact	None	Pedal pulses present	Sensitivity intact
1	< 1 cm ²	Superficial (skin and subcutaneous tissue)	Surface	Pedal pulses reduced or one missing	Sensitivity reduced
2	1–3 cm ²	Tendon, periosteum, joint capsule	Cellulitis	Absence of both pedal pulses	Sensitivity absent
3	> 3 cm ²	Bone or joint space	Osteomyelitis	Gangrene	Charcot

intramuscularly at a dose of 2.0 ml once daily for 10 days, followed by oral administration of benfotiamine 100 mg + pyridoxine 100 mg, 1 tablet three times daily for 30 days). Alpha-lipoic acid (600 mg intravenous infusion once daily for 2 weeks) was also prescribed. Antihyperglycemic treatment in both groups included combination therapy: long-acting insulin + metformin — 6 patients (20 %), sulfonylurea + metformin — 9 patients (30 %), dipeptidyl peptidase four inhibitors + metformin — 3 patients (10 %), metformin + sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor — 7 patients (23.3 %); and monotherapy with insulin — 5 patients (16.7 %) [19].

To achieve biomechanical balance and reduce pressure on the affected foot, patients of group 2 with limb length discrepancy received custom-made insoles. The insoles were made to compensate for the shortening of the limb by adding thickness corresponding to the measured discrepancy. The selection of insole thickness was based on gait analysis and clinical assessment of the LLD to ensure effective load redistribution.

To stimulate epithelialization during the granulation phase of the ulcer defect, patients in group 2 underwent plasma therapy. For this procedure, 18 ml of blood from the patient was drawn from the median cubital vein and centrifuged for 15 minutes at a speed of 3000 rpm. After that, 12–14 ml of autologous plasma enriched with growth factors was received. The injection technique involved using a 3.0 ml Luer lock syringe with a 30 G 0.3 × 4 mm needle, administered intradermally perpendicular to a depth of up to 4 mm (at the level of the reticular dermis) with 5 mm intervals along the periphery of the wound defect, corresponding to the edges of the epithelialization zone. Additionally, a 30 G 0.3 × 13 mm needle was used for infiltrative diffuse plasma administration at a depth of 4–6 mm in a retrograde-linear direction from the periphery to the center of the wound. Plasma therapy was performed once a week, with a full course consisting of four intradermal injection sessions.

The physical rehabilitation program for patients with active diabetic foot ulcers and severe neuropathy consisted of two components: pandiculation-based movements to improve proprioception and neuromuscular control and therapeutic exercises performed in the seated or supine positions to minimize foot pressure, including ankle mobility. Pandiculation exercises (10 repetitions daily, every hour) consist of body muscle relaxation (5–10 seconds), followed by progressive stretching with an emphasis on lower extremity muscles (10 seconds). Foot-ankle exercises involve plantar/dorsiflexion, inversion/eversion, circumduction, and toe flexion/extension exercises (10–15 repetitions 3 times

a week) [15]. Exercise intensity and complexity were gradually increased based on individual wound healing progress, with continuous monitoring of skin temperature and wound condition before and after each session.

The size (area, depth), sepsis, arteriopathy, and denervation (S[AD]SAD) system was used to assess the dynamics of the clinical course of trophic diabetic ulcers (Table 2) [20]. The assessment of diabetic foot ulcers according to this system was performed in both groups at baseline and 6 weeks after the start of treatment.

The assessment of ulcer defect area reduction dynamics was carried out using the ImitoMeasure application for electronic devices, available as a free download from the Apple Store. This app allows you to accurately measure the wound surface area without contact, reducing the risk of infection transmission from patient to patient. A ruler placed next to the trophic ulcer was used as a reference for scaling during photographic registration (Fig. 1).

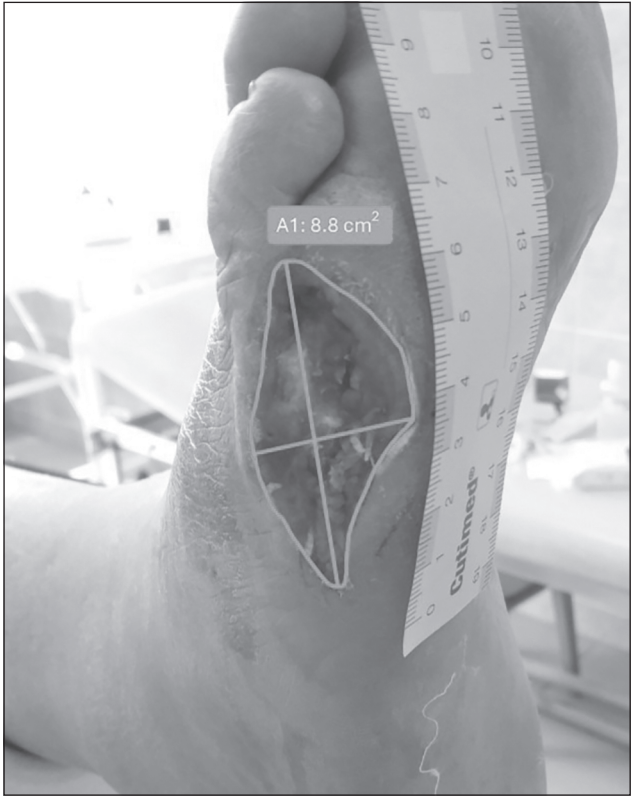


Figure 1. Measurement of the surface area of a diabetic ulcer with the ImitoMeasure
Note: A1 — wound surface area.

Measurements were taken at the beginning of the study and after 6 weeks of treatment. Neuropathic changes in participants' feet were assessed using a modified NDS (Neuropathy Disability Score) scale, which includes the ankle reflex, vibration sensitivity, pin-prick, and temperature sensation, with a maximum score of 10 points. Neuropathy severity was graded as follows: mild (scored 3–5), moderate (scored 6–8) and severe (scored 9–10) [21].

Statistical analysis was performed using the SPSS 27.0 software package (USA). All the quantitative variables were presented as mean ± standard deviation for normally distributed data, while categorical variables were expressed as percentages. The normality of quantitative data was assessed using the Shapiro-Wilk test. The Student's t-test for independent samples was applied to compare quantitative variables between the two groups. For within-group comparisons of variable dynamics, the paired t-test was used. Pearson's chi-squared (χ^2) test of independence was employed to analyze categorical variables and data distribution between the groups. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The efficacy of lower limb unloading (using custom-made insoles), plasma therapy, and physical rehabilitation as components of combined pathogenesis-based treatment was evaluated by comparing the results of the S[AD]SAD and NDS scores at baseline and 6 weeks after the start of treatment (Table 3).

At the beginning of the study, the total S[AD]SAD scale clinical severity score for diabetic foot ulcers in patients of the 1st group was 7.67 ± 2.16. The average S[AD]SAD score in the 2nd group was 7.47 ± 2.26. There was no statistically significant difference in the severity of diabetic foot ulcers between the study groups (p = 0.806). Severe neuropathy, according to the NDS scale, was present in the majority of patients in both groups at baseline. The mean NDS score in the 1st group was 8.93 ± 0.46, in the 2nd group — 9.00 ± 0.38 (p = 0.667).

In the 1st group, there was a significant improvement in all the parameters measured after six weeks of standard therapy for diabetic foot syndrome. The ulcer area decreased from 2.67 to 1.53 points, while the depth was reduced from 1.60 to 1.00 grades (p < 0.001). The signs of the local infection were completely resolved, indicating the effectiveness of the

treatment in controlling the infectious process. Diabetic arteriopathy and neuropathy also showed significant reductions, with arteriopathy decreasing from 0.93 to 0.47 (p = 0.004) and denervation declining from 1.60 to 1.00 (p = 0.003). The total S[AD]SAD score declined to 4.00 ± 1.93, and the NDS score reduced to 6.93 ± 1.16 (p < 0.001).

In the 2nd group, similar improvements were observed, but the extent of changes was more pronounced. The ulcer area significantly reduced from 2.73 to 0.87 points, and the depth decreased from 1.47 to 0.80 (p < 0.001). The assessment of wound surface area healing dynamics revealed the absence of active ulcers (0 points) in 5 patients (33.3 %). In the majority of other patients (46.7 %), the size of active ulcers significantly decreased, corresponding to a score of 1 point. There were no signs of the local infection after the treatment.

All the patients in the 2nd group showed a reduction in the severity of diabetic angiopathy and neurological symptoms. Arteriopathy demonstrated a significant improvement, with its mean score decreasing from 0.93 before treatment to 0.27 after six weeks of therapy (p < 0.001), indicating a marked reduction in vascular impairment. Denervation also showed a significant decrease, with the mean score falling from 1.53 to 0.73 (p < 0.001), reflecting an improvement in neural function and a reduction in neuropathic damage. These results suggest that the treatment applied effectively restored the vascular and neurological status of the affected limbs. The average NDS score decreased to 6.13 ± 1.36, corresponding to moderate neuropathy severity (p < 0.001). There was a reduction in neurological symptoms due to improved sensitivity to pain, temperature, and vibration and normalization of tendon reflexes. Symptoms of severe polyneuropathy were not observed in any patient 6 weeks after starting to use the new proposed treatment algorithm. The overall clinical severity score of diabetic plantar ulcers in patients of the 2nd group, assessed using the S[AD]SAD scale, was 2.67 points after six weeks of treatment. This represents a significant improvement in the clinical status by 64.3 % (p < 0.001) compared to the baseline score of 7.47 points.

When comparing the dynamics of the healing processes of the two groups, the 2nd group demonstrated significantly greater improvements in most parameters, indicating a better overall treatment effect (Table 4).

The reduction in ulcer area was significantly more pronounced in the group 2, with a 68.1 % decrease compared to 42.7 % in the group 1 (p < 0.001). This is an indication of the

Table 3. Dynamics of ulcer healing parameters in both groups over six weeks of treatment

Group	Time	Area	Depth	Sepsis	Arterio-pathy	Dener-vation	S[AD]SAD	NDS
1	Before treatment	2.67	1.60	0.87	0.93	1.60	7.67	8.93
	After 6 weeks	1.53	1.00	0.00	0.47	1.00	4.00	6.93
	p ₁	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.004	0.003	< 0.001	< 0.001
2	Before treatment	2.73	1.47	0.80	0.93	1.53	7.47	9.00
	After 6 weeks	0.87	0.80	0.00	0.27	0.73	2.67	6.13
	p ₂	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Notes: p₁ — probability of changes before and after treatment in patients of the control group 1; p₂ — probability of changes before and after treatment in patients of the study group 2. For within-group comparisons of variable dynamics, the paired t-test was used.

enhanced wound-healing response in the 2nd group. Although both groups experienced a decrease in ulcer depth, the 2nd group showed a slightly greater decrease (–45.6 %) compared to the 1st group (–37.5 %), but this difference did not reach statistical significance ($p = 0.716$). Infection control was achieved in both groups, as evidenced by the complete resolution of septic processes in all patients ($p = 0.638$).

However, improvements in the vascular and neurological parameters were more substantial in the 2nd group. The reduction in diabetic arteriopathy grades was more significant in the group 2 (–71.0 %) than in the group 1 (–49.5 %), though the difference was not statistically significant ($p = 0.285$). Similarly, the decrease in signs of denervation was more pronounced in the 2nd group (–52.3 %) compared to the 1st group (–37.5 %), but this difference was also not statistically significant ($p = 0.410$).

In particular, the group 2 showed significantly greater improvements in the key composite scores assessing the clinical severity of diabetic foot syndrome and neuropathy. The average S[AD]SAD score decreased by 64.3 % in the 2nd group, compared to a 47.8 % reduction in the 1st group ($p = 0.004$), suggesting a more pronounced improvement in the overall functional status of patients in group 2. Additionally, the NDS score, reflecting the severity of diabetic neuropathy, showed a significantly greater reduction in the 2nd group (–31.9 %) than in the 1st group (–22.4 %) ($p = 0.034$), further emphasizing the benefits of the treatment approach used in the group 2.

Overall, while both treatment strategies were effective in promoting wound healing and symptom relief, the therapeutic approach in the 2nd group led to better outcomes, particularly in ulcer area reduction, neuropathy scores, and overall clinical recovery.

Discussion

Recent studies emphasize the role of biomechanical factors in DFU management. Diabetic neuropathy affects sensory, motor, and autonomic nerves, leading to impaired sensation, muscle control, and blood flow in the feet. Sensory loss increases the risk of unnoticed injuries, while autonomic dysfunction delays healing and raises infection risk. In the case of anisomelia, excessive plantar pressure on the shorter leg while walking with the above disorders further complicates wound healing [22].

Customized foot orthoses and offloading devices may help prevent ulcers and decrease their healing time [23]. Jones et al. proved that custom-made insoles can effectively prevent ulcer incidence/recurrence in diabetic patients with or at risk of developing DFU, compared to standard offloading devices [24]. Collings et al. confirmed their benefit in redistributing pressure and supporting wound healing in patients with active diabetic foot ulcers [25]. López-Moral et al. demonstrated that combining offloading with a shoe lift to compensate for limb length discrepancies accelerates ulcer healing in diabetic patients [26]. The results of our study emphasize that equalizing the length of the limbs with insoles promotes faster healing of diabetic plantar ulcers on the shorter limb. This is explained by the even redistribution of load and the reduction of plantar pressure on the ulcerated foot.

Table 4. Comparative analysis of treatment effectiveness between the studied groups

Indicator	Group 1, %	Group 2, %	p
Area	–42.7	–68.1	< 0.001
Depth	–37.5	–45.6	0.716
Sepsis	–100.0	–100.0	0.638
Arteriopathy	–49.5	–71.0	0.285
Denervation	–37.5	–52.3	0.410
S[AD]SAD	–47.8	–64.3	0.004
NDS	–22.4	–31.9	0.034

Notes: *p* — statistical significance of differences between the studied groups. Student *t*-test was used to compare the effectiveness of treatment based on various percentage indicators between the groups.

The lack of healing factors such as platelet-derived growth factor or the absence or deficiency of vascular endothelial growth factor, which is significantly reduced in DFU patients, may be responsible for the failure to achieve diabetic ulcer closure. Thus, using autologous platelet-rich plasma in chronic wound management has gained increasing attention. The systematic review and meta-analysis of Ruiz-Muñoz et al. reported that plasma therapy significantly increases the diabetic foot ulcer healing rate compared to existing conventional treatments [27]. Deng et al. also confirm that PRP therapy facilitates the wound-healing process and is a viable and safe therapeutic alternative for people with DFU [28]. Our study further supports these findings by demonstrating that plasma therapy significantly improves wound healing in diabetic patients with LLD, suggesting that PRP may be a valuable adjunctive therapy in high-risk populations.

Physical rehabilitation is also an essential part of treating diabetic foot ulcers. Exercise could induce nerve protection or recovery by reducing oxidative stress and increasing neurotrophic factors. Regular foot activity also increases the conductivity of peripheral nerves, so peripheral nerve function improves [29]. Rehabilitation programs focusing on balance exercises, muscle strengthening, and flexibility training have been shown to enhance microcirculation, promote faster ulcer healing, and prevent wound recurrence [30].

However, with the predominance of neuropathic changes in the lower extremities and the presence of plantar trophic ulcers, physical rehabilitation excludes active gravity loads and limits most stretching systems [31, 32]. Our study included non-weight-bearing exercises, neuromuscular training, and proprioceptive stimulation, demonstrating significant improvements in neuropathy scores and overall functional recovery. Additionally, pandiculation-based exercises, which involve slow, controlled muscle contractions followed by gradual relaxation, were integrated into the rehabilitation program. These movements help reset neuromuscular control, reduce abnormal muscle tension, and improve proprioception.

Limitations of our study include the relatively small sample size and six-week follow-up period. Future research should involve larger cohorts and more extended follow-up

periods to assess long-term outcomes and recurrence rates. Additionally, investigating the cost-effectiveness of this comprehensive approach would be valuable for healthcare system implementation.

Conclusions

The results of our study demonstrate significant improvements in ulcer healing, neurological function, and enhanced overall functional recovery using a comprehensive treatment approach in diabetic foot ulcer management. The combination of lower limb offloading, plasma therapy, and physical rehabilitation with standard care, particularly in patients with leg length discrepancy-related ulcer formation, led to superior clinical outcomes compared to standard therapy alone.

References

- Kolarić V, Svirčević V, Bijuk R, Zupančič V. Chronic complications of diabetes and quality of life. *Acta Clin Croat.* 2022;61(3):520-527. doi: 10.20471/ACC.2022.61.03.18.
- McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 2023;46(1):209-211. doi: 10.2337/dci22-0043.
- Normahani P, Shalhoub J. Diabetic foot disease. *Surgery (United Kingdom).* 2022;40(1):53-61. doi: 10.1016/j.mpsur.2021.11.007.
- Lee JH, Yoon JS, Lee HW, et al. Risk factors affecting amputation in diabetic foot. *Yeungnam Univ J Med.* 2020;37(4):314-320. doi: 10.12701/yujm.2020.00129.
- Jeffcoate W, Boyko EJ, Game F, Cowled P, Senneville E, Fitridge R. Causes, prevention, and management of diabetes-related foot ulcers. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(7):472-482. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00110-4.
- Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36. doi: 10.1002/DMRR.3266.
- Azizan NA, Basaruddin KS, Salleh AF. The Effects of Leg Length Discrepancy on Stability and Kinematics-Kinetics Deviations: A Systematic Review. *Appl Bionics Biomech.* 2018;2018. doi: 10.1155/2018/5156348.
- Pereiro-Buceta H, Becerro-De-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, et al. The Effect of Simulated Leg-Length Discrepancy on the Dynamic Parameters of the Feet during Gait-Cross-Sectional Research. *Healthcare (Basel).* 2021;9(8):932. doi: 10.3390/healthcare9080932.
- Korontzi M, Kafetzakis I, Mandalidis D. Effects of Artificially Induced Leg Length Discrepancy on Treadmill-Based Walking and Running Symmetry in Healthy College Students: A Lab-Based Experimental Study. *Sensors.* 2023;23(24). doi: 10.3390/s23249695.
- Meznerics FA, Fehérvári P, Dembrovsky F, et al. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Med.* 2022;11(24):7532. doi: 10.3390/JCM11247532/S1.
- Vaidyanathan L. Growth factors in wound healing — a review. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2021;14(3):1469-1480. doi: 10.13005/BPJ/2249.
- Duzhyi ID, Nikolayenko AS, Yasnikovskiy OM. Long-term consequences of the use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with diabetic ulcers, and medical and social adaptation of such patients. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2020;8(4):339-345. doi: 10.21272/eumj.2020;8(4):339-345.
- Smith J, Rai V. Platelet-Rich Plasma in Diabetic Foot Ulcer Healing: Contemplating the Facts. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12864. doi: 10.3390/ijms252312864.
- Gomez PT, Andrews KL, Arthurs JR, Bruce AJ, Wyllies SP. Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(11):608-615. doi: 10.1097/ASW.0000000000000229.
- Gracia-Sánchez A, López-Pineda A, Lázaro-Martínez JL, et al. Consensus-based recommendations on physical activity and exercise in patients with diabetes at risk of foot ulcerations: a Delphi study. *Braz J Phys Ther.* 2023;27(2). doi: 10.1016/J.BJPT.2023.100500.
- Alissa N, Shipper AG, Zilliox L, Westlake KP. A Systematic Review of the Effect of Physical Rehabilitation on Balance in People with Diabetic Peripheral Neuropathy Who are at Risk of Falling. *Clin Interv Aging.* 2024;19:1325-1339. doi: 10.2147/CIA.S459492.
- Shah P, Inturi R, Anne D, et al. Wagner's Classification as a Tool for Treating Diabetic Foot Ulcers: Our Observations at a Suburban Teaching Hospital. *Cureus.* 2022;14(1). doi: 10.7759/cureus.21501.
- Melekhovets OK, Orlovskiy VF, Ivanova AS, Melekhovets YuV, inventors; Sumy State University, assignee. Prystrii dlia vymiriuвання dozhyny nyzhnikh kintsivok [A device for the measurement of the length of the lower limbs]. Ukrainian patent, no. 147152, 2021.
- Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021;44:111-124. doi: 10.2337/dc21-S009.
- Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1). doi: 10.1002/dmrr.3272.
- Yang Z, Chen R, Zhang Y, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;2018(7). doi: 10.1002/14651858.CD010974.pub2.
- Cao Z, Wang F, Li X, Hu J, He Y, Zhang J. Characteristics of Plantar Pressure Distribution in Diabetes with or without Diabetic Peripheral Neuropathy and Peripheral Arterial Disease. *J Healthc Eng.* 2022;2022. doi: 10.1155/2022/2437831.
- Tsaklis PV, Tentolouris N. Biomechanics of the Diabetic Foot: The Road to Foot Ulceration. Published online 2024;233-252. doi: 10.1007/978-3-031-55715-6_13.
- Jones AW, Mankanjuola A, Bray N, et al. The efficacy of custom-made offloading devices for diabetic foot ulcer prevention: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):1-20. doi: 10.1186/S13098-024-01392-Y/TABLES/6.
- Collings R, Freeman J, Latour JM, Hosking J, Paton J. Insoles to ease plantar pressure in people with diabetes and peripheral neuropathy: a feasibility randomised controlled trial with an embedded qualitative study. *Pilot Feasibility Stud.* 2023;9(1):1-13. doi: 10.1186/S40814-023-01252-Y/TABLES/2.
- López-Moral M, García-Madrid M, Molines-Barroso RJ, Sanz-Corbalán I, Tardáguila-García A, Lázaro-Martínez JL. Clinical Efficacy of a Contralateral Shoe Lift in Patients with Diabetic Foot Ulcers and Induced Limb-Length Discrepancies: A Randomized Controlled Trial. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2024. doi: 10.1089/WOUND.2024.0151.
- Ruiz-Muñoz M, Martínez-Barrios FJ, Fernández-Torres R, Lopezosa-Reca E, Marchena-Rodríguez A. Autologous platelet-rich plasma (APRP) in diabetes foot disease: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2024;38(2):108690. doi: 10.1016/J.JDIA-COMP.2024.108690.
- Deng J, Yang M, Zhang X, Zhang H. Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcer healing: a

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1). doi: 10.1186/S13018-023-03854-X.

29. Suryani M, Samekto W, Heri-Nugroho, Susanto H, Dwiantoro L. Effect of foot-ankle flexibility and resistance exercise in the secondary prevention of plantar foot diabetic ulcer. *J Diabetes Complications.* 2021;35(9):107968. doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2021.107968.

30. Itaoka S, Kudou G, Shigefuji H, et al. Effect of Early Post-operative Physical Therapy and Educational Program on Wound Recurrence in Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(2):421. doi: 10.3390/JCM14020421.

31. Pankiv V, Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023;19(6):424-427. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>.

32. Atayoglu AG, Atayoglu AT, Ozgur R, Khan H. Glycemic control and awareness of foot care in diabetic foot syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021;17(3):200-208. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232647>.

Received 07.01.2025

Revised 27.02.2025

Accepted 03.03.2025 ■

Information about authors

Anna Ivanova, PhD-student, Department of Internal and Family Medicine, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: ivaanna353@gmail.com; phone: +380 (99) 266-79-35; <https://orcid.org/0000-0001-9628-616X>

Oksana Melekhovets, PhD in Medicine, Professor, Department of Internal and Family Medicine, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: melekhovets.oksana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9031-7009>

Iurii Melekhovets, PhD in Medicine, Associate Professor, Assistant, Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: y.melekhovets@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3219-9021>

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 work was carried out within the framework of the research project "Study of comorbidities of non-communicable diseases to ensure a healthy lifestyle and promote the well-being of the population of different age groups" (state registration number 0121U114163; 01.22–11.26).

Authors' contribution. A.S. Ivanova — concept and design, literature analysis, research, writing the text of the article; O.K. Melekhovets — concept and design, analysis and processing of material, verification, review and editing; I.V. Melekhovets — research, collection and analysis of data, visualization.

Іванова А.С., Мелеховець О.К., Мелеховець Ю.В.
Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Комплексний підхід до лікування діабетичних виразок стопи у пацієнтів з анізомелією

Резюме. Актуальність. Діабетичні виразки стопи є серйозним ускладненням цукрового діабету, що часто призводить до ампутацій нижніх кінцівок. Біомеханічні фактори ризику, зокрема наявність різниці довжини нижніх кінцівок, сприяють аномальному розподілу навантаження на плантарну поверхню стопи та уповільнюють загоєння рани. Лікування діабетичних виразок є особливо проблематичним, коли воно пов'язане з анізомелією. **Мета:** оцінити ефективність комплексного підходу, що включає розвантаження нижніх кінцівок, плазмотерапію та фізичну реабілітацію, у лікуванні діабетичних виразок стопи на коротшій кінцівці. **Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 30 пацієнтів з діабетичними виразками стопи на коротшій кінцівці, які були розподілені на дві групи. Група 1 отримувала стандартну терапію, тоді як група 2 отримувала додаткове лікування з використанням індивідуально виготовлених устілок для вирівнювання довжини кінцівок, плазмотерапії та фізичної реабілітації. Для оцінки тяжкості виразки та проявів нейропатії використовували шкалу S[AD]SAD та Neuropathy Disability Score (NDS) на початку та через 6 тижнів лікування.

Результати. Незважаючи на ефективність обох стратегій лікування в процесі загоєння виразок, група 2 демонструвала значно кращі результати. Площа виразки зменшилася на 68,1 % у групі 2 порівняно з 42,7 % у 1-й ($p < 0,001$). Середній показник за шкалою S[AD]SAD знизився на 64,3 % у групі 2, тоді як у 1-й — на 47,8 % ($p = 0,004$), що свідчить про більш виражене поліпшення загального функціонального стану пацієнтів групи 2. Крім того, показник NDS, який відображає ступінь тяжкості діабетичної нейропатії, продемонстрував вірогідно більше зниження у групі 2 ($-31,9\%$) порівняно з 1-ю ($-22,4\%$) ($p = 0,034$). **Висновки.** Включення ортопедичної корекції довжини нижніх кінцівок, плазмотерапії та реабілітації в стандартне лікування діабетичних виразок стопи суттєво поліпшує процес загоєння ран, нейропатичні показники та загальний функціональний стан пацієнтів. Цей підхід особливо ефективний у хворих із виразками, пов'язаними з наявністю різниці в довжині ніг, і може значно зменшити ризик ускладнень та рецидивів у таких пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетичні виразки стопи; різниця довжини ніг; плазмотерапія; фізична реабілітація

Саєнко Я.А.^{1,2}, Маньковський Б.М.¹
¹ ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

² ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Частота виявлення та чинники підвищених рівнів діабет-асоційованих автоантитіл у крові пацієнтів з клінічним перебігом цукрового діабету 2-го типу

Резюме. Актуальність. У частини пацієнтів із клінічним перебігом цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) виявляють ознаки автоімунного процесу, зокрема підвищений рівень автоантитіл до глутаматдекарбоксилази (GADA), що свідчить про автоімунний компонент захворювання. Пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мають особливий метаболічний фенотип, менш виражену інсулінорезистентність, але більш швидке виснаження β -клітин, що зумовлює необхідність ранньої інсулінотерапії. Водночас існують дані про певні спільні фактори ризику між латентним автоімунним діабетом та класичним ЦД2. Однак в Україні дослідження щодо поширеності GADA серед пацієнтів із ЦД2 майже відсутні, що обмежує можливості персоналізованого підходу до їх діагностики та лікування. **Мета роботи:** оцінка частоти виявлення підвищених рівнів автоантитіл GADA у хворих із клінічним перебігом ЦД2, а також визначення їхнього зв'язку з клінічними, метаболічними та соціальними характеристиками пацієнтів. **Матеріали та методи.** У дослідження нами включено 48 пацієнтів із клінічним перебігом цукрового діабету 2-го типу, серед яких було 30 (62,5 %) чоловіків та 18 (37,5 %) жінок. Ми застосували комплексний підхід до оцінки клінічних, біохімічних та антропометричних показників у пацієнтів із клінічним перебігом ЦД2, щоб всебічно охарактеризувати метаболічний профіль та особливості фенотипу досліджуваних нами пацієнтів. **Результати.** Пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мали вірогідно пізніший вік дебюту захворювання та вірогідно меншу тривалість діабету порівняно з класичним ЦД2, що свідчить про унікальні характеристики кожного типу. Пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мали вірогідно нижчий індекс маси тіла та обвід талії, що вказує на меншу схильність до ожиріння та метаболічних порушень порівняно з хворими на класичний ЦД2. Вищий рівень АСТ та АЛТ у пацієнтів з класичним ЦД2 порівняно з автоімунним діабетом вказує на необхідність діагностики метаболічно асоційованої хвороби печінки. У пацієнтів з GADA-позитивним ЦД2 спостерігалася вірогідно нижча секреція інсуліну (рівень С-пептиду був нижчий). Вірогідно вищий рівень альбумінурії у групі хворих з GADA-позитивним ЦД2 може свідчити про більшу схильність до розвитку ниркових ускладнень. Пацієнти з автоімунним діабетом оцінили своє здоров'я значно краще, ніж хворі на класичний ЦД2, що може бути пов'язано з повільнішим прогресуванням захворювання та менш вираженими кардіометаболічними порушеннями. **Висновки.** Наше дослідження демонструє чіткі відмінності в клінічному перебігу між GADA-негативним та GADA-позитивним ЦД2. Визначення рівня автоантитіл до GADA у пацієнтів із клінічним перебігом ЦД2 є важливим для своєчасної діагностики автоімунного діабету, стратифікації ризику, персоналізації лікування та прогнозу перебігу захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; латентний автоімунний діабет дорослих; діабет-асоційовані автоантитіла; фенотип

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) традиційно вважається метаболічним захворюванням, в основі патогенезу якого лежить інсулінорезистентність та порушення функції β -клітин підшлункової залози, що проявляється відносною недостатністю інсуліну. Проте в частини пацієнтів із клінічним перебігом ЦД2 виявляють ознаки автоімунного процесу, зокрема наявність підвищеного титру автоантитіл до глутаматдекарбоксилази (GADA), що вказує на наявність автоімунного компонента захворювання. Згідно з сучасними даними частота виявлення автоантитіл GADA серед пацієнтів із ЦД2 перебуває в межах від 5 до 15 % залежно від популяції та критеріїв діагностики [1].

Виявлення позитивного титру автоантитіл GADA (AT GADA) у пацієнтів з клінічним перебігом ЦД2 асоціюється з більш швидким виснаженням β -клітин підшлункової залози, що призводить до необхідності інсулінотерапії в середньому на 3–5 років раніше, ніж у GADA-негативних пацієнтів [2]. Цей стан діагностується як латентний автоімунний діабет у дорослих (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA) [3]. Іноді у пацієнтів з клінічним перебігом ЦД2 ми можемо спостерігати розвиток гіпоглікемічних станів при застосуванні пероральних цукрознижувальних препаратів, що може бути зумовлений підвищенням рівня AT GADA у таких пацієнтів та нижчою резистентністю до інсуліну [4]. Латентний автоімунний діабет та термін LADA був запропонований T. Tuomi, L. Groop, P. Zimmet et al. у 1993 році для опису когорти пацієнтів з повільно прогресуючою формою автоімунного діабету, відповідно до результатів клінічних спостережень, метою яких було відрізнити LADA-діабет від класичного цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), за якого інсулінотерапія потрібна на момент встановлення діагнозу, і від ЦД2, за якого інсулін може бути потрібен принаймні через декілька років після встановлення діагнозу [5].

Наукові дослідження показали, що пацієнти з ЦД2 і позитивним титром антитіл GADA мають особливий імуногенетичний профіль, включаючи варіації HLA-генів, характерні для ЦД1. Це свідчить про існування континууму між автоімунним та класичним метаболічним діабетом, що потребує перегляду сучасних підходів до діагностики та лікування таких пацієнтів. З імунологічної точки зору LADA-діабет подібний до ЦД1, оскільки автоантитіла до бета-клітин острівців Лангерганса присутні, хоча в менших титрах, а імунологічне пошкодження прогресує набагато повільніше, ніж у класичному ЦД1. Латентний автоімунний діабет визначається певними генетичними факторами. Як і в ЦД1, ризик розвитку LADA-діабету найвищий у носіїв певних гаплотипів HLA. Гени HLA кодують головні гістосумісні антигени, які мають важливі імунорегуляторні функції, тому не дивно, що LADA-діабет спричинений порушенням в імунній системі. Серед генетичних локусів, притаманних ЦД1 і пов'язаних з LADA-діабетом, виділяють головний комплекс гістосумісності MHC, RPN22, SH2B3 та INS [6]. Тригерами до автоімунної відповіді можуть виступати віруси Коксаки, ентеновіруси, цитомегаловірус, вірус краснухи, грипу В,

вірус епідемічного паротиту, а нещодавно SARS-CoV-2 (COVID-19) [7]. Раніше нами був описаний клінічний випадок вперше виявленого латентного автоімунного діабету, ускладненого міокардитом після перенесеного COVID-19 [8].

Існують дані, що латентний автоімунний діабет може мати кілька спільних факторів ризику з ЦД2, включаючи надмірну вагу, малорухливий спосіб життя, вживання алкоголю та куріння. Ці чинники відомі своїм впливом на інсулінорезистентність, а отже, крім інсулінодефіциту, спричиненого автоімунним пошкодженням β -клітин, інсулінорезистентність може відігравати важливу роль у патогенезі даного типу діабету. До того ж це означає, що маніфестація автоімунного діабету, як і ЦД2, до певної міри може бути уповільнена за допомогою модифікації способу життя, такої як зменшення ваги, збільшення фізичної активності та відмова від шкідливих звичок [9].

Пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мають особливий метаболічний фенотип. Крім того, вони можуть мати підвищений ризик розвитку інших автоімунних захворювань. Враховуючи потенційний вплив на тактику лікування, Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) та Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендують проводити тестування на автоантитіла до GADA у пацієнтів з некласичним перебігом ЦД2. До таких пацієнтів належать молоді особи з низьким ІМТ, пацієнти з швидким прогресуванням діабету до потреби в інсуліні та особи з сімейним анамнезом автоімунних захворювань [3].

Проте у нашій країні дані щодо виявлення підвищених рівнів діабет-асоційованих автоантитіл у крові пацієнтів з клінічним перебігом ЦД2 майже відсутні.

З огляду на клінічну значущість цього питання **метою** нашого дослідження є оцінка частоти виявлення підвищених рівнів автоантитіл GADA у хворих із клінічним перебігом ЦД2, а також визначення їхнього зв'язку з клінічними, метаболічними та соціальними характеристиками пацієнтів.

Матеріали та методи

Дослідження виконано відповідно до вимог дотримання етичних норм та принципів Гельсінської декларації. Усім учасникам до початку дослідження було надано детальну письмову інформацію про дослідження. Програму обстеження, інформацію для пацієнта та форму інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні розглянуто та затверджено етичною комісією. Кожна людина, включена в дослідження, добровільно підписала форму згоди щодо участі у дослідженні.

У дослідження включено 48 пацієнтів із клінічним перебігом цукрового діабету 2-го типу, серед яких було 30 (62,5 %) чоловіків та 18 (37,5 %) жінок. Усім хворим проводили забір венозної крові натще після восьмигодинного голодування. В сироватці крові визначали рівень загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької (ХС-ЛПНШ), високої щільності (ХС-ЛПВШ), креатиніну, аспартат-амінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ). Концентрацію глюкози у плазмі крові визначали

глюкозооксидазним методом на біохімічному аналізаторі. Глікований гемоглобін (HbA1c) та С-пептид визначали імунохімічним методом за допомогою автоматизованого аналізатора. Для кількісного визначення АТ до GAD65 застосовували «сендвіч»-метод імунохемілюмінесцентного аналізу. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою CKD-EPI відповідно до рекомендацій KDIGO. Усім хворим визначали альбумінурію в ранковій порції сечі імунотурбідиметричним методом. При ШКФ нижче за 60 мл/хв/1,73 м² та/або наявності альбумінурії встановлювали діагноз хронічної хвороби нирок (ХХН).

Усі кількісні показники наведені у вигляді Me — Median, LQ — Lower Quartile, UQ — Upper Quartile. Категоріальні змінні представлені у відсотках. Для аналізу отриманих даних використані методи варіаційної статистики за допомогою програми MedCalc® Statistical Software version 19.7.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend,

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з клінічним перебігом ЦД2 (n = 48)

Показники	Me (LQ–UQ)
Вік, років	63,1 (55,2–70,8)
Вік дебюту ЦД2, років	54,0 (48,0–64,0)
Тривалість ЦД2, років	6,9 (3,7–11,9)
САТ, мм рт.ст.	135,0 (125,0–150,0)
ДАТ, мм рт.ст.	80,0 (80,0–90,0)
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,8 (6,4–10,8)
Глікований гемоглобін, %	7,6 (6,3–8,8)
С-пептид, нг/мл	3,7 (2,8–4,6)
Креатинін, мкмоль/л	94,8 (82,8–108,5)
ШКФ, мл/хв	72,0 (54,0–80,0)
Альбумінурія, мг/г	4,3 (3,2–15,7)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,3 (4,0–6,0)
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 (0,99–1,3)
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,4 (2,4–3,9)
Тригліцериди, ммоль/л	1,7 (1,4–2,5)
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	25,4 (18,1–47,7)
Аланінамінотрансфераза, Од/л	30,7 (19,1–46,9)

Примітки: Me — Median; LQ — Lower Quartile; UQ — Upper Quartile.

Таблиця 2. Антропометричні показники обстежених людей з ЦД2 (n = 48)

Показники	Me (LQ–UQ)
Вага, кг	91,5 (82,0–104,0)
Зріст, см	169,5 (165,0–176,5)
Обвід талії, см	108,5 (100,0–116,0)
Обвід стегон, см	105,0 (100,5–114,0)
ІМТ, кг/м ²	32,7 (27,7–35,4)

Примітки: Me — Median; LQ — Lower Quartile; UQ — Upper Quartile.

Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) (Trial-version). Враховуючи ненормальний характер розподілу даних вибірки, порівняння груп здійснювали з використанням Mann-Whitney U-test. Для порівняння категоріальних змінних між групами використано критерій Пірсона χ^2 . Відмінності середніх величин вважалися значущими при $p < 0,05$.

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів із клінічним перебігом ЦД2 наведена у табл. 1.

Усім пацієнтам було проведено антропометричні вимірювання. Масу тіла та зріст визначали за допомогою повірених електронних ваг та портативного стадіометра відповідно. Обвід талії (ОТ) та стегон (ОС) вимірювали у положенні стоячи; систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск — у положенні сидячи. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як відношення маси тіла в кілограмах до квадрату зросту в метрах. Детальна антропометрична характеристика досліджуваних осіб наведена у табл. 2.

Розрахований ІМТ в обстежених нами пацієнтів відповідав критеріям ожиріння І ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м²). Також були виявлені ознаки абдомінального ожиріння: середній обвід талії становив 108,5 см, що асоціюється з високим ризиком передчасної смерті та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Такий фенотип є менш типовим для пацієнтів із LADA-діабетом [10].

Інформація про цукровий діабет, обтяжену спадковість з приводу діабету, голодування батьків під час голодоморів 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 років, діабетичну ретинопатію, гіпертонічну хворобу, перенесений інфаркт міокарда, черезшкірне коронарне втручання, інсульт була отримана з медичних висновків та виписок з історій хвороби пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Діагностику діабетичної периферичної нейропатії (ДПН) проводили відповідно до сучасних клінічних рекомендацій з використанням стандартизованих методик, спрямованих на оцінку чутливості, функціонального стану периферичних нервів та клінічної симптоматики. Для діагностики ішемічної хвороби серця у пацієнтів, у яких раніше цей діагноз не був встановлений, використовувався навантажувальний ЕКГ-тест (третміл-тест) згідно з протоколом Bruce. Діагноз серцевої недостатності ставився на основі клініко-інструментальних методів, відповідно до рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, затверджених у 2024 році.

Таким чином, у дослідженні ми застосували комплексний підхід до оцінки клінічних, біохімічних та антропометричних показників у пацієнтів із клінічним перебігом ЦД2, що дозволяє всебічно охарактеризувати їхній метаболічний профіль та особливості фенотипу.

Результати

Ми проаналізували частоту ускладнень, супутніх станів, сімейного анамнезу та факторів способу життя в обох групах досліджуваних нами пацієнтів з клінічним перебігом ЦД2. Аналіз отриманих даних свідчить про

високу частоту серцево-судинних ускладнень та коморбідних станів серед обстежених нами хворих. Результати відображені в табл. 3.

Ми встановили, що значна частка пацієнтів має сімейний анамнез ЦД2, що підтверджує роль генетичної схильності у розвитку захворювання. Слід звернути увагу на осіб, чиї батьки або рідні брати й сестри зазнали впливу голоду під час голодоморів 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 років, що підтверджує епігенетичний вплив та може бути фактором ризику метаболічних порушень у їхніх нащадків. Серед коморбідних станів найпоширенішими виявилися гіпертонічна хвороба, серцева недостатність та ішемічна хвороба серця, що вказує на високу кардіометаболічну обтяженість даної популяції. Також значна частка пацієнтів мала діабетичні ускладнення, зокрема діабетичну ретинопатію, нейропатію та хронічну хворобу нирок, що підкреслює важливість ретельного моніторингу та своєчасного лікування. Фактори способу життя, такі як паління та вживання алкоголю, можуть відігравати роль у прогресуванні захворювання та підвищенні серцево-судинного ризику. Дотримання дієти було зафіксовано лише у 38 % пацієнтів, що може свідчити про недостатній рівень контролю за модифікацією способу життя. Отримані дані підкреслюють необхідність комплексного підходу до ведення пацієнтів із ЦД2 з урахуванням множинних коморбідних станів та впливу факторів способу життя.

Для проведення аналізу частоти виявлення підвищених рівнів автоантитіл до GADA у пацієнтів з клінічним перебігом ЦД2, а також визначення їхнього зв'язку з клінічними та метаболічними характеристиками досліджувані пацієнти були розподілені на дві клінічні групи залежно від наявності позитивного чи негативного титру антитіл до GADA. Відповідно до тест-системи методу визначення GAD65 показники, що перебувають у межах 1–17 МО/мл, вважаються нормальними, тоді як рівень антитіл, що перевищує 17 МО/мл, визначається як підвищений, або ж позитивний.

Клінічна група 1 включала 42 пацієнти з нормальним рівнем автоантитіл. Вони були класифіковані як GADA-негативні хворі з ЦД2. Клінічна група 2 складалася з 6 пацієнтів з підвищеним рівнем АТ до GADA, які були класифіковані як GADA-позитивні пацієнти з ЦД2. У дослідженні визначено, що частота випадків ЦД2 з позитивним титром АТ до GADA становить 12,5 %, тоді як частота GADA-негативних пацієнтів становить 87,5 %.

Для нас важливо розуміти клінічні та метаболічні характеристики фенотипу пацієнтів та їх відмінності, а також визначити особливості клінічного перебігу ЦД2 з нормальним та підвищеним рівнем автоантитіл до GADA.

З метою детального порівняння між двома групами пацієнтів (з нормальним та підвищеним рівнем автоантитіл до GADA) ми провели порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників, що дозволяє оцінити специфічні характеристики кожної групи пацієнтів. Це включає в себе різні аспекти, такі як вік, тривалість захворювання, метаболічні показники, рівень глікованого гемоглобіну, маркери функції нирок, рівень ліпі-

Таблиця 3. Частота ускладнень, обтяженого сімейного анамнезу та факторів способу життя серед обстежених пацієнтів з ЦД2, % (n = 48)

Показник	Відсоток
Батько хворів на ЦД2	9
Мати хворіла на ЦД2	17
Сибси хворіли на діабет	8
Голодування матері в 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 роках	38
Голодування батька в 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 роках	36
Голодування братів та сестер у 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 роках	13
Ішемічна хвороба серця	42
Гіпертонічна хвороба	92
Інфаркт міокарда	25
Інсульт	2
Серцева недостатність	83
Хронічна хвороба нирок	34
Діабетична нейропатія	65
Діабетична ретинопатія	33
Дотримання дієти	38
Паління	15
Вживання алкоголю	15

Примітка: наведено відсоток пацієнтів, які мають вказану ознаку (показник).

дів, а також автоімунні та інші біохімічні маркери. Порівняння клініко-лабораторних показників дозволяє визначити потенційні фактори, пов'язані з розвитком GADA-позитивного діабету, та їх вплив на прогресування захворювання в пацієнтів з підвищеним рівнем АТ до GADA. Порівняльна характеристика наведена в табл. 4.

Як бачимо з табл. 4, результати показали статистично значущі відмінності у низці параметрів, що свідчить про наявність відмінностей перебігу захворювання в досліджуваних нами групах хворих з діабетом.

Вік дебюту діабету у пацієнтів з позитивним титром АТ до GADA був вірогідно вищим, ніж у хворих на класичний ЦД2. Це свідчить про більш пізній початок захворювання при автоімунному діабеті дорослих. Тривалість захворювання була вірогідно меншою у цих же пацієнтів порівняно з хворими із класичним ЦД2. GADA-позитивні пацієнти із ЦД2 мали менший індекс маси тіла і не мали ожиріння, на відміну від GADA-негативних пацієнтів з ЦД2, які мали перший ступінь ожиріння. Обвід талії був вірогідно меншим у хворих з підвищеним рівнем АТ до GADA. Це може свідчити про фенотипові відмінності в типах ожиріння між цими групами, коли пацієнти з класичним ЦД2 мають більшу схильність до абдомінального ожиріння.

Таблиця 4. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних показників у пацієнтів із нормальним та підвищеним рівнем АТ до GADA

Показник	GADA-позитивний ЦД2, n = 42 Me (LQ–UQ)	GADA-негативний ЦД2, n = 6 Me (LQ–UQ)	Z	p
Вік хворих, років	61,73 (55,16–70,42)	64,82 (61,99–78,28)	–0,79	0,427
Вік дебюту діабету, років	54,0 (45,0–61,0)	62,5 (60,0–70,0)	–2,23	0,026
Тривалість діабету, років	7,37 (3,48–12,39)	2,0 (1,90–2,73)	3,23	0,001
Зріст, см	169,5 (165,0–176,0)	171,0 (165,0–180,0)	–0,26	0,791
Вага, кг	96,5 (83,0–107,0)	86,0 (65,0–92,0)	1,51	0,131
ІМТ, кг/м ²	34,14 (28,09–36,36)	28,21 (26,85–30,56)	2,23	0,026
Обвід талії, см	109,0 (101,0–116,0)	97,5 (94,0–102,0)	2,77	0,006
Обвід стегон, см	106,0 (102,0–114,0)	101,5 (100,0–117,0)	0,72	0,473
САТ, мм рт.ст.	135,0 (125,0–150,0)	128,0 (117,0–150,0)	0,50	0,618
ДАТ, мм рт.ст.	80,0 (80,0–90,0)	83,5 (77,0–89,0)	–0,16	0,876
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,85 (6,60–11,20)	6,4 (6,00–10,00)	1,00	0,317
Глікований гемоглобін, %	7,3 (6,3–8,8)	8,4 (5,7–8,5)	0,50	0,618
Креатинін в плазмі крові, мкмоль/л	94,8 (83,4–108,5)	93,5 (77,4–108,4)	0,24	0,811
ШКФ, мл/хв	73,0 (54,0–80,0)	67,5 (58,00–77,00)	0,45	0,655
Альбумінурія, мг/д	4,0 (2,95–11,20)	56,8 (7,3–385,6)	–2,05	0,040
Загальний холестерин, ммоль/л	5,3 (4,10–6,00)	5,45 (3,80–7,00)	–0,22	0,824
ЛПВЩ, ммоль/л	1,14 (1,00–1,33)	1,2 (0,99–1,33)	–0,39	0,700
ЛПНЩ, ммоль/л	3,36 (2,43–3,81)	3,53 (2,12–4,47)	–0,20	0,843
Тригліцериди, ммоль/л	1,73 (1,36–2,59)	1,49 (1,10–2,02)	0,63	0,527
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	27,3 (19,9–49,7)	19,4 (10,6–24,1)	2,05	0,041
Аланінамінотрансфераза, Од/л	33,65 (23,40–46,90)	17,4 (12,4–22,1)	2,52	0,012
С-пептид, нг/мл	3,97 (2,82–5,07)	2,01 (0,89–3,12)	2,44	0,015
Ваше здоров'я: оцінка за шкалою від 0 до 100, бали	64,0 (50,0–75,0)	75,0 (70,0–80,0)	–1,98	0,047

Примітки: Me — Median; LQ — Lower Quartile; UQ — Upper Quartile; порівняння груп здійснювали з використанням Mann-Whitney U-test.

Рівень глікованого гемоглобіну був подібний у обох досліджуваних нами групах хворих, що свідчить про схожий рівень довгострокового контролю глікемії. Однак ми виявили, що пацієнти з автоімунним компонентом захворювання (GADA-позитивні) мали вірогідно вищий рівень альбумінурії, що є важливим показником розвитку діабетичної нефропатії, порівняно з класичним ЦД. Це може свідчити про більшу схильність GADA-позитивних пацієнтів до розвитку ниркових ускладнень. Проте рівень креатиніну та показник ШКФ вірогідно не відрізнялись у досліджуваних нами групах хворих. Рівень С-пептиду, який відображає інсулінову секрецію, був вірогідно нижчим у GADA-позитивних пацієнтів з ЦД2, що свідчить про знижену здатність до інсулінової секреції порівняно з групою GADA-негативних пацієнтів із ЦД2.

У дослідженні ми виявили статистично значущі відмінності у рівнях печінкових ферментів АСТ та АЛТ між хворими на класичний ЦД2 та пацієнтами з GADA-позитивним діабетом. Рівні АСТ та АЛТ у пацієнтів з ЦД2 були вірогідно вищими, ніж у GADA-позитивних хворих з ЦД2.

Наші пацієнти з класичним ЦД2 мали ожиріння І ступеня (ІМТ 34,14 кг/м²) та абдомінальне ожиріння, їхній обвід талії становив 109 см, що пов'язано з метаболічно асоційованою хворобою печінки (МАСХП). Ожиріння та інсулінорезистентність сприяють жировій інфільтрації печінки, що часто супроводжується підвищенням рівня трансаміназ через жирову дистрофію гепатоцитів. У пацієнтів з GADA-позитивним діабетом без ожиріння, які мають вірогідно менший обвід талії, ймовірність МАСХП є меншою, що й може пояснювати нижчі рівні АСТ та АЛТ, оскільки їхній гепатоцелюлярний апарат залишається функціонально активнішим. Також пацієнти з ЦД2 мають інсулінорезистентність, що сприяє накопиченню жиру в печінці та прискореному руйнуванню гепатоцитів. Хоча отримані нами дані потребують подальшого вивчення, у пацієнтів із класичним ЦД2 необхідно приділяти увагу діагностиці МАСХП [11].

Отже, отримані нами результати вказують на те, що пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мають пізніший дебют захворювання, нижчий ІМТ та обвід талії, але водночас вищий рівень альбумінурії та відмінності в пе-

чінкових ферментах, що може вказувати на особливості патогенезу цього фенотипу ЦД2.

Ми також виявили цікавий факт у дослідженні, провівши опитування серед пацієнтів із GADA-негативним ЦД2 та GADA-позитивним ЦД2 для оцінки їхнього самопочуття. За шкалою від 0 до 100 пацієнти з GADA-позитивним діабетом оцінили своє здоров'я у 75,0 (70,0–80,0) бала, тоді як пацієнти з класичним ЦД2 — у 64,0 (50,0–75,0) бала. Різниця між групами становила –1,98 бала та була статистично значущою ($p \leq 0,05$). Отримані результати можуть свідчити про те, що пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мають кращий загальний стан здоров'я, ніж хворі з класичним ЦД2. Це може бути пов'язано з тим, що автоімунний діабет має повільніший розвиток, збережену функцію бета-клітин на ранніх етапах та менш виражені метаболічні порушення порівняно з GADA-негативним ЦД2. Проте пацієнти з класичним ЦД2 часто мають супутні кардіометаболічні захворювання, що може негативно впливати на їхнє самопочуття.

У табл. 5 ми навели порівняння соціально-демографічних характеристик, сімейного анамнезу та частоти ускладнень у пацієнтів з класичним GADA-негативним ЦД2 та GADA-позитивним ЦД2.

Обговорення

Результати нашого дослідження демонструють відмінності у профілях пацієнтів між класичним перебігом діабету 2-го типу та діабетом з автоімунним компонентом, що дозволяє виокремити фактори ризику розвитку різних форм діабету та їхніх ускладнень.

Серед досліджуваних нами пацієнтів більшість із GADA-позитивним діабетом проживає у містах, що може свідчити про більший рівень урбанізації в цій групі порівняно з пацієнтами із класичним ЦД2. Сімейний анамнез діабету частіше спостерігався у пацієнтів із GADA-негативним ЦД2, що може вказувати на більш значний генетичний вплив у розвитку цього типу діабету порівняно з GADA-позитивним діабетом. Водночас вплив голоду 1932–1933, 1941–1945 та 1946–1947 років виявився подібним в обох групах, що не дозволяє дійти однозначних висновків про його вирішальну роль у розвитку конкретного типу діабету.

Гіпертонічна хвороба мала значну поширеність серед обох груп, що підтверджує її значний внесок у патогенез діабету. За нашими даними, ІХС частіше зустрічалася у пацієнтів із GADA-позитивним діабетом, хоча статистичної значущості ця різниця не досягла.

Таблиця 5. Порівняння соціально-демографічних характеристик, сімейного анамнезу та частоти ускладнень у пацієнтів із GADA-негативним ЦД2 та GADA-позитивним ЦД2, %

Показник	GADA-негативний ЦД2 (n = 42)	GADA-позитивний ЦД2 (n = 6)	Критерій Пірсона (χ^2)
Проживання в місті	71	83	0,02
Батько хворів на ЦД2	10	0	0,00
Мати хворіла на ЦД2	18	17	0,28
Сибси хворіли на ЦД2	10	0	0,00
Голодування матері в 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 роках	38	40	0,14
Голодування батька в 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 роках	35	40	0,08
Голодування братів/сестер у 1932–1933, 1941–1945 і/або 1946–1947 роках	14	0	0,11
Паління	12	33	0,60
Вживання алкоголю	52	67	0,05
Гіпертонічна хвороба	93	83	0,00
Ішемічна хвороба серця	40	50	0,00
Серцева недостатність	83	83	0,31
Інфаркт міокарда	26	17	0,00
Черезшкірне коронарне втручання	94	67	0,21
Інсульт	2	0	1,31
Діабетична ретинопатія	50	0	0,05
Непроліферативна діабетична ретинопатія	33	0	0,00
Проліферативна ретинопатія	0	0	0,00
Хронічна хвороба нирок	32	50	0,18
Дотримання дієти	40	17	0,46
Статини	52	67	0,05
Інсулінотерапія	67	50	0,14
Метформін	55	50	0,05
Препарати сульфонілсечовини	5	0	0,30

Серцева недостатність була однаково поширена в обох групах, що вказує на подібний рівень серцевої дисфункції незалежно від типу діабету. Інфаркт міокарда частіше зустрічався у пацієнтів із класичним ЦД2. Черезшкірні коронарні втручання також частіше виконувалися у цій групі, ймовірно, через вищу поширеність атеросклеротичних уражень.

Інсульт спостерігався лише у 2 % пацієнтів із класичним ЦД2, тоді як у групі GADA-негативних пацієнтів таких випадків не було зафіксовано. Діабетична ретинопатія, зокрема її непроліферативна форма, була виявлена лише у пацієнтів із класичним ЦД2, тоді як у групі GADA-позитивних хворих дане ускладнення не спостерігалось. Це може свідчити про відмінності в механізмах розвитку ускладнень між двома типами діабету. Проліферативна форма ретинопатії не була виявлена в жодній із груп. Хронічна хвороба нирок частіше зустрічалася серед пацієнтів із GADA-позитивним ЦД2, хоча статистично значущих відмінностей нами виявлено не було.

Дотримання дієти частіше спостерігалось серед пацієнтів із ЦД2, тоді як у групі GADA-позитивних пацієнтів цей показник становив лише 17 %, що може вказувати на нижчий рівень усвідомленості ризиків у цих пацієнтів. Прийом статинів був більш поширеним серед пацієнтів із автоімунним діабетом, що може пояснюватися підвищеною увагою до серцево-судинного ризику в цій групі.

Інсулінотерапія частіше застосовувалася у пацієнтів із класичним ЦД2, що може бути зумовлено більшою потребою в екзогенному інсуліні у цій групі для досягнення глікемічного контролю. Метформін застосовувався з подібною частотою в обох досліджуваних нами групах. Препарати сульфонілсечовини використовували лише 5 % пацієнтів із класичним ЦД2 і жоден пацієнт із GADA-позитивних пацієнтів, що відповідає сучасним рекомендаціям лікування діабету [12–15].

Отримані нами результати підкреслюють важливість визначення автоантитіл до GADA для індивідуалізації підходів до лікування пацієнтів з різними особливостями фенотипу з огляду на досить високу ймовірність автоімунного компонента захворювання, а також різні фактори ризику та супутні ускладнення. Однак потрібні подальші дослідження, збільшення кількості пацієнтів для довгострокових спостережень та розширення даних.

Висновки

Дослідження демонструє чіткі відмінності в клінічному перебігу між GADA-негативним та GADA-позитивним ЦД2. Пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мали вірогідно пізніший вік дебюту захворювання та вірогідно меншу тривалість діабету порівняно з класичним ЦД2, що свідчить про унікальні характеристики кожного типу.

Пацієнти з GADA-позитивним ЦД2 мали вірогідно нижчий індекс маси тіла та обвід талії, що вказує на меншу схильність до ожиріння та метаболічних порушень порівняно з хворими на класичний ЦД2.

Вищий рівень АСТ та АЛТ у пацієнтів з класичним ЦД2 порівняно з автоімунним діабетом вказує на необхідність діагностики метаболічно асоційованої хвороби печінки.

У пацієнтів з GADA-позитивним ЦД2 спостерігалася вірогідно нижча секреція інсуліну (рівень С-пептиду був нижчий). Вірогідно вищий рівень альбумінурії у групі хворих з GADA-позитивним ЦД2 може свідчити про більшу схильність до розвитку ниркових ускладнень. Пацієнти з автоімунним діабетом оцінили своє здоров'я значно краще, ніж хворі на класичний ЦД2, що може бути пов'язано з повільнішим прогресуванням захворювання та менш вираженими кардіометаболічними порушеннями.

Визначення рівня автоантитіл до GADA у пацієнтів із клінічним перебігом ЦД2 є важливим для своєчасної діагностики автоімунного діабету, стратифікації ризику, персоналізації лікування та прогнозу перебігу захворювання.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Внесок авторів. Саєнко Я.А. — збір матеріалу, аналіз та інтерпретація даних, написання рукопису; Маньковський Б.М. — ідея дослідження, редагування рукопису.

Список літератури

1. Pilla SJ, Knowler WC, Balasubramanyam A, Hampe CS, Pietropaolo S, Anderson AM, et al. Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies (GADA) in Type 2 Diabetes Predict Glycemic Control over 16 Years. *Diabetes*. 2023;72(1):1387-P. doi: 10.2337/db23-1387-P.
2. Wada E, Onoue T, Kinoshita T, Hayase A, Handa T, Ito M, et al. Adult-onset autoimmune diabetes identified by glutamic acid decarboxylase autoantibodies: a retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2021;64:2183-2192. doi: 10.1007/s00125-021-05516-1.
3. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsen O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48:2206-2212. doi: 10.1007/s00125-005-1949-8.
4. Fan B, Lim CKP, Poon EWM, Lau ESH, Wu H, Yang A, et al. Differential associations of GAD antibodies (GADA) and C-peptide with insulin initiation, glycemic responses, and severe hypoglycemia in patients diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(6):1282-1291. doi: 10.2337/dc22-2301.
5. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42:359-362. doi: 10.2337/diab.42.3.359.
6. Andersen MK. New insights into the genetics of latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep*. 2020 Jul 28;20(9):43. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01330-y>.
7. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults:

A Consensus Statement from an International Expert Panel. Diabetes. 2020;69(10):2037–2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.

8. Sayenko YaA, Marushko YeYu, Kuzmenko SO, Rebrova YaYe, Epishina DD, Mankovsky BM. LADA-diabetes complicated by COVID-associated myocarditis detected for the first time (clinical case). *Diabetes, obesity, metabolic syndrome.* 2023;4(2):23–31. doi: 10.57105-2415-7252-2023-4-02.

9. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 21;13:917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169. PMID: 35937817; PMCID: PMC9350734.

10. Pashkovska N, Tsaryk I. Latent autoimmune diabetes in adults: current data (review of literature and own data). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(3):163–172. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1384>.

11. Tkach S, Pankiv V, Krushinska Z. Features of type 2 diabetes combined with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease under conditions of chronic stress. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(1):18–24. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1353>.

12. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1243–1251. doi: 10.2337/dc20-2834. Epub 2021 May 20. PMID: 34016607; PMCID: PMC8247509.

13. Ravikumar V, Ahmed A, Anjankar A. A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus.* 2023 Oct 29;15(10):e47915. doi: 10.7759/cureus.47915. PMID: 38034250; PMCID: PMC10683931.

14. Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome — A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 28;13:913373. doi: 10.3389/fendo.2022.913373. PMID: 35837301; PMCID: PMC9273866.

15. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Jun;33(2):147–159. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147. PMID: 29947172; PMCID: PMC6021307.

Отримано/Received 14.01.2025

Рецензовано/Revised 20.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.03.2025 ■

Information about authors

Yanina Saienko, PhD, Leading Research Fellow, Head of the Department of the Study of Age-Associated Cardiometabolic Diseases, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ig@geront.kiev.ua; Endocrinologist, Department of Cardiometabolic Diseases, State Institution "Center of Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Scopus: 56299768200; <https://orcid.org/0000-0003-1953-1066>

Boris Mankovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ig@geront.kiev.ua; Scopus: 57204863140; <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Sciences of Ukraine according to the plan of research works of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine".

Authors' contribution. Y.A. Saienko — data collection, analysis and interpretation, manuscript writing; B.M. Mankovsky — research concept, manuscript editing.

Y.A. Saienko^{1,2}, B.M. Mankovsky¹

¹ State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² State Institution "Center of Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Frequency of detection and factors of elevated levels of diabetes-associated autoantibodies in the blood of patients with clinical type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Some patients with clinical course of type 2 diabetes mellitus (T2DM) exhibit signs of an autoimmune process, particularly an elevated level of glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA), indicating an autoimmune component of the disease. Patients with GADA-positive T2DM have a distinct metabolic phenotype, with less pronounced insulin resistance but a more rapid decline in β -cell function, necessitating early insulin therapy. At the same time, data suggest that latent autoimmune diabetes shares certain risk factors with classic T2DM. However, in Ukraine, there are almost no research on the prevalence of GADA among patients with T2DM, limiting opportunities for a personalized approach to diagnosis and treatment. The purpose of the study: to assess the frequency of detecting elevated GADA autoantibodies in patients with a clinical course of T2DM and to determine their association with clinical, metabolic, and social characteristics. **Materials and methods.** The study included 48 participants with clinically diagnosed T2DM, 30 (62.5 %) men and 18 (37.5 %) women. A comprehensive approach was used to evaluate clinical, biochemical, and anthropometric parameters in patients with T2DM to fully characterize their metabolic profile and phenotype. **Results.** Patients with GADA-positive T2DM had a significantly later disease onset and a shorter diabetes duration compared to those with classic T2DM,

indicating distinct characteristics of each type. They also had significantly lower body mass index and waist circumference, suggesting a lower predisposition to obesity and metabolic disorders compared to participants with classic T2DM. Higher aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels in classic T2DM patients compared to those with autoimmune diabetes suggest the need for screening for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Patients with GADA-positive T2DM exhibited significantly lower insulin secretion (as indicated by reduced C-peptide levels). A significantly higher albuminuria level in the GADA-positive group may indicate a greater susceptibility to renal complications. Additionally, patients with autoimmune diabetes rated their health significantly better than those with classic T2DM, which may be related to the slower progression of the disease and fewer cardiometabolic disturbances. **Conclusions.** Our study demonstrates clear differences in the course between GADA-negative and GADA-positive T2DM. Determining GADA autoantibody levels in patients with a clinical course of T2DM is crucial for the timely diagnosis of autoimmune diabetes, risk stratification, treatment personalization, and disease prognosis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; diabetes-associated autoantibodies; phenotype

Бойко В.В.^{1,2}, Кріцак В.В.^{1,3}, Сочнева А.А.³, Ткаченко В.В.^{1,3}
¹ Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України, м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³ Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Хірургічна тактика при вузлових захворюваннях щитоподібної залози з компресійним синдромом

Резюме. Актуальність. Клінічні прояви компресії трахеї виникають при звуженні понад 70 % її просвіту. При використанні спірометрії як скринінгового методу частота обструкцій верхніх дихальних шляхів становить від 10 до 31 %. Своєчасне та адекватне хірургічне лікування хворих на загруднинний зоб приводить до повного зникнення симптомів компресії трахеї і знижує смертність. **Мета дослідження:** проаналізувати хірургічну тактику при вузлових захворюваннях щитоподібної залози (ЩЗ) з компресійним синдромом. **Матеріали та методи.** За невідкладними та терміновими показаннями нами оперовано 167 хворих. Причиною надходження хворих до стаціонару був компресійний синдром органів шиї (трахеї) внаслідок здавлювання або проростання пухлинами ЩЗ. Диференційований рак ЩЗ був причиною компресійного синдрому у 79 (47,3 %) пацієнтів. У 88 (52,7 %) спостереженнях компресію викликав багатовузловий еутиреоїдний шийно-загруднинний зоб. При цьому у 52 (31,1 %) випадках пацієнтам виконані хірургічні втручання за невідкладними показаннями протягом першої доби. Вищезгадані пацієнти включені в першу досліджувану групу. До другої групи увійшло 115 (68,9 %) хворих. У пацієнтів другої групи за допомогою консервативної терапії вдалося стабілізувати стан, відтермінувати операцію на 2–3 дні та виконати хірургічні втручання за терміновими показаннями. **Результати.** Визначення об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) в пацієнтів з вираженим звуженням трахеї внаслідок компресії зміненою ЩЗ та ризиком асфіксії об'єктивно відображає ступінь звуження трахеї та дає змогу визначити терміни операції, що особливо важливо для пацієнтів у тяжкому стані та осіб похилого віку з проявами супутньої патології. При надходженні хворих до стаціонару з прогресуючою задишкою та загрозою асфіксії внаслідок здавлювання трахеї зобом максимально швидко визначення лікувальної тактики дає змогу зберегти життя хворого і згодом покращити прогноз для життя та здоров'я. **Висновки.** Поділ хірургічних втручань на термінові операції при значенні ОФВ1 від 35 до 54 % та невідкладні при ОФВ1 менше ніж 35 % має практичне значення для підготовки хворих до агресивних методів лікування. При термінових операціях виникає можливість корекції порушень життєво важливих функцій органів та систем, які впливають на безпосередній й віддалені результати хірургічного лікування. **Ключові слова:** щитоподібна залоза; багатовузловий зоб; загруднинний зоб; рак щитоподібної залози; компресійний синдром; невідкладні та термінові операції

Вступ

За часом надання хірургічної допомоги пацієнтам із захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) із загрозливими для життя станами доцільно розділити втручання на невідкладні та термінові [1, 2]. Деякі автори рекомендують оперувати хворих за наявності загруднинного

зоба навіть без клінічних симптомів, оскільки немає інших підходів до лікування цієї хвороби з подальшим збільшенням розмірів зоба [3].

Визначення у передопераційному періоді ступеня та місця звуження трахеї відіграє важливу роль у процесі лікування хворих на гостру дихальну недостатність,

спричинену зобом. Передопераційні дослідження (комп'ютерна томографія, бронхоскопія, спірометрія) проводять за умов, коли операцію можна відкласти на 2–3 дні [5].

Клінічні прояви компресії трахеї виникають при звуженні понад 70 % її просвіту [6]. При використанні спірометрії як скринінгового методу частота обструкцій верхніх дихальних шляхів становить від 10 до 31 % [7].

Операційним доступом для резекції ЩЗ, розташованої за груднинно, зазвичай є стандартний комірко-подібний шийний розріз [8]. Вважається, що операція, виконана через стандартний шийний доступ, дає менше ускладнень, ніж стернотомія. Однак хірурги справедливо вказують на той факт, що видалення ЩЗ через шийний доступ може збільшити ризик неконтрольованої кровотечі, пошкодження зворотного гортанного нерва та неповне видалення зоба [9].

Необхідність виконання стернотомії виникає нечасто (0,43–2,0 % спостережень) у випадках майже повного опускання зобно зміненої ЩЗ у за груднинний простір, а також при повторних хірургічних втручаннях при поширенні зоба з ший у середостіння [10].

У разі злоякісних новоутворень ЩЗ стернотомію доводиться виконувати дещо частіше (1,0–2,7 %) внаслідок низького розташування пухлини та наявності регіонарних метастазів, що унеможлиблює їх видалення з шийного доступу [11, 12].

Своєчасне та адекватне хірургічне лікування хворих на за груднинний зоб приводить до повного зникнення симптомів компресії трахеї і знижує смертність [13, 14].

Повторні операції при рецидивних зобах шийної та за груднинної локалізації сприяють появі таких ускладнень, як післяопераційна кровотеча, двобічний параліч м'язів гортані, які можуть потребувати екстрених заходів у ранньому післяопераційному періоді [15, 16].

Наявність великого, двобічного, рецидивного, за груднинного зоба, що викликає значне звуження трахеї, потребує невідкладних заходів [17].

Є твердження, що наявність тривало (понад 5 років) існуючого за груднинного зоба, що здавлює трахею, є фактором ризику для трахеомалатії та застосування трахеостомії [18, 19].

Останніми роками набувають поширення нові методики, що дають змогу уникнути трахеостомії при загрозі або наявності розладів дихання у післяопераційному періоді [20].

Таким чином, проблема надання хірургічної допомоги хворим на гострий розлад дихання в результаті здавлювання трахеї у шийному та за груднинному відділі не вирішена та недостатньо висвітлена.

Мета: проаналізувати хірургічну тактику при вузлових захворюваннях щитоподібної залози з компресійним синдромом.

Матеріали та методи

За невідкладними та терміновими показаннями нами оперовано 167 хворих. Причиною надходження хворих до стаціонару був компресійний синдром органів ший (трахеї) внаслідок здавлювання або проростання пухлинами ЩЗ.

Диференційований рак ЩЗ (ДРЩЗ) був причиною компресійного синдрому в 79 (47,3 %) пацієнтів. У 88 (52,7 %) спостереженнях компресію викликав багатовузловий еутиреоїдний шийно-за груднинний зоб. При цьому у 52 (31,1 %) випадках пацієнтам виконані хірургічні втручання за невідкладними показаннями протягом першої доби.

Вищезгадані пацієнти включені в першу досліджувану групу. До другої групи увійшло 115 (68,9 %) хворих. У пацієнтів другої групи за допомогою консервативної терапії вдалося стабілізувати стан, відтермінувати операцію на 2–3 дні та виконати хірургічні втручання за терміновими показаннями.

У переважній більшості спостережень (132/79,0 %) операції виконувалися за невідкладними показаннями у хворих віком понад 60 років.

Вік оперованих за невідкладними показаннями пацієнтів перебував у межах від 54 до 86 років (у середньому $72,00 \pm 1,28$ року). У 35 (67,3 % від кількості невідкладно оперованих) пацієнтів вік виявився вищим за 70 років. Серед пацієнтів значно переважали жінки. Співвідношення чоловіків та жінок відповідало 1 : 9,4.

У другій групі (термінові операції) анамнез захворювання до операції був від 5 до 35 років, у середньому $17,40 \pm 0,91$ року. Відмінності тривалості анамнезу хвороби пацієнтів, оперованих за невідкладними та терміновими показаннями, статистично значущі ($p < 0,05$).

У хворих, оперованих за невідкладними та терміновими показаннями, найбільш вираженим клінічним проявом був компресійний стеноз трахеї на різних рівнях, спричинений доброякісними або злоякісними пухлинами. У всіх хворих (52 особи), оперованих у невідкладному порядку, були напади задихи та стридорозне дихання. У 28 (53,8 %) хворих відзначалася дисфагія, причому в 6 (11,5 %) пацієнтів настала повна непрохідність стравоходу.

Результати та обговорення

У пацієнтів, які перенесли термінові операції, при надходженні до стаціонару у 28 (24,3 %) випадках спостерігалася задиха. Головний біль, запаморочення, відчуття припливів крові до обличчя відзначалися у 28 (24,3 %) пацієнтів. Порушення акту ковтання, пов'язане з компресією стравоходу, виникало у 26 (22,6 %) випадках.

У хворих, які перенесли невідкладні хірургічні втручання, у 42 (80,8 %) випадках збільшення ЩЗ визначалося при візуальному огляді. При цьому розміри ЩЗ були від незначно помітних до величезних, що заповнюють усю передню поверхню ший. В інших 10 (19,2 %) хворих на рецидивний ДРЩЗ було непомітне при огляді передньої поверхні ший збільшення ЩЗ. Найбільші прояви зоба та деформація контурів передньої поверхні ший спостерігалися у хворих, яким раніше не виконувалися хірургічні втручання на ЩЗ. Таких спостережень було 87 (75,7 %).

Таким чином, у хворих першої групи, оперованих за невідкладними показаннями, частіше спостерігалася за груднинна локалізація зоба, ніж у другій групі з більшим стисненням органів середостіння.

Хворим, оперованим невідкладно, діагноз ставився на підставі анамнестичних, об'єктивних та інструментальних досліджень після мінімального обсягу інстру-

ментальних досліджень. Усім хворим виконана рентгенографія грудної клітки.

У пацієнтів, які перенесли термінові хірургічні втручання, проводився більший обсяг досліджень, серед яких: ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ та рентгенографія органів грудної клітки виконані всім хворим; тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) під контролем УЗД — у 26 (22,6 %) випадках; рентгенографія шийно-загруднинного простору з контрастуванням стравоходу — 43 (37,4 %) пацієнтам; комп'ютерна томографія органів ший та середостіння — 52 (45,2 %) хворим.

У всіх спостереженнях остаточний діагноз ставився після хірургічного втручання та після отримання результатів гістологічного дослідження.

ДРЩЗ був причиною компресійного синдрому у 79 пацієнтів (47,3 % від 167 пацієнтів, оперованих за невідкладними та терміновими показаннями). Пацієнти, які перенесли термінові операції щодо компресійного синдрому — 115 (68,9 %) спостережень, увійшли до другої групи. З них у 32 (27,8 %) спостереженнях був первинний ДРЩЗ, в інших хворих — багатовузловий еутиреоїдний шийно-загруднинний зоб.

Таким чином, невідкладні операції виконувалися частіше при ДРЩЗ ($p < 0,05$), а термінові хірургічні втручання — при багатовузловому еутиреоїдному загруднинному зобі.

Причиною невідкладних та термінових операцій у більшості спостережень стали папілярний рак та фолікулярна аденома ЩЗ. Слід зазначити, що причинами пізнього надходження хворих до стаціонару із захворюваннями ЩЗ, ускладненими компресійним синдромом, виявилися невинуватиме тривале медикаментозне лікування вузлових форм зоба, відмова від запропонованої операції, вік та наявність супутньої соматичної патології.

У всіх пацієнтів із захворюваннями ЩЗ показаннями до невідкладних та термінових операцій були здавлення органів ший та середостіння. Компресія трахеї з тривалим перебігом (понад 5 років) зоба та/або проростанням у ці органи первинної або рецидивної пухлини ЩЗ спостерігалися у 162 (97,0 %) випадках.

У 5 (3,0 %) пацієнтів показанням для термінової операції була компресія стравоходу з повною дисфагією. У 124 (74,3 %) із 167 спостережень у хворих було виявлено зоб загруднинної локалізації, який і став обтяжливим фактором перебігу захворювання та причиною ургентного втручання.

Терміни хірургічних втручань у всіх хворих визначалися за даними спірографії. У 34 (25,2 %) пацієнтів значення об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) було менше ніж 35 %, що відповідало різкому звуженню трахеї. Усім хворим виконані хірургічні втручання за невідкладними показаннями протягом першої доби. У 12 (35,3 %) з 34 спостережень хворих до операції було переведено на кероване або допоміжне дихання.

У 101 (74,8 %) пацієнта показники ОФВ1 були від 35 до 54 %, що вказувало на значне звуження трахеї. У 18 (17,8 %) спостереженнях хворі готувалися до хірургічного втручання в реанімаційному відділенні, оскільки в них зберігалася загроза асфіксії. Інші пацієнти готу-

валися до операції у хірургічній клініці, де проводилася корекція розладів функцій дихання, кровообігу, травлення. Це дало змогу провести у цих хворих повніше обстеження та передопераційну підготовку. Їм операція виконана за терміновими показаннями протягом другої та третьої доби.

При спірографічному дослідженні у хворих, оперованих за невідкладними показаннями, значення ОФВ1 перебували в межах від 20 до 34 % і в середньому становили $27,60 \pm 1,38$ %. У пацієнтів, які перенесли термінові хірургічні втручання, показники ОФВ1 становили від 35 до 54 %, в середньому — $45,40 \pm 1,01$ %.

У всіх пацієнтів хірургічні втручання мали декомпресійний характер. Характер хірургічних втручань при РЩЗ визначався ступенем місцевого поширення пухлини на сусідні тканини й органи ший та середостіння, а також локалізацією регіонарних метастазів. У ході операцій ми прагнули найбільш повного видалення пухлини і метастазів.

У хворих на ДРЩЗ (25 (73,5 %) пацієнтів), які перенесли невідкладні операції, у 3 (12,0 %) випадках виконана тиреоїдектомія (ТЕ) з центральною лімфаднектомією (ЛАЕ), у 6 (24,0 %) хворих — паліативна ТЕ та у 16 (64,0 %) випадках паліативна ТЕ поєднувалася з трахеостомією. Хворим на багатовузловий зоб із загруднинною локалізацією (9 (26,5 %) пацієнтів) виконано декомпресійну ТЕ за невідкладними показаннями.

У 36 (35,6 %) випадках ДРЩЗ спричинив виконання термінових хірургічних втручань. З них у 31 (86,1 %) пацієнта виконано ТЕ із центральною ЛАЕ та у 5 (13,9 %) хворих — паліативну ТЕ з трахеостомією. Хворі на ПЕШЩЗ оперовані за терміновими показаннями у 65 (64,4 %) спостереженнях. У 52 (80,0 %) з них виконано ТЕ та у 13 (20,0 %) пацієнтів — субтотальну резекцію ЩЗ.

Висновки

Визначення об'єму форсованого видиху за одну секунду у пацієнтів з вираженим звуженням трахеї внаслідок компресії зміненою ЩЗ та ризиком асфіксії об'єктивно відображає ступінь звуження трахеї та дає змогу визначити терміни операції, що особливо важливо для пацієнтів у тяжкому стані та осіб похилого віку з проблемами супутньої патології.

При надходженні хворих до стаціонару з прогресуючою задишкою та загрозою асфіксії внаслідок здавлення трахеї зобом максимально швидко визначення лікувальної тактики дає змогу зберегти життя хворого і згодом покращити прогноз для життя та здоров'я.

Поділ хірургічних втручань на термінові операції при значенні ОФВ1 від 35 до 54 % та невідкладні при об'ємі форсованого видиху за одну секунду менше 35 % має практичне значення для підготовки хворих до агресивних методів лікування. При термінових операціях виникає можливість корекції порушень життєво важливих функцій органів та систем, які впливають на безпосередні й віддалені результати хірургічного лікування.

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

Внесок авторів. Бойко В.В. — розробка дизайну дослідження, остаточне резюмування статті; Кріцак В.В. — розробка дизайну дослідження, збір та обробка даних пацієнтів, написання статті; Сошнева А.Л., Ткаченко В.В. — збір та обробка даних пацієнтів, написання статті.

Список літератури

1. Del Rio P, Polistena A, Chiofalo MG, De Pasquale L, Dionigi G, Docimo G, et al. Management of surgical diseases of thyroid gland indications of the United Italian Society of Endocrine Surgery (SIUEC). *Updates Surg.* 2023 Sep;75(6):1393–1417. doi: 10.1007/s13304-023-01522-7. Epub 2023 May 18. PMID: 37198359; PMCID: PMC10435599.
2. Rohana A, Hisham AN. Emergency thyroid surgery: a surgical challenge. *Asian J Surg.* 2009 Apr;32(2):81–4. doi: 10.1016/S1015-9584(09)60015-4. PMID: 19423453.
3. Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014 Jul 1;5:102. doi: 10.3389/fendo.2014.00102. PMID: 25071718; PMCID: PMC4076793.
4. Testini M, Logoluso F, Lissidini G, Gurrado A, Campobasso G, Cortese R, et al. Emergency total thyroidectomy due to non traumatic disease. Experience of a surgical unit and literature review. *World J Emerg Surg.* 2012 Apr 11;7:9. doi: 10.1186/1749-7922-7-9. PMID: 22494456; PMCID: PMC3383489.
5. Tovkai OA, Palamarchuk VO, Lishchynsky PO, Sokolov VV, Kunatovsky MV. Первинний внутрішньогрудний (медіастинальний) зоб. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine).* 27, березень 2020 [цит. за 11, березень 2025];(1):83–9; доступний за: <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/199622>.
6. Li Z, Qiu Y, Fei Y, Xing Z, Zhu J, Su A. Prevalence of and risk factors for hypothyroidism after hemithyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2020 Nov;70(2):243–255. doi: 10.1007/s12020-020-02410-5. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32638212.
7. Frank ED, Park JS, Watson W, Chong E, Yang S, Simental AA. Total thyroidectomy: Safe and curative treatment option for hyperthyroidism. *Head Neck.* 2020 Aug;42(8):2123–2128. doi: 10.1002/hed.26148. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32199035.
8. Jeppesen K, Skjot-Arkil H, Moos C, Nielsen SH. Outpatient hemithyroidectomy for benign thyroid disease. *Dan Med J.* 2020 Sep 29;67(10):A03200151. PMID: 33046210.
9. Li Z, Zhang H, Chen W, Li H. Contrast-Enhanced CT-Based Radiomics for the Differentiation of Nodular Goiter from Papillary Thyroid Carcinoma in Thyroid Nodules. *Cancer Manag Res.* 2022 Mar 14;14:1131–1140. doi: 10.2147/CMAR.S353877. PMID: 35342307; PMCID: PMC8943619.
10. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, Giordano ABF, Gurrado A, Gambardella C, et al. Risk of Complications in Patients Undergoing Completion Thyroidectomy after Hemithyroidectomy for Thyroid Nodule with Indeterminate Cytology: An Italian Multicentre Retrospective Study. *Cancers (Basel).* 2022 May 17;14(10):2472. doi: 10.3390/cancers14102472. PMID: 35626075; PMCID: PMC9139447.
11. Boutzios G, Tsourouflis G, Garoufalia Z, Alexandraki K, Kouraklis G. Long-term sequelae of the less than total thyroidectomy procedures for benign thyroid nodular disease. *Endocrine.* 2019 Feb;63(2):247–251. doi: 10.1007/s12020-018-1778-y. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30302663.
12. Rugiu MG, Piemonte M. Surgical approach to retrosternal goiter: do we still need sternotomy? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009 Dec;29(6):331–8. PMID: 20463839; PMCID: PMC2868211.
13. Coskun A, Yildirim M, Erkan N. Substernal goiter: when is a sternotomy required? *Int Surg.* 2014 Jul-Aug;99(4):419–25. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00041.1. PMID: 25058777; PMCID: PMC4114373.
14. Aeschbacher P, Huguenin-Dezot MA, Nesti C, Borbély YM, Kaderli RM. Minimal Invasive Resection of Large Retrosternal Thyroid Goiter. *J Vis Exp.* 2024 Sep 20;(211). doi: 10.3791/67308. PMID: 39373476.
15. Ferreira HC, Diniz CP, Guimarães BR, Camargo Neto JBL, Rezende GC. Total Thyroidectomy by Median Sternotomy for Treatment of Substernal Goiter: A Case Report. *Cureus.* 2024 Jan 9;16(1):e51967. doi: 10.7759/cureus.51967. PMID: 38333445; PMCID: PMC10853013.
16. Rolighed L, Rønning H, Christiansen P. Sternotomy for substernal goiter: retrospective study of 52 operations. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Apr;400(3):301–6. doi: 10.1007/s00423-015-1288-9. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25691265.
17. Bayhan Z, Zeren S, Ucar BI, Ozbay I, Sonmez Y, Mestan M, et al. Emergency thyroidectomy: Due to acute respiratory failure. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(12):1251–3. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.11.012. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25437688; PMCID: PMC4276272.
18. Rui Sheng Y, Chong Xi R. Surgical approach and technique in retrosternal goiter: Case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2015 Dec 29;5:90–2. doi: 10.1016/j.amsu.2015.12.057. PMID: 26900458; PMCID: PMC4723733.
19. Hanson MA, Shaha AR, Wu JX. Surgical approach to the substernal goiter. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug;33(4):101312. doi: 10.1016/j.beem.2019.101312. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31477522; PMCID: PMC6815725.
20. Cankar Dal H. Difficult airway management and emergency tracheostomy in a patient with giant goiter presenting with respiratory arrest: A case report. *Exp Ther Med.* 2022 Jun 8;24(2):499. doi: 10.3892/etm.2022.11426. PMID: 35837072; PMCID: PMC9257903.

Отримано/Received 16.12.2024

Рецензовано/Revised 05.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.03.2025 ■

Information about authors

Valeriy Boyko, Academician of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: igusurg@ukr.net, vv.boiko@knmu.edu.ua; Director of the V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9274-2153>, <https://orcid.org/0000-0002-3455-9705>

Vasyl Kritsak, PhD in Medicine, Head of the Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: kritsakvv@gmail.com; Surgeon, Department of Thoraco-Abdominal Surgery, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3712-6235> Anastasiya Sochnieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sochnevanastya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0106-5247>

Volodymyr Tkachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, Medical Director of the University Clinic, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: volodya55@yahoo.com; Surgeon, Department of Thoraco-Abdominal Surgery, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-5194-4340>

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. V.V. Boyko — development of research design, final summary of the article; V.V. Kritsak — development of research design, collection and processing of patient data, writing of the article; A.L. Sochnieva, V.V. Tkachenko — collecting and processing patient data, writing an article.

V.V. Boyko^{1,2}, V.V. Kritsak^{1,3}, A.L. Sochnieva³, V.V. Tkachenko^{1,3}

¹ Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

Surgical tactics for nodular thyroid diseases with compression syndrome

Abstract. Background. Clinical manifestations of tracheal compression occur when its lumen is narrowed by more than 70 %. When using spirometry as a screening method, the frequency of upper airway obstruction was from 10 to 31 %. Timely and adequate surgical treatment of patients with substernal goiter leads to the complete disappearance of symptoms of tracheal compression and reduces mortality. The purpose of the study is to analyze surgical tactics in nodular thyroid diseases with compression syndrome. **Materials and methods.** We operated on 167 patients for urgent indications. The cause for admission to the hospital was compression syndrome of the neck organs (trachea) due to compression or growth of thyroid tumors. Differentiated thyroid cancer was the cause of compression syndrome in 79 (47.3 %) patients. In 88 (52.7 %) cases, compression was caused by multinodular euthyroid cervicothoracic goiter. In 52 (31.1 %) cases, patients underwent emergency surgery within the first day. These patients were included in the first study group. The second group included 115 (68.9 %) people. In them, conservative therapy was used to stabilize the condition, postpone the operation for 2–3 days, and perform emergency surgery. **Results.** Determi-

nation of the forced expiratory volume in one second (FEV1) in patients with severe tracheal narrowing due to compression by the altered thyroid gland and the risk of asphyxia objectively reflects the degree of tracheal narrowing and allows determining the timing of surgery, which is especially important for severely ill patients and elderly people with manifestations of concomitant pathology. When patients are admitted to the hospital with progressive shortness of breath and the threat of asphyxia due to tracheal compression by a goiter, the fastest possible determination of treatment strategy allows saving life and, subsequently, improving the prognosis for life and health. **Conclusions.** The division of surgical interventions into urgent ones with FEV1 from 35 to 54 % and urgent ones with FEV1 less than 35 % is of practical importance for preparing patients for aggressive treatment methods. During urgent operations, there is a possibility of correcting violations of vital functions of organs and systems, which affect the immediate and long-term results of surgical treatment.

Keywords: thyroid gland; multinodular goiter; substernal goiter; thyroid cancer; compression syndrome; urgent surgeries

Булдигіна Ю.В.¹, Белякова Ю.І.¹, Вацик М.М.², Терехова Г.М.¹¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² Клініка «Мати і дитина», м. Київ, Україна

Взаємозв'язок між показниками тиреоїдного статусу і рівнем пролактину в жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом і субклінічним гіпотиреозом

Резюме. Актуальність. Відомо, що в пацієнтів з первинним гіпотиреозом підвищений рівень тиреотропін-рилізінг-гормону може спричинити зростання рівня пролактину (ПРЛ), що викликає галакторею-аменоорею, однак дані щодо збільшення рівня ПРЛ у пацієток із субклінічним гіпотиреозом є суперечливими. Це пояснюється невеликою кількістю досліджень, відмінностями в досліджуваних популяціях, розмірах вибірки та методології. У деяких дослідженнях виявлено, що гіперпролактинемія (ГПРЛ) є рідкісним розладом при субклінічному гіпотиреозі, але існують повідомлення щодо досить значної поширеності ГПРЛ при субклінічному гіпотиреозі — від 0 до 40 % пацієнтів. **Мета** нашого дослідження — оцінити рівень ПРЛ у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) і встановити його залежність від показників тиреоїдного статусу. **Матеріали та методи.** Вивчали рівень ПРЛ у жінок репродуктивного віку з АІТ у стані еутиреозу і субклінічного гіпотиреозу. **Результати.** Встановлено, що рівень ПРЛ був вірогідно підвищений у жінок з АІТ порівняно з контрольною групою ($18,2 \pm 1,61$ нг/мл проти $12,24 \pm 1,64$ нг/мл; $p < 0,05$). У результаті проведеного регресійного аналізу за Спірменом було виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між ПРЛ і вільним тироксином (Spearman $R = -0,27$; $p = 0,043$), що вказує на більш чутливий зв'язок між цими показниками, ніж між ПРЛ і тиреотропним гормоном (ТТГ). Аналіз вмісту ПРЛ залежно від рівнів ТТГ показав, що рівень ПРЛ вірогідно відрізняється в пацієток з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ ($16,48 \pm 1,46$ нг/мл проти $25,45 \pm 5,29$ нг/мл; $p < 0,05$). Не відзначається різниці в рівні ПРЛ у пацієнтів з АІТ і еутиреозом залежно від рівня ТТГ. **Висновки.** Рівень ПРЛ вірогідно підвищений у жінок з АІТ порівняно з контрольною групою ($18,24 \pm 1,61$ нг/мл проти $12,24 \pm 1,64$ нг/мл; $p < 0,05$). Доведено, що в пацієток з АІТ і субклінічним гіпотиреозом рівень ПРЛ є вірогідно вищим порівняно з показниками жінок з АІТ і еутиреозом ($25,45 \pm 5,29$ нг/мл проти $16,48 \pm 1,46$ нг/мл; $p < 0,05$). Не встановлено вірогідних змін рівня ПРЛ у пацієток з АІТ і еутиреозом при значеннях ТТГ вище за $2,5$ мкМО/мл порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між ПРЛ і вільним тироксином (Spearman $R = -0,27$; $p = 0,043$), що вказує на більш чутливий зв'язок між цими показниками, ніж між ПРЛ і ТТГ.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит; субклінічний гіпотиреоз; пролактин; тиреотропний гормон; антитіла до тиреоїдної пероксидази; антитіла до тиреоглобуліну; щитоподібна залоза

Вступ

Серед розладів ендокринної системи особливе місце посідає гіперпролактинемія (ГПРЛ) — стан, що характеризується стійким підвищенням рівня пролактину в сироватці крові. Медико-соціальна значимість ГПРЛ зумовлена низкою чинників — значною

поширеністю, множинністю біологічних функцій пролактину (ПРЛ), що пояснює поліморфізм клінічних проявів при підвищеному синтезі цього гормону, наявністю цілої низки недостатньо вивчених і дискусійних питань щодо діагностики та лікування цього стану [1].

Патологічна ГПРЛ є одним з найпоширеніших ендокринних розладів гіпоталамо-гіпофізарної системи, що може бути наслідком низки причин, таких як розлади гіпофіза, щитоподібної залози (ЩЗ), стрес тощо [2–4]. ГПРЛ і гіпотиреоз — тісно взаємопов'язані стани, поєднання первинного гіпотиреозу з ГПРЛ (синдром лактореї-аменореї) відоме в літературі під епонімичною назвою «синдром Ван Віка — Роса — Хеннеса» [5–9]. У 1971 році вперше було описано збільшення вмісту ПРЛ у сироватці крові пацієнтки з первинним гіпотиреозом [10]. З того часу зв'язок гіпотиреозу та ГПРЛ вивчався в низці експериментальних і клінічних досліджень, проте до сьогоднішніх даних про частоту ГПРЛ при гіпотиреозі, а також її клінічну значущість є суперечливими [11].

Пролактин — це пептидний гормон, що виділяється в гіпофізі під дією тонічного інгібування дофаміну і, як випливає з назви, сприяє лактації [12]. Під час вагітності та лактації рівень ПРЛ зазвичай високий, і така ГПРЛ є фізіологічною. Підвищення рівня ПРЛ у невагітних жінок порушує нормальний синтез інших гормонів, таких як естроген і прогестерон, тим самим перешкоджаючи овуляції. Секреція ПРЛ контролюється інгібітором ПРЛ, який виділяється з гіпоталамуса, інші чинники, такі як вазоактивний інгібуючий пептид і тиреотропін-релізінг-гормон (ТРГ), призводять до збільшення секреції ПРЛ. ТРГ, найпростіший з нейрогормонів гіпоталамуса, стимулює синтез і секрецію тиреотропного гормону передньої частки гіпофіза, а також впливає на секрецію ПРЛ. У пацієнтів з первинним гіпотиреозом підвищений рівень ТРГ може спричинити підвищення рівня ПРЛ, що викликає галакторею. Відомо, що ПРЛ має біоактивну функцію, діючи як гормон і цитокін [13]. Він є гіпофізарним пептидним гормоном, що складається із 199 амінокислотних залишків і має молекулярну масу 23 кДа [14]. Описано кілька ізоформ пролактину: мономерна (23 кДа, 85 %), димерна (48–56 кДа, 10–15 %), полімерна (макропролактин) [15].

Секреція ПРЛ перебуває під складним нейроендокринним контролем гіпоталамуса та периферичних гормонів. Основним пролактинінгібуючим чинником є дофамін, що синтезується в гіпоталамусі та діє на D2-рецептори лактотрофів гіпофіза. Гальмують секрецію дофаміну також гастрин, соматостатини, гамма-аміномасляна кислота та деякі інші речовини. Збільшення секреції дофаміну спостерігається при дії естрогенів, гістаміну, антагоністів дофамінових рецепторів, пероральних контрацептивів тощо. Секреція ПРЛ має виражений пульсуючий характер. Рецептори цього гормону експресуються в багатьох тканинах та органах, що пояснює різноманітність його фізіологічних функцій. Згідно із сучасними уявленнями, рецептори ПРЛ експресуються в молочних залозах, яєчниках і матці, яєчках, передміхуровій залозі, підшлунковій залозі, нирках, надниркових залозах, жировій тканині, структурах центральної нервової системи та низці інших органів і систем [16].

ГПРЛ може розвинути в пацієнтів з первинним гіпотиреозом через різні механізми. У відповідь на гіпотиреотичний стан відбувається компенсаторне збільшення викиду гіпоталамічного ТРГ, що призводить до

стимуляції секреції ПРЛ. Роль ТРГ як гіпоталамічного тропного гормону, що вивільняє ТТГ з передньої частки гіпофіза, добре відома, але його роль у стимуляції вивільнення ПРЛ з передньої частки гіпофіза все ще є суперечливою [17, 18].

У деяких дослідженнях виявлено, що ГПРЛ є рідкісним розладом при субклінічному гіпотиреозі, який проявляється високим рівнем ТТГ і нормальними рівнями гормонів щитоподібної залози, але існують повідомлення щодо досить значної поширеності ГПРЛ при субклінічному гіпотиреозі — від 0 до 40 % пацієнтів з гіпотиреозом [19].

A.R. Amberina et al., оцінюючи ГПРЛ при захворюваннях ЩЗ, виявили, що ГПРЛ частіше спостерігали при явному (33 %), ніж при субклінічному гіпотиреозі (12 %). Це можна пояснити більшим підвищенням рівня ТТГ у пацієнтів з первинним гіпотиреозом. Дослідження цих авторів дає уявлення про поширеність ГПРЛ при гіпотиреотичних розладах, а також свідчить про наявність випадків ГПРЛ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Автори зазначають, що оскільки значна поширеність ГПРЛ у пацієнток з гіпотиреозом може призводити до безпліддя, варто контролювати рівень ПРЛ у жінок з діагнозом гіпотиреозу [20].

J.K. Sahu et al. при оцінці рівня ПРЛ у сироватці крові та визначенні поширеності ГПРЛ у пацієнтів з уперше виявленим субклінічним/клінічним гіпотиреозом, а також кореляції між рівнями ТТГ і ПРЛ у пацієнтів із цими дисфункціями ЩЗ спостерігали, що рівні ПРЛ у сироватці крові були значно підвищеними при субклінічному і явному гіпотиреозі порівняно з контролем. Так, ГПРЛ спостерігалася у 22,9 % хворих на субклінічний і у 8,3 % хворих на клінічний гіпотиреоз [11].

Відомо, що ГПРЛ асоціюється з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) [21]. Дослідження показали, що 20 % пацієнтів з АІТ мають ГПРЛ, причому вдвічі більше спостерігають її виникнення у хворих на гіпотиреоз [22]. Крім того, було показано, що аутоантитіла до ЩЗ спостерігаються у 25 % пацієнтів з ГПРЛ проти 22 % у контрольній групі [23]. Дослідження можливого зв'язку між ГПРЛ та АІТ серед 90 молодих жінок з АІТ і 90 здорових жінок контрольної групи виявило, що рівень ТТГ був помітно підвищеним у пацієнтів із ГПРЛ порівняно зі здоровими жінками. Також виявлено статистично значущий зв'язок між випадком і контролем щодо вільного трийодтироніну в сироватці ($p < 0,05$). Не було виявлено статистично значущої різниці між випадком і контролем щодо вільного тироксину сироватки (вТ4) ($p > 0,05$). Пацієнти з ГПРЛ продемонстрували значно вищі рівні антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) (46,08 проти 43,95). Значно підвищені рівні антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) спостерігали в пацієнтів із ГПРЛ (1,07 проти 0,84). Отже, дослідження свідчить про потенційний зв'язок між ГПРЛ та АІТ, але для детальнішого вивчення цього зв'язку та його наслідків щодо нагляду за пацієнтами потрібні подальші дослідження [23].

На противагу цьому в деяких дослідженнях не виявили збільшення поширеності АІТ серед пацієнтів з діагнозом ГПРЛ порівняно зі здоровими індивідуумами в контрольних групах [24].

У дослідженні Sahu et al. було встановлено кореляцію між рівнями ПРЛ і ТТГ у пацієнтів із клінічним і субклінічним гіпотиреозом. Автори спостерігали суттєве підвищення рівня ПРЛ у сироватці крові в пацієнтів як із клінічним, так і з субклінічним гіпотиреозом, а ГПРЛ мала місце у 22,9 % пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і в 8,3 % — із явним гіпотиреозом [19]. В іншому дослідженні в безплідних жінок спостерігали позитивний зв'язок між рівнями ПРЛ і сироватковим ТТГ. Дослідження виявило ГПРЛ у 7 % осіб контрольної групи та 57 % безплідних жінок. Інші дослідження також повідомляли про зв'язок між ГПРЛ та АІТ [25]. У той час як у деяких дослідженнях повідомляли про зв'язок між ГПРЛ та АІТ, в інших істотного зв'язку між цими двома станами не спостерігали. Було показано, що АІТ не впливає на результати вагітності ні в жінок з еутиреозом, ні в жінок із субклінічним гіпотиреозом. В одному дослідженні обстеження 100 пацієнтів з діагнозом ГПРЛ виявило, що 25 % з них мали позитивні АТ-ТПО та АТ-ТГ, які є маркерами АІТ. Серед цих пацієнтів частота відхилень у функції ЩЗ була вищою, ніж у контрольній групі [26]. Інше дослідження показало, що пацієнти з ГПРЛ мали більшу поширеність АІТ, ніж особи контрольної групи, але різниця не була статистично значущою [27]. Непослідовність результатів у дослідженнях можна пояснити декількома чинниками, такими як відмінності в досліджуваних популяціях, розмірах вибірки та методології. Крім того, на взаємозв'язок між ГПРЛ та АІТ можуть впливати такі чинники, як стать, вік і супутні автоімунні захворювання [28]. Також можливо, що зв'язок між ГПРЛ і АІТ є не прямим, а опосередкованим іншими чинниками, такими як гормональний дисбаланс або дисрегуляція імунної системи [29].

Очевидно, що механізми, які лежать в основі зв'язку ГПРЛ та АІТ, ще не повністю вивчені. Проте було висловлено припущення, що рівень ПРЛ може давати імуномодуючий ефект, впливаючи на імунну відповідь і сприяючи розвитку автоімунних захворювань ЩЗ [30]. Крім того, ТРГ стимулює секрецію як ПРЛ, так і ТТГ, що може призвести до підвищення рівнів ПРЛ у пацієнтів з дисфункцією ЩЗ. Зв'язок між ГПРЛ та АІТ не повністю зрозумілий, але було запропоновано кілька потенційних механізмів. Одним з можливих механізмів є те, що ГПРЛ може викликати автоімунну відповідь, яка призводить до розвитку АІТ. Було показано, що ПРЛ дає імуностимулюючий ефект, головним чином через пригнічення негативної селекції автореактивних В-лімфоцитів. Цей ефект може призвести до вироблення автоантитіл, які атакують ЩЗ, викликаючи АІТ [31]. Інший можливий механізм визначається тим, що може існувати генетичний зв'язок між ГПРЛ та АІТ. Коротке плече хромосоми 6 містить ген ПРЛ, який також пов'язаний з кількома автоімунними захворюваннями, включно з автоімунним тиреоїдитом [32]. Третій можливий механізм полягає в тому, що ГПРЛ може впливати на рівні тиреоїдних гормонів в організмі, що призводить до АІТ. Показано, що рівні ПРЛ пригнічують секрецію ТТГ, що призводить до впливу на синтез тиреоїдних гормонів ЩЗ [33]. Було висловлено

припущення, що лікування ГПРЛ, у свою чергу, може призвести до розвитку АІТ. Деякі ліки, які використовуються для лікування ГПРЛ, наприклад агоністи дофаміну, були пов'язані з розвитком АІТ. Отже, зв'язок між ГПРЛ та АІТ є складним і не повністю зрозумілим. Було запропоновано кілька потенційних механізмів, включно з автоімунними, генетичними, гормональними та пов'язаними з лікуванням. Потрібні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти зв'язок між цими двома станами.

При вивченні потенційного зв'язку між ГПРЛ та АІТ, згідно з результатами досліджень, у пацієнтів із ГПРЛ спостерігали значно підвищений рівень ТТГ, вільного трийодтироніну, АТ-ТПО та АТ-ТГ порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Це означає, що в пацієнтів з ГПРЛ або АІТ варто оцінити обидва стани, оскільки вони можуть бути тісно пов'язані. Потрібні додаткові дослідження, щоб з'ясувати механізми і вивчити потенційні терапевтичні підходи до пацієнтів із ГПРЛ та АІТ. Загалом ця робота сприяє зростанню кількості досліджень кореляції між ГПРЛ та АІТ, підкреслюючи важливість розгляду обох станів у клінічній практиці [34].

Отже, суперечливість наявних даних літератури слугувала підґрунтям для нашого дослідження.

Мета: оцінити рівень ПРЛ у жінок репродуктивного віку з автоімунним тиреоїдитом і встановити залежність його концентрації від показників тиреоїдного статусу.

Матеріали та методи

Дослідження виконано відповідно до стандартів біоетичного комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (дозвіл від 12.04.2019, № 28/1-КЕ), основних положень Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину), прийнятої Радою Європи 04.04.1997, належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої впродовж 1975–2008 рр., і Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» від 13.02.2006 № 66 зі змінами за 2006–2008 рр.

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження на апаратах SSA-550A NE-MIO і TOSHIBA SSA-580ANEMIOXG (Toshiba, Японія) з електронними лінійними датчиками частотою 9–12 МГц і довжиною сканувальної поверхні 6 см.

Визначення рівнів ПРЛ, ТТГ, вТ4, АТ-ТПО, АТ-ТГ проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobase-411 Roshe Diagnostics GmbH (Австрія). Референтні значення становили: ПРЛ — 3,34–26,72 нг/мл, ТТГ — 0,27–4,20 мМО/мл, вТ4 — 0,93–1,71 нг/дл, АТ-ТПО < 34 МО/мл і АТ-ТГ < 115 МО/мл.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в програмі Statistica 12.0 (StatSoft, Inc). Для пошуку зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз Спірмена. При порівнянні груп використовували t-критерій (Ст'юдента). Середні значення подані як $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними при досягненні рівня значущості $p < 0,05$.

У дослідження включено 105 жінок з АІТ віком від 18 до 40 років. Середній вік пацієнток становив $33,0 \pm 3,8$ року.

Критеріями включення в групу дослідження були: вік від 18 до 40 років, встановлений/підтверджений діагноз АІТ (підвищені рівні антитиреоїдних антитіл (АТ-ТПО/АТ-ТГ), характерна для АІТ ехографічна картина ЩЗ).

Критеріями виключення були: вік менше за 18 років і старше від 40 років, наявність аденоми гіпофіза, пухлини/кісти головного мозку, операції на головному мозку в анамнезі, синдром полікістозних яєчників, прийом антидепресантів.

Контрольну групу становили 25 здорових жінок відповідного віку.

Для дослідження рівня ПРЛ у жінок з АІТ залежно від рівня ТТГ пацієнтки були розподілені на три підгрупи: з еутиреозом і рівнем ТТГ від 0,44 до 3,49 мМО/мл (підгрупа 1), із субклінічним гіпотиреозом і рівнем ТТГ від 4,01 до 15,98 мМО/мл (підгрупа 2) і з еутиреозом і рівнем ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/мл (підгрупа 3). Ми виділили окремо підгрупу 3 — пацієнтки з рівнем ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/мл, який, згідно із сучасними прото-

колами, є небажаним для жінок із АІТ при плануванні вагітності [35], що дозволило нам оцінити потенційний вплив таких рівнів ТТГ на пролактинемію, оскільки підвищений рівень ПРЛ може негативно впливати на репродуктивну функцію.

Результати

При дослідженні тиреоїдного статусу пацієнток встановлено, що рівень ТТГ у хворих з АІТ становив $3,72 \pm 0,40$ мМО/мл, вТ4 — $1,19 \pm 0,04$ нг/дл, АТ-ТПО — $299,66 \pm 29,89$ МО/мл, АТ-ТГ — $52,89 \pm 11,26$ МО/мл, пролактину — $18,24 \pm 1,61$ нг/мл, що було вірогідно вище за показники контрольної групи, у якій рівень ТТГ був $1,24 \pm 0,64$ мМО/мл, вТ4 — $1,46 \pm 0,07$ нг/дл, АТ-ТПО — $4,21 \pm 1,02$ МО/мл, АТ-ТГ — $0,95 \pm 0,02$ МО/мл, пролактину — $12,24 \pm 1,64$ нг/мл (табл. 1).

Нами було проведено аналіз кореляційних зв'язків між показниками тиреоїдного статусу і пролактином у групі хворих з АІТ. Результати кореляційного аналізу Спірмена наведені в табл. 2.

Виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між показниками ПРЛ і вТ4 (Spearman $R = -0,27$; $p = 0,043$), вірогідний негативний кореляційний зв'язок між показниками ТТГ і вТ4 (Spearman $R = -0,29$; $p = 0,023$), вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між показниками АТ-ТПО та АТ-ТГ (Spearman $R = 0,36$; $p = 0,004$). Отримані результати свідчать, що серед досліджуваних показників рівень вТ4 має потенційний вплив на рівень ПРЛ, тоді як інші зв'язки не виявляють суттєвої асоціації.

Таблиця 1. Середні рівні ТТГ, вТ4, АТ-ТПО, АТ-ТГ і пролактину в пацієнток з АІТ ($M \pm m$)

Показник	Група АІТ (n = 76)	Контрольна група (n = 30)	p
ТТГ, мМО/мл	$3,72 \pm 0,40$	$1,24 \pm 0,64$	$< 0,01$
вТ4, нг/дл	$1,19 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,07$	$< 0,01$
АТ-ТПО, МО/мл	$299,66 \pm 29,89$	$4,21 \pm 1,02$	$< 0,001$
АТ-ТГ, МО/мл	$52,89 \pm 11,26$	$0,95 \pm 0,02$	$p < 0,001$
Пролактин, нг/мл	$18,24 \pm 1,61$	$12,24 \pm 1,64$	$p < 0,05$

Примітка: p — вірогідність порівняння показників за t-критерієм Ст'юдента.

Таблиця 2. Залежність рівня ПРЛ від показників тиреоїдного статусу (результати кореляційного аналізу Спірмена)

Пара порівняння	Кількість пар порівняння	Коефіцієнт кореляції R	t (N-2)	p
Пролактин & АТ-ТПО	54	0,07	0,54232	0,590
Пролактин & АТ-ТГ	44	0,08	0,53770	0,594
Пролактин & ТТГ	53	0,22	1,59449	0,117
Пролактин & вТ4	55	-0,27	-2,06886	0,043*
АТ-ТПО & АТ-ТГ	61	0,36	2,95626	0,004*
АТ-ТПО & ТТГ	72	0,22	1,88517	0,064
АТ-ТПО & вТ4	63	-0,15	-1,15819	0,251
АТ-ТГ & ТТГ	58	0,12	0,86959	0,388
АТ-ТГ & вТ4	50	-0,03	-0,19017	0,850
ТТГ & вТ4	62	-0,29	-2,32640	0,023*

Примітка: * — $p < 0,05$ (вірогідний показник).

Для порівняння рівня ПРЛ залежно від значень ТТГ усі пацієнтки з АІТ були розподілені на три підгрупи залежно від значення ТТГ: підгрупа 1 (ТТГ від 0,4 до 4,0 мМО/мл) — 64 пацієнтки з рівнем ТТГ від 0,44 до 3,49 мМО/мл, при цьому середнє значення ТТГ становило $2,3 \pm 0,18$ мМО/мл, вТ4 — $1,20 \pm 0,05$ нг/дл, АТ-ТПО — $301,38 \pm 35,57$ МО/мл, АТ-ТГ — $43,53 \pm 9,79$ МО/мл; підгрупа 2 (ТТГ від 4,0 і вище при нормальному значенні вТ4) — 18 пацієнток з рівнем ТТГ від 4,01 до 15,98 мМО/мл, середнє значення ТТГ — $7,76 \pm 1,08$ мМО/мл, вТ4 — $1,03 \pm 0,08$ нг/дл, АТ-ТПО — $293,79 \pm 53,35$ МО/мл, АТ-ТГ — $79,82 \pm 33,27$ МО/мл; підгрупа 3 (ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/мл) — 23 пацієнтки з рівнем ТТГ від 2,5 до 3,94, середнє значення $3,23 \pm 0,14$ мМО/мл, вТ4 — $1,17 \pm 0,07$ нг/дл, АТ-ТПО — $332,34 \pm 57,63$ МО/мл, АТ-ТГ — $48,92 \pm 14,79$ МО/мл.

Згідно з поставленою метою дослідження визначено рівні ПРЛ у кожній підгрупі пацієнток. Результати наведено в табл. 3.

Як видно з табл. 3, вірогідна різниця очікувано спостерігалась у показниках ТТГ між підгрупами 1 і 2 (ТТГ $2,37 \pm 0,18$ мМО/мл проти $7,76 \pm 1,08$ мМО/мл; $p < 0,02$), а також 2 і 3 (ТТГ $7,76 \pm 1,08$ мМО/мл проти $3,23 \pm 0,14$ мМО/мл; $p < 0,02$). Вірогідної різниці в рівнях вТ4 між підгрупами не відзначено. Також не було виявлено вірогідної різниці між підгрупами в показниках АТ-ТПО і АТ-ТГ.

Рівень ПРЛ вірогідно відрізнявся в підгрупах 1 і 2 ($16,48 \pm 1,46$ нг/мл проти $25,45 \pm 5,29$ нг/мл; $p < 0,05$). Різниці в рівнях ПРЛ між підгрупами 1 і 3, а також 2 і 3 не було відзначено. Отже, можна стверджувати, що рівень ПРЛ вірогідно відрізняється у пацієнток з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ. Не відзначено різниці в рівні ПРЛ у пацієнтів з АІТ і еутиреозом залежно від рівня ТТГ.

Обговорення

Наше дослідження підтвердило тісний зв'язок між рівнями ТТГ і ПРЛ у пацієнток з АІТ. Так, порівняння рівнів ТТГ і ПРЛ у жінок репродуктивного віку з АІТ і контрольної групи здорових жінок засвідчило вірогідну різницю як ТТГ, так і ПРЛ між цими групами ($18,24 \pm 1,61$ нг/мл проти $12,24 \pm 1,64$ нг/мл; $p < 0,05$).

Під час дослідження встановлено, що рівень ПРЛ має вірогідну негативну кореляцію з рівнем вТ4 ($r = -0,27$; $p = 0,043$), тоді як із ТТГ така кореляція відсутня ($r = 0,22$; $p = 0,117$). Ці результати узгоджуються

з літературними даними та підкреслюють важливість взаємозв'язків між тиреоїдними гормонами і ПРЛ. Рівень ТТГ не продемонстрував значущого зв'язку з пролактином. Це може бути пов'язано з тим, що ТТГ є лише проміжною ланкою в осі «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза» і регулюється переважно за механізмом зворотного зв'язку з Т4 і Т3. ПРЛ, у свою чергу, може бути більш чутливим до змін рівня вТ4 та інших факторів, таких як вплив естрогенів, стрес чи патологія гіпофіза. Відсутність кореляції також може бути зумовлена відносною стабільністю рівня ТТГ у пацієнтів із субклінічними порушеннями функції ЩЗ. Відомо, що при компенсованому гіпотиреозі рівень ТТГ може залишатися в межах референтних значень, тоді як вТ4 є більш чутливим показником у взаємодії з ПРЛ.

Аналіз вмісту ПРЛ залежно від результатів ТТГ довів, що рівень ПРЛ вірогідно відрізняється в пацієнток з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ ($16,48 \pm 1,46$ нг/мл проти $25,45 \pm 5,29$ нг/мл; $p < 0,05$), що збігається з результатами інших дослідників [21–25]. У пацієнток з АІТ і еутиреозом не відзначено різниці в рівні ПРЛ залежно від рівня ТТГ — його рівень не відрізнявся в жінок підгрупи 1 і підгрупи 3 із середнім рівнем ТТГ $2,37 \pm 0,18$ мМО/мл і $3,23 \pm 0,14$ мМО/мл відповідно, із чого випливає, що коливання рівня ТТГ у межах референтних значень не призводить до підвищення рівня ПРЛ. Отже, отримані дані вказують на доцільність контролю рівня ПРЛ у жінок репродуктивного віку з АІТ і субклінічним гіпотиреозом.

Отримані результати мають важливе клінічне значення. Негативна кореляція між ПРЛ і вТ4 свідчить про можливість використання рівня ПРЛ як додаткового маркера для оцінки стану пацієнтів з дисфункцією ЩЗ. Водночас відсутність кореляції з ТТГ підкреслює необхідність комплексного підходу до оцінки тиреоїдного статусу, особливо при диференціальній діагностиці причин ГПРЛ.

Узагальнюючи, зазначимо, що результати нашого дослідження підтверджують складну взаємодію між тиреоїдними гормонами та ПРЛ, що вимагає подальших досліджень для детального розуміння механізмів їхньої взаємодії.

Висновки

Рівень ПРЛ вірогідно підвищений у жінок з АІТ порівняно з контрольною групою ($18,24 \pm 1,61$ нг/мл проти $12,24 \pm 1,64$ нг/мл; $p < 0,05$).

Таблиця 3

Показник	Підгрупа 1 (n = 64)	Підгрупа 2 (n = 18)	Підгрупа 3 (n = 23)	p1	p2	p3
Пролактин, нг/мл	$16,48 \pm 1,46$	$25,45 \pm 5,29$	$18,60 \pm 2,07$	0,02	0,42	0,17
ТТГ, мМО/мл	$2,37 \pm 0,18$	$7,76 \pm 1,08$	$3,23 \pm 0,14$	0,00	0,005	0,00
вТ4, нг/дл	$1,23 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,08$	$1,17 \pm 0,07$	0,05	0,77	0,20
АТ-ТПО, МО/мл	$301,38 \pm 35,57$	$293,79 \pm 53,35$	$332,34 \pm 57,63$	0,91	0,65	0,63
АТ-ТГ, МО/мл	$43,53 \pm 9,79$	$79,82 \pm 33,27$	$48,92 \pm 14,79$	0,16	0,49	0,40

Примітки: p1 — вірогідність відмінностей показників у підгрупах 1 і 2; p2 — вірогідність відмінностей показників у підгрупах 1 і 3; p3 — вірогідність відмінностей показників у підгрупах 2 і 3.

Доведено, що в пацієнок з АІТ і субклінічним гіпотиреозом рівень ПРЛ є вірогідно вищим порівняно з показниками жінок з АІТ і еутиреозом ($25,45 \pm 5,29$ нг/мл проти $16,48 \pm 1,46$ нг/мл; $p < 0,05$).

Не відзначено вірогідних змін рівня ПРЛ у пацієнок з АІТ і еутиреозом при значеннях ТТГ вище за $2,5$ мМО/мл порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$).

Виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між ПРЛ і вТ4 (Spearman $R = -0,27$; $p = 0,043$), що вказує на більш чутливий зв'язок між цими показниками, ніж між ПРЛ і ТТГ.

Відмова від відповідальності. Автори підтверджують, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

Етичні норми. Ця робота проводилася за участю людей і схвалена місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження виконано згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

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

Інформація про фінансування. Джерела підтримки: відсутні.

Внесок авторів. Булдігіна Ю.В. — концептуалізація, методологія, формальний аналіз, дослідження, написання; Белякова Ю.І. — концептуалізація, написання; Вацик М.В. — концептуалізація, написання; Терехова Г.М. — методологія, формальний аналіз.

Список літератури

1. Fachi MM, de Deus Bueno L, de Oliveira DC, da Silva LL, Bonetti AF. Efficacy and safety in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Dec;46(6):1549-1556. doi: 10.1111/jcpt.13460.
2. Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, Martins M, Elias PCL, Nogueira VDSN, et al. Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024 Apr 25;46:e-FPS04. doi: 10.61622/rbgo/2024FPS04.
3. Gierach M, Bruska-Sikorska M, Rojek M, Junik R. Hyperprolactinemia and insulin resistance. *Endokrynol Pol.* 2022;73(6):959-967. doi: 10.5603/EP.a2022.0075.
4. Benetti-Pinto CL, Nácul AP, Rosa E Silva ACJ, Maciel GAR, Nogueira VDSN, Elias PCL, et al. Hyperprolactinemia in women: treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024 Apr 25;46:e-FPS05. doi: 10.61622/rbgo/2024FPS05.
5. Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, Martins M, Elias PCL, Nogueira VDSN, Rosa-E-Silva ACJS, et al. Diagnosis of hyperprolactinemia in women: A Position Statement from the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (Febrasgo) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab.* 2024 Apr 5;68:e230502. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0502. PMID: 38578472.
6. Fernandez-Gonzalez SM, Perez Vila MM, Prado-Carro AM. Precocious puberty in hypothyroidism: Mini-review of Van Wyk-Grumbach syndrome. *J Endocr Soc.* 2023 Nov 9;7(12):bvad135. doi: 10.1210/jendso/bvad135.

7. Singhanian P, Bhattacharjee R, Chowdhury S. Van Wyk-Grumbach syndrome: a rare presentation of a common endocrine disorder. *Endokrynol Pol.* 2022;73(4):784-785. doi: 10.5603/EP.a2022.0044.
8. Rathod S, Jajoo S, Shanoo A, Dande A, Kaplish D. Solving the Dilemma: Van Wyk-Grumbach Syndrome. *Cureus.* 2024 May 30;16(5):e61382. doi: 10.7759/cureus.61382.
9. Sherwani P, Nandolia KK, Joshi K, Lourembam R. Imaging in Van Wyk Grumbach syndrome: An uncommon presentation of hypothyroidism. *SA J Radiol.* 2023 Mar 15;27(1):2572. doi: 10.4102/sajr.v27i1.2572.
10. Edwards CR, Forsyth IA, Besser GM. Amenorrhoea, galactorrhoea, and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin. *Br Med J.* 1971;3:462-464.
11. Akhter N, Khanday A, Mir IN. Hypothyroidism and hyperprolactinemia as a cause of primary infertility: A Single Center Study. *Int J Infertil Fetal Med.* 2021;12(3):66-68. DOI: 10.5005/jp-journals-10016-1222.
12. Borba V, Carrera-Bastos P, Zandman-Goddard G, Lucia A, Shoenfeld Y. Prolactin's paradox: Friend, foe, or both in immune regulation? *Autoimmun Rev.* 2024 Nov;23(11):103643. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103643.
13. Karayazi Atıcı Ö, Govindarajan N, Lopetegui-González I, Shemanko CS. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;114:159-170.
14. Phillipps HR, Yip SH, Grattan DR. Patterns of prolactin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;502:110679.
15. Kikuyama S, Yazawa T, Abe S, Yamamoto K, Iwata T, Hoshi K, et al. Newt prolactin and its involvement in reproduction. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000 Dec;78(12):984-93.
16. Begon E, Bernard V. La prolactine et son récepteur : Des modèles animaux à la physiopathologie hypophysaire [Prolactin and its receptor: From animal models to pituitary pathophysiology]. *Biol Aujourd'hui.* 2022;216(3-4):105-110. French. doi: 10.1051/jbio/2022019.
17. Delini Devi R, Noor Azlin Azraini CSY, Najib Majdi Y, Wan Norlina WA, Hanisah AH. Correlation of serum prolactin and thyroid stimulating hormone concentration in infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Malays J Med Sci.* 2024;31(1):14-32. https://doi.org/10.21315/mjms2024.31.1.2.
18. Banu F. Correlation of serum prolactin and thyroid hormone in female infertility. *J Nepalgunj Med College.* 2019;17(2):32-34. doi: 10.3126/jngmc.v17i2.28758.
19. Sahu JK, Ravikant M, Thakur AS. Hyperprolactinemia in patients with high TSH levels with both clinical and subclinical hypothyroidism. *Panacea J Med Sci.* 2022;12(1):134-137.
20. Amberina AR, Jabeen A, Kumar C, Tagore R, Sankeerthi Ch, Ashalatha VL. Prevalence of hyperprolactinemia in hypothyroid patients. *MedPulse International Journal of Biochemistry.* December 2020;16(3):14-17. DOI: https://doi.org/10.26611/10021632.
21. Ghoreishi ZA, Akbari H, Sharif-Zak M, Arefinia N, Abbasi-Jorjandi M, Asadikaram G. Recent findings on hyperprolactinemia and its pathological implications: a literature review. *J Investig Med.* 2022;70(7):1443-1451. doi: 10.1136/jim-2022-002351.
22. Godines-Enriquez MS, Miranda-Velásquez S, Enríquez-Pérez MM, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(2):96. doi: 10.3390/medicina57020096.
23. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101369. doi: 10.1016/j.beem.2019.101369.

24. Laway BA, Sahu D, Bhat MH, Baba MS, Viswanath SA, Misgar RA, et al. Thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in prolactinoma: A Case Control Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2023 Jan-Feb;27(1):45-49. doi: 10.4103/ijem.ijem_425_21.
25. Kumari DM, Ekka BR, Kumar S. Serum prolactin, thyroid stimulating hormone and thyroid hormones (FT3, FT4) concentrations in female patients with infertility: an institutional study. 2020;9(1).
26. Venables A, Wong W, Way M, Homer HA. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):120. doi: 10.1186/s12958-020-00671-3.
27. Kundu S, Rao SS, Singh K, Rao R. Study of thyroid profile and prolactin levels in female infertility patients: an institutional analysis. *J Sci Soc.* 2021;48(1):13-16. doi: 10.4103/jss.JSS_79_20.
28. Cengiz H, Demirci T, Varim C, Tamer A. The effect of Thyroid autoimmunity on dyslipidemia in patients with euthyroid hashimoto thyroiditis. *Pak J Med Sci.* 2021;37(5):1365-1370. doi: 10.12669/pjms.37.5.3883.
29. Kim HJ, Park SJ, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH. Thyroid autoimmunity and metabolic syndrome: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(5):707-715. doi: 10.1530/EJE-21-0634.
30. Eweran L, Landberg E, Hellberg S. Immunomodulating effects depend on prolactin levels in patients with hyperprolactinemia. *Horm Metab Res.* 2020;52(4):228-235. doi: 10.1055/a-1126-4272.
31. Borba VV, Sharif K, Shoenfeld Y. Prolactin and the mosaic of autoimmunity, in mosaic of autoimmunity. Elsevier, 2019;435-447.
32. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: the hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101324. doi: 10.1016/j.beem.2019.101324.
33. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:73. doi: 10.3389/fimmu.2018.00073.
34. Önal M, Çalı Öztürk H. Investigating the association between hyperprolactinemia and thyroid autoimmunity in women. *J Controv Obstetr Gynecol Ped.* 2023;1(4):99-103.
35. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

Отримано/Received 03.01.2025

Рецензовано/Revised 27.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2025

Information about authors

Yuliya Buldygina, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0003-4650-643X>

Yu. Beliakova, Junior Research Fellow at the Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4650-643X>

M. Vatsyk, PhD, "Mother and Child" Clinic, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0003-2085-6076>

Halyna Terekhova, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3195-446X>

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. Sources of support: none.

Authors' contribution. Yu.V. Buldygina — conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing; Yu.I. Belyakova — conceptualization, writing; M.M. Vatsyk — conceptualization, writing; G.M. Terekhova — methodology, formal analysis.

Yu.V. Buldygina¹, Yu.I. Belyakova¹, M.M. Vatsyk², H.M. Terekhova¹

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² "Mother and Child" Clinic, Kyiv, Ukraine

The correlation between thyroid status parameters and prolactin levels in reproductive-age women with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism

Abstract. Background. Patients with primary hypothyroidism often exhibit elevated thyrotropin-releasing hormone levels, potentially leading to hyperprolactinemia, which manifests as galactorrhea-amenorrhea. However, data on prolactin (PRL) content in subclinical hypothyroidism are inconsistent due to variations in study populations, sample sizes, and methodologies. In some studies, it has been found that hyperprolactinemia is a rare disorder in subclinical hypothyroidism, but there are reports of its fairly high prevalence in subclinical hypothyroidism — in 0–40 % of patients. This study purposed to assess PRL levels in reproductive-age women with autoimmune thyroiditis (AIT) and investigate correlations between PRL and thyroid hormone levels. **Materials and methods.** PRL level was analyzed in women with AIT in states of euthyroidism and subclinical hypothyroidism. **Results.** Findings revealed significantly elevated PRL in women with AIT compared to controls (18.24 ± 1.61 vs. 12.24 ± 1.64 ng/mL; $p < 0.05$). A Spearman regression analysis identified a significant negative correlation between PRL and free thyroxine (Spearman $R = -0.27$; $p = 0.043$), indicating a stronger association than between PRL and thyroid

stimulating hormone (TSH). Analysis of PRL content depending on TSH levels showed that PRL significantly differed in patients with euthyroidism and subclinical hypothyroidism on the background of AIT (16.48 ± 1.46 vs. 25.45 ± 5.29 ng/mL; $p < 0.05$). No differences in PRL levels were observed among euthyroid patients with AIT based on TSH levels. **Conclusions.** PRL levels were significantly higher in women with AIT than in controls (18.24 ± 1.61 vs. 12.24 ± 1.64 ng/mL; $p < 0.05$). Women with subclinical hypothyroidism and AIT had significantly higher PRL levels than euthyroid women with AIT (25.45 ± 5.29 vs. 16.48 ± 1.46 ng/mL; $p < 0.05$). No statistically significant changes in prolactin levels were observed in patients with autoimmune thyroiditis and euthyroidism in TSH levels above 2.5 mIU/L compared to the control group ($p > 0.05$). A significant negative correlation between PRL and free T4 (Spearman $R = -0.27$; $p = 0.043$) indicates a more sensitive relationship compared to that between PRL and TSH.

Keywords: autoimmune thyroiditis; subclinical hypothyroidism; prolactin; thyroid stimulating hormone; thyroid peroxidase antibodies; thyroglobulin antibodies; thyroid gland

УДК 617.735-0021:616.379-008.64:616-008.6-07:001.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1515>

Сук С.А.¹, Могілевський С.Ю.², Ковтун М.І.², Жупан Б.Б.²
¹ Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Новий метод оцінки мікроциркуляції центральної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Макулярний набряк може розвинути на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії (ДР), незалежно від її тяжкості. Вважають, що одним із тригерів, відповідальним за накопичення рідини у макулярній зоні, є ішемія як одне з частих і тяжких ускладнень ДР. Оптична когерентна томографічна ангіографія (ОКТА) — це неінвазивна техніка, яка дозволяє візуалізувати шари судинних сплеть сітківки, кількісно оцінювати мікросудинні параметри та корелювати їх з функціональними й морфологічними даними. Дослідження, спрямовані на ідентифікацію ранніх доклінічних біомаркерів мікросудинних аномалій у діабетичній сітківці, є дуже важливими, оскільки раннє лікування асоціюється з кращими результатами. **Мета дослідження:** провести оцінку мікроциркуляції центральної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку (ДМН) при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) за допомогою оптичної когерентної томографічної ангіографії. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 680 пацієнтів (1296 очей) з української популяції з ЦД2 та непроліферативною ДР. ДМН 0-ї ст. було діагностовано на 720 очах (55,56 %), 1-ї ст. — 194 очах (14,97 %), 2-ї ст. — 196 очах (15,12 %), 3-ї ст. — 186 очах (14,35 %). Із цієї групи 477 пацієнтам (936 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно з протоколами лікування для окремої стадії набряку. 203 пацієнтам (360 очей) з ДМН лікування не проводилося через відмову пацієнтів, саме ця група була метою нашого дослідження. Окрім стандартних офтальмологічних досліджень проводили статичну комп'ютерну периметрію, оптичну когерентну томографію (ОКТ), ОКТА. Для обчислення капілярної щільності (КЩ) та площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ) застосовувався метод бінаризації. Далі до бінаризованого знімку був застосований алгоритм виділення суміжних за кольором пікселів, після підрахунку сірих пікселів встановлено фовеолярну аваскулярну зону з площею у поверхневому (ПКС) та глибокому капілярному сплетенні (ГКС) макулярної ділянки. Оцінювалося співвідношення отриманих показників ФАЗ/КЩ поверхневого та глибокого капілярного сплетення, що відповідало розробленому коефіцієнту мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні центральної зони сітківки на різних стадіях ДМН. **Результати.** При проведенні ОКТ-ангіографії при зверненні на 200 очах з ДМН0 КЩ поверхневого капілярного сплетення в середньому становила $13,07 \pm 0,60 \text{ мм}^2$, на 54 очах з ДМН1 — $11,48 \pm 0,80 \text{ мм}^2$, на 56 очах з ДМН2 — $9,06 \pm 0,70 \text{ мм}^2$, на 50 очах з ДМН3 — $7,45 \pm 0,40 \text{ мм}^2$. КЩ глибокого сплетення при ДМН0 становила $18,59 \pm 0,30 \text{ мм}^2$, ДМН1 — $17,37 \pm 0,40 \text{ мм}^2$, ДМН2 — $15,82 \pm 0,50 \text{ мм}^2$, ДМН3 — $11,88 \pm 1,00 \text{ мм}^2$. При дослідженні ФАЗ у ПКС при ДМН0 вона становила $0,45 \pm 0,05 \text{ мм}^2$, ДМН1 — $0,54 \pm 0,04 \text{ мм}^2$, ДМН2 — $0,74 \pm 0,05 \text{ мм}^2$, ДМН3 — $0,81 \pm 0,05 \text{ мм}^2$. При дослідженні ФАЗ у ГКС при ДМН0 вона становила $0,43 \pm 0,03 \text{ мм}^2$, ДМН1 — $0,57 \pm 0,04 \text{ мм}^2$, ДМН2 — $0,70 \pm 0,03 \text{ мм}^2$, ДМН3 — $0,75 \pm 0,06 \text{ мм}^2$. У пацієнтів із ЦД2 коефіцієнт мікроциркуляції центральної ділянки сітківки у поверхневому капілярному сплетенні мав вірогідне підвищення на 40 % при ДМН1, вдвічі при ДМН2, втричі при ДМН3 порівняно з групою

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Сук Святослав Анатолійович, кандидат медичних наук, завідувач амбулаторно-поліклінічного відділення «Центр лазерних методів лікування ока», Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», просп. Любомира Гузара, 3, корпус 2, м. Київ, 03126, Україна; e-mail: sasuk1972@gmail.com; тел.: +380 (67) 501-98-89
For correspondence: Sviatoslav Suk, PhD in Medicine, Head of Outpatient Polyclinic Department "Center for Laser Eye Treatment Methods", Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Lyubomyr Huzar ave., 3, building 2, Kyiv, 03126, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; phone: +380 (67) 501-98-89

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

контролю та пацієнтами із ДМН0 ($N = 277,47$; $p < 0,01$). Коефіцієнт мікроциркуляції центральної ділянки сітківки у глибокому капілярному сплетенні мав вірогідне підвищення вдвічі при ДМН1 та втричі при ДМН2 і ДМН3 порівняно з групою контролю та пацієнтами з ДМН0 ($N = 320,53$; $p < 0,01$). **Висновки.** Розроблений нами коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого та глибокого капілярного сплетення макули можна розглядати як прогностичний маркер стану мікроциркуляції центральної зони сітківки при діабетичному макулярному набряку у пацієнтів із непроліферативною ДР та ЦД 2-го типу.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк; оптична когерентна томографія — ангиографія; коефіцієнт мікроциркуляції макули; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) виникає через накопичення внутрішньоклітинної та/або позаклітинної рідини (набряку) у макулі внаслідок підвищеної проникності судин і руйнування гематоретинального бар'єра. Якщо ДМН не лікувати, він може призвести до втрати до 8 % зору на рік протягом 3-річного періоду, що еквівалентно втраті 15 літер за шкалою Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [1, 2].

Макулярна ішемія є ключовою ознакою діабетичної ретинопатії (ДР) і ще однією причиною втрати зору, пов'язаною з ДР [3]. Вона асоціюється зі зменшенням щільності макулярних судин сітківки та/або неперфузією поверхневого судинного комплексу (ПКС) та глибокого судинного комплексу (ГКС) [4, 5]. Часто це призводить до розширення та порушення фовеальної аваскулярної зони (ФАЗ), цілісність якої є головною умовою для підтримання нормальної гостроти зору [6, 7]. Необоротна втрата зору при діабетичній макулярній ішемії (ДМІ) відбувається через пошкодження нейрональних тканин внаслідок втрати макулярних капілярів або їх неперфузії [8]. Наразі не існує офіційного клінічного визначення ДМІ і жодного схваленого лікування. Терапевтичні підходи, що використовуються для лікування ДМН, не завжди позитивно впливають на ішемію [9].

Прозорість очних структур і можливість дослідження сітківки *in vivo* надають цінну інформацію про мікросудинні зміни, спричинені тривалим впливом гіперглікемії у пацієнтів із ЦД. Оптична когерентна томографія (ОКТ) дозволяє отримувати поперечні зображення мікроструктур сітківки, вимірювати товщину сітківки, виявляти ДМН до його клінічного прояву. Паралельно з розвитком технології ОКТ різні параметри отримали роль біомаркерів, створюючи основу для нових стратегій моніторингу та лікування, а також пропонуючи нові уявлення про патогенез ДР. Хоча патогенез ДМН здебільшого зосереджений на порушенні внутрішнього гематоретинального бар'єра, поліпшення візуалізації хоріоїдеї за допомогою ОКТ з покращеною глибиною зображення (Enhanced depth imaging, EDI-OCT) та ОКТ з використанням swept-source технології (SS-OCT) створюють можливість для дослідження хоріоїдальних біомаркерів у пацієнтів з ДМН [11, 12].

Оптична когерентна томографічна ангиографія (ОКТА) — це неінвазивна техніка, яка дозволяє візуалізувати шари судинних сплетень сітківки, кількісно оцінювати мікросудинні параметри та корелювати їх з функціональними й морфологічними даними. Дослідження спрямовані на ідентифікацію ранніх доклініч-

них біомаркерів мікросудинних аномалій у діабетичній сітківці, що є дуже важливим, оскільки раннє лікування асоціюється з кращими результатами [12, 13].

Мета дослідження: провести оцінку мікроциркуляції центральної ділянки сітківки у пацієнтів з різними стадіями діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2-го типу за допомогою нового методу — оптичної когерентної томографічної ангиографії.

Матеріали та методи

Дослідження було проспективним клінічним неінтервенційним, за типом «випадок — контроль».

Клінічні дослідження виконувалися відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідних положень Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України й наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690 та з дозволу комісії з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Під спостереженням перебувало 680 пацієнтів (1296 очей) з української популяції з ЦД 2-го типу та непроліферативною ДР. У цих пацієнтів дослідили характер і частоту розвитку ДМН. ДМН0 було діагностовано на 720 очах (55,56 %), ДМН1 — 194 очах (14,97 %), ДМН2 — 196 очах (15,12 %), ДМН3 — 186 очах (14,35 %). Із цієї групи учасників 477 пацієнтам (936 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно з протоколами лікування для окремої стадії набряку. 203 пацієнтам (360 очей) із ДМН лікування не проводилося через відмову пацієнтів, обстеження саме таких пацієнтів і було завданням нашого дослідження.

Для визначення стадії ДР використано «Інтернаціональну клінічну шкалу тяжкості діабетичної ретинопатії» Американської академії офтальмології (2002 р.). Стадію ДМН визначали за допомогою класифікації ДМН Американської академії офтальмології 2014 р. [14].

Контрольну групу становили 20 здорових добровольців (40 очей) віком більше ніж 35 років, яким проведено дослідження ОКТ й ОКТА та розрахунок показників ФАЗ, капілярної щільності (КЩ) і співвідношення площі ФАЗ/КЩ у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні центральної зони сітківки.

Всі пацієнти, які були залучені у дослідження, давали інформовану згоду.

Критерії включення: пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу; з непроліферативною діабетичною ретинопатією.

тією; чоловічої та жіночої статі; віком більше ніж 35 років; з української популяції, які народились та постійно проживали в Україні.

Критерії виключення: пацієнти, хворі на цукровий діабет 1-го типу; із препроліферативною та проліферативною діабетичною ретинопатією; віком менше ніж 35 років; зі зрілою катарактою; з первинною глаукомою; із вторинною глаукомою; із перенесеною травмою ока в анамнезі; із вітреоретинальними оперативними втручаннями на оці в анамнезі; із перенесеними раніше судинними захворюваннями сітківки; із перенесеними раніше гострими чи хронічними запальними захворюваннями ока; із патологією вітреомакулярного інтерфейсу; з іншими захворюваннями сітківки, окрім ДМН і НПДРП; з афакією; з гострими та хронічними інфекційними хворобами; з перенесеним коронавірусом; з ВІЛ і СНІДом; з онкологічними захворюваннями; із супутньою запальною й інфекційною ЛОР-патологією; із захворюваннями крові; з тяжкими соматичними захворюваннями; із системними захворюваннями; із запальними захворюваннями зубочелепної ділянки; пацієнти, які приймають системні стероїдні препарати; із синдромом Кушинга; з диспітuitarизмом; із синдромом полікістозних яєчників; зі спадковими ендокринопатіями; з декомпенсацією коморбідної патології; із психічними розладами; пацієнти, які приймають нейролептики; які приймають антидепресанти; з нейродегенеративними захворюваннями ЦНС (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз тощо); із протеїнурією.

Усім пацієнтам визначали у крові вміст глюкози (глюкозооксидантний метод) натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c). Також виконували загальний аналіз крові, коагулограму, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, флюорографію, рентгенографію придаткових пазух носа. Пацієнти оглядалися та за необхідності санувалися стоматологом і оториноларингологом.

Цукрознижувальна терапія була прописана за місцем проживання лікарем-ендокринологом з огляду на сучасні протоколи лікування ЦД2 та складалася з режиму харчування, прийому пероральних цукрознижувальних препаратів або призначення інсулінотерапії.

Методи офтальмологічних досліджень охоплювали: збір анамнезу, візометрію, рефрактометрію, біомікроскопію заднього відрізка ока, пневмотонометрію, гоніоскопію, фотографування очного дна, оптичну когерентну томографію, ОКТА, статичну комп'ютерну периметрію.

Дослідження й визначення гостроти зору (візіометрія) проводилися за допомогою проєктора знаків і фороптера.

Визначення клінічної рефракції: об'єктивну рефракцію у пацієнтів визначали за допомогою авторефрактометра RK600 Reichert Inc.

Біомікроскопію проводили за допомогою щільної лампи Huvitz HS-5000 і асферичної лінзи 90 дптр (OCULAR MaxField®) в умовах медикаментозного мідріазу за загальноприйнятою методикою. Стан очного дна оцінювали за допомогою контактної офтальмоскопії згідно з протоколом ETDRS за допомогою тридзеркальної лінзи Гольдмана (Ocular, США), з детальним

оглядом диска зорового нерва (ДЗН), макулярної ділянки, периферії сітківки в усіх квадрантах і виявленям мікроаневризм, ексудатів, зон інтратретинальних мікросудинних аномалій, інтра-, пре- та субретинальних крововиливів. У разі виявлення новоутворених судин сітківки чи ДЗН пацієнт виключався з дослідження.

Вимірювання внутрішньоочного тиску проводилося безконтактно-оптичним методом за допомогою автоматичного тонометра AT555 Reichert Inc (США) за стандартною методикою. Якщо середній результат вимірювання внутрішньоочного тиску перевищував 23 мм рт.ст., пацієнти вилучались із дослідження.

Гоніоскопія проводилася на щільній лампі за допомогою тридзеркальної лінзи Гольдмана (Ocular, США). Огляд кута передньої камери (КПК) охоплював оцінку ширини кута за класифікацією Шаффера, оцінку ступеня пігментації трабекули в усіх квадрантах та визначення наявності/відсутності новоутворених судин. У разі виявлення новоутворених судин у КПК пацієнти виключалися з дослідження.

Статична комп'ютерна периметрія виконувалася за допомогою автоматичного периметра Optopol PTS 920 (Optopol Technology S.A., Польща) з використанням програми C30-A advanced test для виявлення порогової чутливості сітківки та її відхилень Mdh в дБ.

Фотографування очного дна проводилося за стандартною методикою на ретинальній камері TRC-NW7SF (Topcon, Японія) в умовах медикаментозного мідріазу після інстиляції в досліджуване око 1% тропікаміду після попереднього вимірювання внутрішньоочного тиску.

ОКТ (optical coherence tomography, OCT) сітківки проводилася за міжнародними стандартними протоколами на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща). Використання ОКТ дозволяло у кожного пацієнта визначати наявність або відсутність потовщення сітківки внаслідок діабетичного макулярного набряку, аналізувати потовщення/стоншення окремих шарів сітківки, шару гангліонарних клітин і шару нервових волокон.

ОКТА (optical coherence tomography angiography, ОСТА) — це новий сучасний неінвазивний метод дослідження стану судинних структур сітківки та хоріоїдеї без використання контрастних і флюоресцентних речовин. За рахунок алгоритму декореляційної амплітудної ангіографії з розподіленням спектра (SSADA) ми отримали пошарову візуалізацію поверхневого капілярного сплетення сітківки, глибокого капілярного сплетення сітківки, зовнішньої сітківки та хоріокапілярів. У роботі ми виконували ОКТА також на приладі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща) за допомогою програми Retina Angio wide 6*6. Дослідження проводили до досягнення сили сигналу (signal strength, SS) 9–10, у разі недосягнення цього рівня якості сигналу дослідження повторювали. Для обчислення КШ і площі ФАЗ застосовувався метод бінаризації — процес, який перетворює вихідне зображення у градації сірого на чорно-біле на основі порогового значення. Під капілярною щільністю мала на увазі загальна площа перфузо-

ваних кровоносних судин на одиницю площі зони вимірювання. Після бінаризації зображення та підрахунку кількості білих і чорних пікселів була вирахована КШ (у відсотках) у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні макулярної ділянки. Далі до бінаризованого знімку був застосований алгоритм виділення суміжних за кольором пікселів, а після підрахунку сірих пікселів встановлено фовеоларну аваскулярну зону з площею у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні макулярної ділянки. Далі ми оцінювали співвідношення отриманих показників ФАЗ/КШ поверхневого та глибокого капілярного сплетення.

Нами для оцінки мікроциркуляції центральної зони сітківки був розроблений коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого та глибокого капілярного сплетення макулярної ділянки сітківки [15], який розраховувався за співвідношенням ФАЗ/КШ у кожному капілярному сплетенні відповідно.

Для подання кількісних показників розраховувалося середнє значення змінної (М), стандартне відхилення ($\pm$ SD).

При проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро — Уїлка. При порівнянні трьох і більше груп для виявлення відмінності у випадку кількісних ознак використовували критерій Крускала — Уолліса, якщо були відмінності закону розподілу від нормального. Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати

При цьому об’ємі досліджень нами не було виявлено залежності між частотою та вираженістю ДМН і ступенем тяжкості непроліферативної ДР. Нами відзначалася

тенденція до підвищення частоти й вираженості ДМН залежно від ступеня прогресування непроліферативної стадії ДР. Проте вивчення зв’язку ДМН зі стадіями ДР не було метою нашого дослідження.

ДМН0 було діагностовано на 200 очах (55,56 %), ДМН1 — 54 очах (15,0 %), ДМН2 — 56 очах (15,56 %), ДМН3 — 50 очах (13,89 %).

При проведенні ОКТА при зверненні на 200 очах з ДМН0 КШ поверхневого капілярного сплетення в середньому становила $13,07 \pm 0,60$ мм², на 54 очах з ДМН1 — $11,48 \pm 0,80$ мм², на 56 очах з ДМН2 — $9,06 \pm 0,70$ мм², на 50 очах з ДМН3 — $7,45 \pm 0,40$ мм². КШ глибокого сплетення при ДМН0 становила $18,59 \pm 0,30$ мм², ДМН1 — $17,37 \pm 0,40$ мм², ДМН2 — $15,82 \pm 0,50$ мм², ДМН3 — $11,88 \pm 1,00$ мм². При дослідженні ФАЗ глибокого сплетення при ДМН0 вона становила $0,45 \pm 0,05$ мм², ДМН1 — $0,54 \pm 0,04$ мм², ДМН2 — $0,74 \pm 0,05$ мм², ДМН3 — $0,81 \pm 0,05$ мм². При дослідженні ФАЗ у ГКС при ДМН0 вона становила $0,43 \pm 0,03$ мм², ДМН1 — $0,57 \pm 0,04$ мм², ДМН2 — $0,70 \pm 0,03$ мм², ДМН3 — $0,75 \pm 0,06$ мм².

Розроблений нами новий коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого та глибокого капілярного сплетення макули розраховувався за співвідношенням отриманих показників ФАЗ/КШ у відповідних капілярних сплетеннях. Відхилення співвідношення отриманих показників ФАЗ/КШ поверхневого капілярного сплетення центральної зони сітківки вище ніж 0,076 і вище ніж 0,025 глибокого капілярного сплетення свідчило про стан мікроциркуляції макули та прогресування діабетичного макулярного набряку [15].

У табл. 1 і 2 наведено розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні центральної зони сітківки при ДМН різних стадій та в групі контролю у пацієнтів із ЦД2.

Таблиця 1. Розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетенні центральної зони сітківки при ДМН різних стадій і в групі контролю у пацієнтів із ЦД2 при зверненні

Коефіцієнт мікроциркуляції (М $\pm$ SD)	Стадія діабетичного макулярного набряку				
	Контроль (n = 40)	ДМН0 (n = 200)	ДМН1 (n = 54)	ДМН2 (n = 56)	ДМН3 (n = 50)
ФАЗ/КШ поверхневого капілярного сплетення	0,05 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,04
Н-критерій Kruskal-Wallis	277,47				
Вірогідність відмінностей, p	< 0,01				

Примітки: формат відображення даних: М $\pm$ SD; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння); p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 2. Розроблений коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетенні центральної зони сітківки при ДМН різних стадій і в групі контролю у пацієнтів із ЦД2 при зверненні

Коефіцієнт мікроциркуляції (М $\pm$ SD)	Стадія діабетичного макулярного набряку				
	Контроль (n = 40)	ДМН0 (n = 200)	ДМН1 (n = 54)	ДМН2 (n = 56)	ДМН3 (n = 50)
ФАЗ/КШ глибокого капілярного сплетення	0,020 $\pm$ 0,001	0,020 $\pm$ 0,001	0,030 $\pm$ 0,003	0,050 $\pm$ 0,004	0,060 $\pm$ 0,004
Н-критерій Kruskal-Wallis	320,53				
Вірогідність відмінностей, p	< 0,01				

Примітки: формат відображення даних: М $\pm$ SD; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння); p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Як видно з табл. 1, у пацієнтів із ЦД2 коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетенні мав вірогідне підвищення на 40 % при ДМН1, вдвічі при ДМН2, втричі при ДМН3 порівняно з групою контролю та пацієнтами з ДМН0 ($H = 277,47$; $p < 0,01$).

Як видно з табл. 2, у пацієнтів із ЦД2 коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетенні центральної зони сітківки мав вірогідне підвищення вдвічі при ДМН1 та втричі при ДМН2 і ДМН3 порівняно з групою контролю та пацієнтами з ДМН0 ($H = 320,53$; $p < 0,01$).

Обговорення

Щільність судин — кількісний показник, який приблизно визначає кількість судин, що займають певну ділянку сітківки. Його можна оцінити як частку площі судини з кровотоком від загальної площі ділянки вимірювання (щільність площі судини або щільність потоку, щільність перфузії) або як загальну довжину перфузованих судин на одиницю площі в зоні дослідження (скелетизована щільність судин) [16, 17]. Важливо, що при вимірюванні щільності перфузії методом бінаризації враховуються обидва параметри довжини та діаметра перфузованих судин, а скелетизована щільність судин враховує лише довжину перфузованих судин у зоні, що досліджується [18].

Оскільки відомо, що судинна система сітківки змінюється з патологією сітківки, вимірювання щільності судин може дати уявлення про мікросудинні захворювання, як-от ДР, та ішемічні ускладнення, як-от ДМН і ДМІ. Крім того, на відміну від площі ФАЗ, щільність судин не пов'язана з віком чи статтю, що робить її потенційно більш надійним показником [19, 20].

Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури, де повідомлялося, що показники щільності судин були значно нижчими в очах із ЦД2 та ДМН порівняно з пацієнтами без діабету [17]. Так, у дослідженні при порівнянні кількісних параметрів між очима з однаковою тяжкістю ДРП в очах з легкою НПДР і ДМН була значно нижчою щільність судин у поверхневих і глибоких шарах сітківки порівняно з аналогічними параметрами у пацієнтів, які не мали ДМН [21]. В іншому дослідженні було показано значно більшу площу ФАЗ на рівні поверхневого капілярного сплетення, ніж на очах без ДМН та у здорових осіб [22]. А також у пацієнтів з ДМН нижча гострота зору була пов'язана з більшою ФАЗ як у поверхневому, так і у глибокому капілярному сплетенні [22].

Цікавим фактом було те, що на очах з ДМН, які погано реагували на терапію anti-VEGF, була більшою площа ФАЗ у глибокому капілярному сплетенні, ніж у поверхневому [23].

Самі показники КЩ і площі ФАЗ можуть варіюватися в нормі у різних людей, проте значення співвідношення цих показників у нормі та патології, а також у взаємозв'язку з гостротою зору відкривають нові перспективи в діагностиці таких захворювань, як ДМН, виявленні прихованих зон ішемії, з'ясуванні невідповідності стану сітківки та зорових функцій, підборі оптимальної тактики лікування та прогнозі зорових функцій.

При проведенні досліджень ми визначали коефіцієнт поверхневого та глибокого капілярного сплетення, відповідно до якого оцінювали стан мікроциркуляції центральної зони сітківки. Було встановлено, що коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетенні мав вірогідне підвищення на 40 % при ДМН1, вдвічі при ДМН2, втричі при ДМН3 порівняно з групою контролю та пацієнтами з ДМН0 ($H = 277,47$; $p < 0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетенні мав вірогідне підвищення вдвічі при ДМН1 та втричі при ДМН2 і ДМН3 порівняно з групою контролю та пацієнтами з ДМН0 ($H = 320,53$; $p < 0,01$).

Таким чином, вимірювання показників ФАЗ, КЩ у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні, а також розроблений коефіцієнт мікроциркуляції відкривають нові можливості в ранній діагностиці ДМН, прогнозуванні зорових функцій. При відхиленні співвідношення отриманих показників ФАЗ/КЩ поверхневого капілярного сплетення судин вище ніж 0,076 і вище ніж 0,025 глибокого капілярного сплетення можна прогнозувати стан мікроциркуляції сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

Висновки

У результаті проведених нами досліджень був розроблений новий коефіцієнт мікроциркуляції поверхневого та глибокого капілярного сплетення центральної зони сітківки, який можна вважати прогностичним маркером прогресування ДМН у пацієнтів з непроліферативною ДР та ЦД 2-го типу.

Коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетенні макули мав вірогідне підвищення на 40 % при ДМН1, вдвічі при ДМН2, втричі при ДМН3 порівняно з групою контролю та пацієнтами з ДМН0 ($H = 277,47$; $p < 0,01$).

Коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетенні макули мав вірогідне підвищення вдвічі при ДМН1 та втричі при ДМН2 і ДМН3 порівняно з групою контролю та пацієнтами з ДМН0 ($H = 320,53$; $p < 0,01$).

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Внесок авторів. Сук С.А. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Могілевський С.Ю. — концепція і дизайн дослідження, написання висновків; Ковтун М.І. — аналіз отриманих даних; Жупан Б.Б. — аналіз отриманих даних, написання висновків.

Список літератури

1. Miller K, Fortun JA. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Pharmacologic Treatment Options, and Developing Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 Jan-Feb;7(1):28-35. doi: 10.22608/APO.2017529. PMID: 29473719.
2. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*. 2018

Dec;66(12):1736-1750. doi: 10.4103/ijo.IJO_1240_18. PMID: 30451174; PMCID: PMC6256891.

3. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, Wilson DJ, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:367-373. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5658.

4. Abdelshafy M, Abdelshafy A. Functional and structural changes of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in heavy smokers. *Clin. Ophthalmol.* 2020;14:397-404. doi: 10.2147/OPHTH.S235892.

5. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. *Int. Ophthalmol.* 2019;39:2413-2433. doi: 10.1007/s10792-018-1034-8.

6. Scarinci F, Varano M, Parravano M. Retinal sensitivity loss correlates with deep capillary plexus impairment in diabetic macular ischemia. *J. Ophthalmol.* 2019;7589841. doi: 10.1155/2019/7589841.

7. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, Freund KB. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmol. Times.* 2016;123:2352-2367. doi: 10.1016/j.ophttha.2016.07.008.

8. Sorour O, Arya M, Waheed N. New findings and challenges in OCT angiography for diabetic retinopathy. *Ann. Eye Sci.* 2018;3:44. doi: 10.21037/aes.2018.08.03.

9. Cheung CMG, Fawzi A, Teo KY, Fukuyama H, Sen S, Tsai WS, Sivaprasad S. Diabetic macular ischaemia — a new therapeutic target? *Prog. Retin. Eye Res.* 2022;89:101033. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101033.

10. Munk MR, Kashani AH, Tadayoni R, Korobelnik JF, Wolf S, Pichi F, Koh A, et al. Recommendations for OCT angiography reporting in retinal vascular disease: a Delphi approach by international experts. *Ophthalmol. Retina.* 2022;S2468-6530(22)00066-5. doi: 10.1016/j.oret.2022.02.007.

11. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, Rothschild PR, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Mar;63:20-68. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126927.

12. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, Mo S, Fawzi AA, Linderman RE, Carroll J, et al. Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density. *Am J Ophthalmol.* 2019 Jul;203:103-115. doi: 10.1016/j.ajo.2019.01.012. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30689991; PMCID: PMC6612596.

13. Tang FY, Chan EO, Sun Z, Wong R, Lok J, Szeto S, Chan JC, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical

coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis (Lond).* 2020 Feb 3;7:7. doi: 10.1186/s40662-019-0173-y. PMID: 32025523; PMCID: PMC6996172.

14. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2017;5(2):143-155. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30052-3.

15. Suk S, Mogilevskyy S. Diagnostic markers of severe diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(8):613-621. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1469>.

16. Guo X, Chen Y, Bulloch G, Xiong K, Chen Y, Li Y, Liao H, et al. Parapapillary Choroidal Microvasculature Predicts Diabetic Retinopathy Progression and Diabetic Macular Edema Development: A Three-Year Prospective Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2023;245:164-173. doi: 10.1016/j.ajo.2022.07.008.

17. Yan J, Li WJ, Qin YZ, Qiu XY, Qin L, Li JM. Aqueous angiopoietin-like levels correlate with optical coherence tomography angiography metrics in diabetic macular edema. *Int. J. Ophthalmol.* 2021;14:1888-1894. doi: 10.18240/ijo.2021.12.12.

18. Chu Z, Lin J, Gao C, Xin C, Zhang Q, Chen CL, Roisman L, et al. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J. Biomed. Opt.* 2016;21:66008. doi: 10.1117/1.JBO.21.6.066008.

19. Eldaly Z, Soliman W, Sharaf M, Reyad AN. Morphological characteristics of normal foveal avascular zone by optical coherence tomography angiography. *J. Ophthalmol.* 2020;8281459. doi: 10.1155/2020/8281459.

20. Pramil V, Levine ES, Waheed NK. Macular vessel density in diabetic retinopathy patients: how can we accurately measure and what can it tell us? *Clin. Ophthalmol.* 2021;15:1517-1527. doi: 10.2147/OPHTH.S272328.

21. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafit CA, Kashani AH. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57:362-370. doi: 10.1167/iov.15-18904.

22. AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: Quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int. Ophthalmol.* 2019;39:1845-1859. doi: 10.1007/s10792-018-1013-0.

23. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology.* 2016;123:2368-2375. doi: 10.1016/j.ophttha.2016.07.010.

Отримано/Received 04.11.2024

Рецензовано/Revised 27.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 31.01.2025 ■

Information about authors

Sviatoslav Suk, PhD in Medicine, Head of Outpatient Polyclinic Department "Center for Laser Eye Treatment Methods", Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; phone: +380 (67) 501-98-89; <https://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

Sergiy Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Mykhailo I. Kovtun, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mik.60@ukr.net; phone: +380 (50) 323-74-20; <https://orcid.org/0009-0004-6622-3626>

Bohdan Zhupan, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: ophtahalm.mil@gmail.com; phone: +380 (50) 312-10-11; <https://orcid.org/0000-0001-8428-2508>

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 financial exposure.

Authors' contribution. S. Suk — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; S. Mogilevskyy — research concept and design, writing conclusions; M. Kovtun — analysis of received data; B. Zhupan — analysis of received data, writing conclusions.

S.A. Suk¹, S.Yu. Mogilevskyy², M.I. Kovtun², B.B. Zhupan²

¹ Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

A new method of assessing microcirculation of the central retina in patients with different stages of diabetic macular edema in type 2 diabetes

Abstract. Background. Diabetic macular edema (DME) can develop at any stage of diabetic retinopathy, regardless of its severity. One of the triggers believed to be responsible for the accumulation of fluid in the macular area is ischemia as a frequent and severe complication of diabetic retinopathy. Optical coherence tomography angiography is a non-invasive technique that allows for visualization of retinal vascular plexus layers, quantification of microvascular parameters and correlation with functional and morphological data. Research aimed at identifying early preclinical biomarkers of microvascular abnormalities in the diabetic retina is very important, as early treatment is associated with better outcomes. The purpose is to evaluate microcirculation of the central retina in patients with different stages of diabetic macular edema in type 2 diabetes using a new method of optical coherence tomography angiography. **Materials and methods.** 680 patients (1296 eyes) from the Ukrainian population with type 2 diabetes mellitus and non-proliferative diabetic retinopathy were under observation. DME0 was diagnosed in 720 eyes (55.56 %), DME1 in 194 eyes (14.97 %), DME2 in 196 eyes (15.12 %), DME3 in 186 eyes (14.35 %). From this group, 477 patients (936 eyes) underwent various DME treatment according to protocols for a specific stage of edema. 203 patients (360 eyes) with DME were not treated due to their refusal, this group was the target of our study. In addition to standard ophthalmic examinations, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, and computer perimetry were performed. The binarization method was used to calculate the capillary density (CD) and the area of the foveal avascular zone (FAZ). Next, an algorithm was applied to the binarized image to select pixels adjacent in color, and after counting the gray pixels, the FAZ with an area in the superficial and deep capillary plexus of the macular area was identified. The ratio of the obtained indicators of the FAZ/CD of the superficial and deep

capillary plexuses was evaluated, which corresponded to the developed coefficient of microcirculation in the superficial and deep capillary plexuses of the central retina at different stages of DME. **Results.** During optical coherence tomography angiography at the time of admission, in 200 eyes with DME0, the average CD of superficial capillary plexus was $13.07 \pm 0.60 \text{ mm}^2$, in 54 eyes with DME1 — $11.48 \pm 0.80 \text{ mm}^2$, in 56 eyes with DME2 — $9.06 \pm 0.70 \text{ mm}^2$, in 50 eyes with DME3 — $7.45 \pm 0.40 \text{ mm}^2$. The CD of the deep plexus in DME0 was $18.59 \pm 0.30 \text{ mm}^2$, DME1 — $17.37 \pm 0.40 \text{ mm}^2$, DME2 — $15.82 \pm 0.50 \text{ mm}^2$, DME3 — $11.88 \pm 1.00 \text{ mm}^2$. When studying superficial plexus, the FAZ at DME0 was $0.45 \pm 0.05 \text{ mm}^2$, DME1 — $0.54 \pm 0.04 \text{ mm}^2$, DME2 — $0.74 \pm 0.05 \text{ mm}^2$, DME3 — $0.81 \pm 0.05 \text{ mm}^2$. During the study of the deep plexus, the FAZ in DME0 was $0.43 \pm 0.03 \text{ mm}^2$, DME1 — $0.57 \pm 0.04 \text{ mm}^2$, DME2 — $0.70 \pm 0.03 \text{ mm}^2$, DME3 — $0.75 \pm 0.06 \text{ mm}^2$. In patients with type 2 DM, the coefficient of microcirculation in the superficial capillary plexus of the central retina was significantly increased by 40 % in DME1, in DME2 by 2 times, in DME3 by 3 times compared to the control group and patients with DME0 ($H = 277.47$; $p < 0.01$). The coefficient of microcirculation in the deep capillary plexus of the central retina had a significant increase of 2 times in DME1 and 3 times in DME2 and DME3 compared to the control group and patients with DME0 ($H = 320.53$; $p < 0.01$). **Conclusions.** The coefficient of microcirculation in the superficial and deep capillary plexuses developed by us can be considered a prognostic marker of the microcirculation state of the central retinal zone in diabetic macular edema in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and type 2 diabetes.

Keywords: diabetic macular edema; optical coherence tomography angiography; macular coefficient of microcirculation; type 2 diabetes mellitus

Гончарова О.А.^{1,2}, Дубовик В.М.², Герасименко Л.В.², Чернявська І.В.¹¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Вплив хронічного стресу на показники особистісної та ситуативної тривожності у хворих на дифузний токсичний зоб

Резюме. Актуальність. У статті наведено дані стосовно статевих і вікових характеристик особистісної та ситуативної тривожності на тлі хронічного стресу, пов'язаного з воєнним станом, у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ). **Мета:** визначити й оцінити стан тривожності згідно зі шкалою STAI у хворих на ДТЗ, які тривалий час перебувають у стресі через воєнний стан у країні. **Матеріали та методи.** У 53 пацієнтів із ДТЗ віком 31–73 роки, які перебували на лікуванні у клініці ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМН України», проведено опитування за шкалою тривожності Спілбергера, що є засобом самооцінки рівнів особистісної та ситуативної тривожності, зокрема в умовах воєнного стану. **Результати.** В обстеженій групі у 41,51 % пацієнтів ДТЗ маніфестував під час воєнних дій. Було встановлено, що у 37,74 % обстежених стан особистісної тривожності був максимальним і відповідав двом балам за шкалою Спілбергера. У 52,83 % він був середнім і тільки у 9,43 % — низьким. Середній вік у групі з максимальним ступенем тривожності був вірогідно вищим, ніж у підгрупах із середнім ($P < 0,001$) і низьким ($P < 0,01$) рівнями. Щодо особистісної тривожності, то вірогідної різниці у вікових показниках чоловіків і жінок немає. У жінок вірогідно частіше виявляється максимальний рівень особистісної тривожності, ніж у чоловіків (48,48 % проти 20,0 %, $P < 0,05$). Стан ситуативної тривожності у всіх респондентів — 41,51 % (високий рівень), 43,4 % (середній) і 15,09 % (низький). Як і за даними особистісної тривожності, у жінок частіше виявляється максимальний рівень ситуативної тривожності, ніж у чоловіків, але ці показники не досягають вірогідних значень (48,48 % проти 30,0 %). **Висновки.** Із госпіталізованих за останній рік хворих на ДТЗ у 41,51 % захворювання маніфестувало на тлі хронічного стресу, спричиненого воєнним станом у країні. На тлі воєнного стану більш ніж третина хворих на ДТЗ має максимальний рівень і особистісної, і ситуативної тривожності. Ступінь підвищеної тривожності на тлі ДТЗ є вірогідно вищим у хворих старшого віку. Максимальний ступінь ситуативної тривожності частіше спостерігається у жінок, але у чоловіків, які мають цей рівень, вірогідно молодший вік.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб; хронічний стрес; особистісна і ситуативна тривожність

Вступ

Період воєнного стану, який триває вже майже три роки, значною мірою впливає на показники захворюваності населення, зокрема на ендокринну патологію [1].

Тривога стає найпоширенішим психічним розладом серед різних груп населення у всьому світі [2], хоча стверджується, що вона недостатньо діагностована [3]. А.І. Вакс і співавт. шляхом поглибленого сис-

тематичного огляду та метарегресії оцінили глобальну поширеність тривожних розладів, яка досягає 7,3 %, у діапазоні від 5,3 % (африканські культури) до 10,9 % (євро-англійські культури) [4].

Тривога характеризується надмірним занепокоєнням, настороженістю та фізичними симптомами, що виникають через підвищену активацію симпатичної нервової системи. Тривога може значно погіршити когнітивні здібності людини та спричинити негативне

когнітивне упередження [5]. Це загрожує якості життя та може навіть призвести до суїцидальних тенденцій. Необхідні додаткові дослідження, зосереджені на тривожності, її скринінгу, діагностиці та лікуванні [6].

В огляді М. Balsamo зі співавт. [7] стверджувалося, що подальші пошуки мають бути спрямовані на геріатричну популяцію шляхом розробки анкет, які складатимуться лише з кількох пунктів із прямою оцінкою, щоб забезпечити адекватне тестування людей зі зниженою когнітивною продуктивністю й інвалідністю.

Оцінка тривожності за шкалою Спілбергера (STAI) використовується найбільш часто. Індекс її цитування становить понад 160 001 із моменту першої публікації [8]. Показано, що STAI має відмінні психометричні властивості з хорошою надійністю та валідністю. Опитувальник може вимірювати тривожність як у здорових, так і в клінічних популяціях [9]. За допомогою опитувальника можна визначити осіб із діагнозом тривожного розладу і неклінічні контрольні групи. Було також показано, що люди, які мають вищі оцінки за шкалою STAI, більш схильні відчувати тривогу та більш вразливі до тривожних розладів. Розроблена анкета має універсальний потенціал застосування, оскільки є ефективним інструментом для виявлення різноманітних психічних розладів у геріатричних пацієнтів. Вона чутлива до впливу лікування. Крім того, її можна використовувати для перевірки тривожності у різних спеціальних підгрупах. Також її застосовували при поведінковій залежності у геріатричних пацієнтів, а також при деяких захворюваннях, зокрема ревматологічних, урологічних, хворобі Паркінсона та розсіяному склерозі [10].

У хворих із розладами щитоподібної залози цю анкету застосовували більшою мірою при оцінці рівня тривожності у пацієнтів із вузловим зобом або раком щитоподібної залози [11]. Велика кількість попередніх доказів показали корисність і валідність шкал STAI.

Згідно зі STAI стан реактивної (ситуативної) тривожності виникає при потраплянні у стресову ситуацію і характеризується суб'єктивним дискомфортом, напруженістю, занепокоєнням і вегетативним збудженням. Цей стан є мінливим і відрізняється різною інтенсивністю. Таким чином, значення підсумкового показника за цими підшкалами дозволяє не тільки оцінити рівень актуальної тривоги піддослідного, а й визначити, чи перебуває він під впливом стресу, а також яка інтенсивність цього впливу. Визначення рівня особистісної тривожності з використанням опитувальника дозволяє

виявити особливості стану тривожності як властивості, що формується внаслідок тривалого впливу різноманітних факторів.

Метою дослідження було визначення стану тривожності згідно зі шкалою STAI у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ), які тривалий час перебувають у стресі через воєнний стан в Україні.

Матеріали та методи

Нами у клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено 53 пацієнти із ДТЗ віком 31–73 роки ($49,66 \pm 1,81$), яких було поділено на підгрупи за гендерною ознакою (чоловіків — 20, віком $47,45 \pm 2,5$ року; жінок — 33, віком $51,0 \pm 2,48$ року). Маніфестація хвороби у 31 пацієнта перевищувала термін 3 роки ($9,64 \pm 0,92$ року), а у 22 хворих перші прояви ДТЗ діагностовано за останні три роки (період воєнних дій), тривалість хвороби $1,27 \pm 0,15$ року.

Серед цих хворих проведено опитування за шкалою тривожності Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). Перша шкала є інформативним засобом самооцінки рівня тривожності у певний момент (реактивної тривожності як стану), друга — особистісної тривожності як стійкої характеристики людини. Стан тривожності в обох шкалах від 2 до 4 балів показує ступінь тривожності, де 2 — максимальний, 3 — середній, а 4 — низький (Spielberger et al., 1970).

Статистичну обробку одержаних даних проведено методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel. Вірогідність відмінностей середніх величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різниця вважалася значущою при $P < 0,05$.

Результати

Отримані дані свідчать, що на тлі воєнних дій ступінь особистісної тривожності (за шкалою STAI) хворих на ДТЗ був максимальним у 37,74 % обстежених, приблизно у половини обстежених (52,83 %) він був середнім і лише у 9,43 % — низьким.

Привертає увагу той факт, що середній вік у групі з максимальним ступенем тривожності був вірогідно вищим, ніж у підгрупах із середнім ($P < 0,001$) і низьким ($P < 0,01$) рівнями (табл. 1).

Слід зазначити відсутність вірогідної різниці вікових показників у чоловіків і жінок щодо особистісної тривожності. У жінок вірогідно частіше виявляється максимальний рівень особистісної тривожності, ніж у чоловіків (48,48 проти 20,0 %, $P < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 1. Особистісна тривожність (за шкалою STAI) у хворих на ДТЗ на тлі воєнних дій

Бали	Кількість респондентів		Вік
	n = 53	%	
2	20	37,74	$57,75 \pm 2,41^{1,2}$
3	28	52,83	$44,90 \pm 2,43^1$
4	5	9,43	$43,60 \pm 3,81^2$

Примітки: ¹— $P < 0,001$; ²— $P < 0,01$.

При оцінці стану ситуативної тривожності відзначалося вірогідне підвищення середнього віку хворих із максимальним рівнем тривожності як проти середнього ($P < 0,05$), так і проти низького ($P < 0,001$) (табл. 3).

Аналіз самооцінки ситуативної тривожності показав, що у загальній групі воєнний стан супроводжується збільшенням частоти низького рівня тривожності порівняно з особистісною тривожністю (15,09 % проти 9,43 %, на 5,66 %) за рахунок зменшення частоти середнього рівня (43,4 % проти 52,8 %, на 9,4 %). Максимальний рівень тривожності у відсоткових показниках вірогідних змін теж не показав (41,51 % проти 37,74 %, на 3,77 %), хоча відзначалася тенденція до його зростання.

Слід відзначити, що, як і за даними особистісної тривожності, у жінок частіше виявляється максимальний рівень ситуативної тривожності, ніж у чоловіків. Однак ці показники не досягають вірогідних значень (48,48 % проти 30,0 %). Спостерігається вірогідне підвищення вікового показника у жінок із максимальним балом тривожності на відміну від чоловіків ($P < 0,05$) (табл. 4).

Таким чином, на тлі воєнного стану більш ніж у половини обстежених хворих на ДТЗ встановлено максимальний рівень особистісної та ситуативної тривожності, причому частота максимального рівня особистісної тривожності не має статевих відмінностей, а частота максимального рівня ситуативної тривожності була вірогідно вищою у жінок.

Обговорення

Оцінюючи одержані результати, слід підкреслити, що стрес визнано одним із найважливіших зовнішніх етіологічних факторів ДТЗ [12, 13].

Доведено, що тривалий стрес викликає зміни в імунній, ендокринній і центральній нервовій системах, здатні запустити ДТЗ [14, 15]. Велика кількість ретроспективних досліджень виявила позитивну кореляцію між стресом і початком ДТЗ [16–20].

Зафіксовано збільшення захворюваності на ДТЗ під час великих війн [21–23]. В обстеженій групі у 41,51 % пацієнтів ДТЗ маніфестував під час воєнних дій.

Найважливішу роль у відповіді на екстремальні фактори відводять гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній регуляції поряд із симпатоадреналовою та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою осями [19, 24].

Досвід нинішнього воєнного стану свідчить про швидку соматизацію стресового розладу, тому існує необхідність розглядати постраждалих як осіб із загальною патологією організму, тобто із загальним дезадапційним синдромом. Такий підхід повинен оптимізувати підходи до діагностики та лікування захворювань, діагностованих у період воєнного стану, зокрема тиреоїдної патології.

Висновки

Із госпіталізованих за останній рік хворих на ДТЗ у 41,51 % захворювання маніфестувало на тлі хронічного стресу, викликаного воєнним станом у країні.

Таблиця 2. Гендерні особливості особистісної тривожності (за шкалою STAI) у хворих на ДТЗ на тлі воєнних дій

Бали	Чоловіки			Жінки		
	n = 20	%	Вік	n = 33	%	Вік
2	4	20,0 ¹	58,25 ± 4,49	16	48,48 ¹	57,62 ± 2,86
3	13	65,0	44,62 ± 3,11	15	45,45	45,27 ± 3,75
4	3	15,0	45,30 ± 3,38	2	6,06	41,30 ± 10,00

Примітка: ¹ — $P < 0,005$.

Таблиця 3. Ситуативна тривожність (за шкалою STAI) у хворих на автоімунну патологію щитоподібної залози на тлі воєнних дій

Бали	Кількість респондентів		Вік
	n = 53	%	
2	22	41,51	54,77 ± 2,67 ^{1, 2}
3	23	43,40	46,83 ± 2,86 ¹
4	8	15,09	43,75 ± 3,28 ²

Примітки: ¹ — $P < 0,05$; ² — $P < 0,001$.

Таблиця 4. Гендерні особливості особистісної тривожності (за шкалою STAI) у хворих на ДТЗ на тлі воєнних дій

Бали	Чоловіки			Жінки		
	n = 20	%	Вік	n = 33	%	Вік
2	6	30,0	47,40 ± 3,82 ¹	16	48,48	56,31 ± 2,54 ¹
3	10	50,0	47,50 ± 3,03	13	39,39	46,31 ± 4,59
4	4	20,0	42,5 ± 3,7	4	12,12	45,0 ± 5,9

Примітка: ¹ — $P < 0,05$.

На тлі воєнного стану більш ніж третина хворих на ДТЗ має максимальний рівень і особистісної, і ситуативної тривожності.

Ступінь підвищеної тривожності на тлі ДТЗ є вірогідно вищим у хворих старшого віку.

Максимальний ступінь ситуативної тривожності частіше спостерігається у жінок, але у чоловіків, які мають цей рівень, вірогідно молодший вік.

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

Список літератури

1. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, Tovkai O, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.
2. Booth RW, Sharma D, Leader TI. The age of anxiety? It depends where you look: changes in STAI trait anxiety, 1970–2010. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2016;51:193–202. doi.org/10.1007/s00127-015-1096-0.
3. Pankiv V, Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(6):424–427. https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310.
4. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013 May;43(5):897–910.
5. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jul;30(4):183–92. doi: 10.1097/YIC.0000000000000078. PMID: 25932596.
6. McNally RJ. Attentional bias for threat: Crisis or opportunity? *Clin Psychol Rev*. 2019 Apr;69:4–13. doi: 10.1016/j.cpr.2018.05.005. Epub 2018 May 21. PMID: 29853421.
7. Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Fairfield B. Assessment of anxiety in older adults: A review of self-report measures. *Clin. Interv. Aging*. 2018;6(13):573–593. doi: 10.2147/CIA.S114100.
8. Ilardi CR, Gamboz N, Iavarone A, Chieffi S, Brandimonte MA. Psychometric properties of the STAI-Y scales and normative data in an Italian elderly population. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Oct;33(10):2759–2766. doi: 10.1007/s40520-021-01815-0. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33733325; PMCID: PMC7968568.
9. Zsido AN, Arato N, Inhof O, Janszky J, Darnai G. Short versions of two specific phobia measures: The snake and the spider questionnaires. *J Anxiety Disord*. 2018 Mar;54:11–16. doi: 10.1016/j.janxdis.2017.12.002. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29306023.
10. Zsido AN, Teleki SA, Csokasi K, Rozsa S, Bandi SA. Development of the short version of the spielberger state-trait anxiety inventory. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113223. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113223. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: *Psychiatry Res*. 2024 May;335:115777. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115777. PMID: 32563747.
11. Lebouilleux S, Borget I, Labro S, Bidault S, Vielh P, Hartl D, Dauchy S, et al. Frequency and intensity of pain related to thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 2013;23(9):1113–8. doi: 10.1089/thy.2012.0461.

12. Markomanolaki ZS, Tigani X, Siamatras T, Bacopoulou F, Tsartsalis A, Artemiadis A, et al. Stress Management in Women with Hashimoto's thyroiditis: A Randomized Controlled Trial. *J Mol Biochem*. 2019;8(1):3–12. PMID: 31404454; PMCID: PMC6688766.
13. Willems JIA, van Twist DJL, Peeters RP, Mostard GJM, van Wijngaarden RFATL. Stress-Induced Graves Disease: Spontaneous Recovery After Stress Relief. *J Endocr Soc*. 2023 Dec 13;8(1):bvad157. doi: 10.1210/jendso/bvad157. PMID: 38148855; PMCID: PMC10750305.
14. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T, Tanaka M, Kawai T, Okamoto Y, Miyauchi A, Imagawa A. Graves' disease and mental disorders. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019 Oct 11;19:100207. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100207. PMID: 31763175; PMCID: PMC6864135.
15. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014 May;58(2-3):193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0. PMID: 24798553.
16. Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41:89–104. doi.org/10.1503/JPN.140217.
17. Fairbrother N, Corbyn B, Thordarson DS, Ma A, Surm D. Screening for perinatal anxiety disorders: Room to grow. *J. Affect. Disord*. 2019;250:363–370. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.052.
18. Plaza A, Garcia-Esteve L, Ascaso C, Navarro P, Gelabert E, Halperin I, et al. Childhood sexual abuse and hypothalamus-pituitary-thyroid axis in postpartum major depression. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):159–63. doi: 10.1016/j.jad.2009.07.021. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19740549.
19. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T, Tanaka M, Kawai T, Okamoto Y, et al. Graves' disease and mental disorders. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019 Oct 11;19:100207. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100207. PMID: 31763175; PMCID: PMC6864135.
20. Karachentsev Y, Goncharova O, Dubovyk V, Gerasymenko L, Pobelensky K. Influence of stress on cellular immunity in patients with autoimmune thyroid pathology. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(5):337–342. doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1417.
21. Vita R, Lapa D, Trimarchi F, Benvenega S. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Endocrine*. 2015 Feb;48(1):254–63. doi: 10.1007/s12020-014-0289-8. Epub 2014 May 23. PMID: 24853882.
22. Usenko O, Khomenko I, Kovalenko A, Saliutin R. Stress and surgical diseases of thyroid gland in environment of the armed conflict (review of literature and own observations), *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2022;89(3-4). doi: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.73.
23. Goncharova O, Dubovik V, Imanova N, Gerasimenko L, Sazonov M, Pobelensky K, Chernyavska I. Heart rhythm disorders in patients with diffuse toxic goiter under conditions of stress associated with martial law. *Problems of Endocrine Pathology*. 2024;81(3):14–19. doi: 10.21856/j-PEP.2024.3.02.
24. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid*. 1998 Jan;8(1):37–41. doi:10.1089/thy.1998.8.37. PMID: 9492151.

Отримано/Received 09.12.2024

Рецензовано/Revised 31.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2025 ■

Information about authors

Olga Goncharova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; phone: +380 (50) 323-39-13; Senior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>
Viktor Dubovyk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology and Gynecology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dvn0467@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4260-6070>

Leonid Gerasymenko, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology and Gynecology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: leonidgerasimenko23@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2865-8897>

Iryna Chernyavska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: iv.cherniavska@knmu.edu.ua, irinacherneavska22@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4834-3972>

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.

O.A. Goncharova^{1,2}, V.M. Dubovyk², L.V. Gerasymenko², I.V. Chernyavska¹

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

The effect of chronic stress on indicators of personal and situational anxiety in patients with Graves' disease

Abstract. Background. The article provides data on the gender and age characteristics of the state of personal and situational anxiety against the background of chronic stress associated with martial law in patients with Graves' disease. The purpose was to determine and evaluate the state of anxiety according to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) in patients with Graves' disease who are under stress for a long time due to the state of war in the country. **Materials and methods.** In 53 patients with Graves' disease, aged 31–73 years, who were treated in the clinic of the State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU”, a survey was conducted according to the STAI, which is a mean for self-assessment of the levels of personal and situational anxiety, including under martial law. **Results.** In the examined group, 41.51 % of patients had Graves' disease manifestations during military operations. It was found that in 37.74 % of the examined, the state of personal anxiety was maximal, which corresponded to 2 points on the STAI. It was average in 52.83 % of cases and low in only 9.43 %. The mean age in the group with the maximum degree of anxiety was significantly higher than in the subgroups with average ($P < 0.001$) and low

($P < 0.01$) levels. It should be noted that there is no probable difference in age indicators between men and women in terms of personal anxiety. The maximum level of personal anxiety is more likely to be detected in women than in men (48.48 vs. 20.0 %, $P < 0.05$). The situational anxiety was as follows: high — in 41.51 % of respondents, average — in 43.4 % and low — in 15.09 %. As with the data on personal anxiety, women have the maximum level of situational anxiety more often than men, but these indicators do not reach probable values (48.48 vs. 30.0 %). **Conclusions.** In 41.51 % of patients with Graves' disease who were hospitalized over the past year, the disease manifested itself against the background of chronic stress caused by the martial law in the country. Due to this, more than a third of patients with Graves' disease have the maximum level of both personal and situational anxiety. The degree of increased anxiety on the background of Graves' disease is probably higher in older patients. The maximum degree of situational anxiety is more often observed in women, but men who have this level are probably younger.

Keywords: Graves' disease; chronic stress; personal and situational anxiety

УДК 616-008.9-07(048.8):001.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1517>

Михальчишин Г.¹, Комісаренко Ю.¹, Косінов А.²
¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського НАМН України», м. Київ, Україна

Стратегія немедикаментозного менеджменту метаболічного синдрому, який супроводжується станом предіабету та артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Стан предіабету передбачає можливість досягти в людини стійких нормальних показників глікемії, запобігти подальшому розвитку цукрового діабету без застосування медикаментозної терапії. Ефективність і безпека застосування рослинних кардіопротекторів при метаболічному синдромі, який супроводжується предіабетом, всебічно вивчається в усьому світі. **Мета роботи:** визначити та вивчити можливості впливу на показники вуглеводного й ліпідного обмінів, а також на артеріальний тиск натурального кардіопротектора в пацієнтів з метаболічним синдромом. **Матеріали та методи.** Пацієнти були розподілені на 3 групи: у першій (група контролю) була призначена дієтотерапія та фізична активність, у другій і третій — дієтотерапія, фізична активність і фітопрепарат у різних дозуваннях. Проводилося вимірювання показників глюкози і глікованого гемоглобіну (HbA1c) натще, виконували ліпідограму і моніторинг артеріального тиску, а також оцінювали індекс якості життя до лікування, через 4 і 8 тижнів. Індекс якості життя оцінювали за сумою балів, які пацієнти самостійно проставляли в опитувальнику EQ-5D-5L. **Результати.** Проведені клінічні спостереження в трьох обраних групах показали здатність препарату на рослинній основі гармонізувати показники ліпідограми з тенденцією до досягнення норми та знижувати глюкозу крові та HbA1c натще. У групі дослідження 2, у якій пацієнти приймали фітопрепарат по 2 капсули 2 рази на день, намітився більш виражений зсув у бік норми показників ліпопротеїнів низької і високої щільності, загального холестеролу і тригліцеридів. Також у цій групі порівняно з групою дослідження 1 і групою контролю була зафіксована більш виражена тенденція до нормалізації артеріального тиску і більш значний гіпоглікемічний ефект: зниження глюкози натще з $6,22 \pm 0,13$ ммоль/л до $5,22 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), що дозволяє обґрунтовано припустити існування певної дозозалежної ефективності препарату. **Висновки.** Кардіопротектор показав ефективність у немедикаментозній корекції проявів метаболічного синдрому, і передусім предіабету. Завдяки високому профілю безпеки натуральних активних інгредієнтів фітокомплексу практикуючі лікарі можуть повною мірою використовувати потенціал немедикаментозної корекції проявів предіабету.

Ключові слова: метаболічний синдром; предіабет; артеріальна гіпертензія; кардіопротекція; фітотерапія; якість життя

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є хронічним захворюванням глобального масштабу. За оцінками, у 2030 році 578 мільйонів осіб матимуть цукровий діабет, і це число зросте на 51 %, а до 2045 року захворювання вразить понад 700 мільйонів осіб [1]. ЦД2, який характеризується гіперглікемією внаслідок прогресуючого порушення секреції інсуліну на тлі інсулінорезистент-

ності, Всесвітня організація охорони здоров'я визначила як серйозну загрозу здоров'ю. Міжнародна діабетична федерація підрахувала, що поширеність діабету, яка становила 10,5 % у 2021 році, зросте до 11,3 % до 2030 року і до 12,2 % до 2040 року [2].

Пацієнти із ЦД2 мають високий ризик розвитку коморбідної патології, що може призвести до розвитку хронічної хвороби нирок, сліпоті, ампутації кінцівок і

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Комісаренко Юлія Ігорівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ендокринології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: julia.komissarenko@gmail.com

For correspondence: Yulia Komissarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: julia.komissarenko@gmail.com

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

ранньої інвалідизації, збільшення витрат на медичне обслуговування і зниження якості життя. Крім того, було виявлено, що пацієнти із ЦД2 мають на 15 % підвищений ризик передчасної смерті та приблизно на 20 років коротшу очікувану тривалість життя [3, 4].

Очевидним є те, що особи з надлишковою вагою, нездоровими харчовими звичками, малорухомим способом життя і сімейним анамнезом цукрового діабету мають підвищений ризик розвитку захворювання [4, 5]. Оскільки нездоровий спосіб життя може прискорити появу цукрового діабету, раннє втручання в харчові звички стає одним із стовпів профілактики [6, 7].

За останні кілька років кількість людей, які вживають рослинну їжу, зросла. Рандомізовані дослідження показали, що функція бета-клітин і чутливість до інсуліну значно покращилися в пацієнтів з надмірною вагою, які перейшли на рослинну дієту з низьким вмістом жирів [8, 9]. Хронічне запалення разом з резистентністю до інсуліну відіграють ключову роль у патогенезі ожиріння, і обидва вони пов'язані з розвитком ЦД2 [10, 11]. Рослинна дієта, як правило, багата клітковиною, хлорогеновими кислотами, певними амінокислотами, ненасиченими жирними кислотами й антиоксидантами, які можуть знизити рівень маркерів запалення [11, 12].

Показники якості життя хворих на цукровий діабет є нижчими порівняно із загальною популяцією через поганий контроль діабету, його ускладнень, страх перед чимось невідомим, страх сімейних і соціальних наслідків, а також страх проходити етапи діагностики і пробувати нові методи лікування [13]. Основними завданнями лікування ЦД2 є запобігання гострим і хронічним ускладненням, поліпшення якості життя і збільшення його тривалості [14].

Останніми роками лікарями всіх спеціальностей широко використовується термін «предіабет». Предіабет характеризується підвищеним рівнем глюкози крові, але не на постійній основі [15]. При предіабеті має місце порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще, при цьому рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) перебуває в межах 5,7–6,4 % [16]. Стан предіабету передбачає можливість досягти в людини стійких нормальних показників глікемії, запобігти подальшому розвитку цукрового діабету без застосування медикаментозної терапії. Це можливо лише завдяки корекції способу життя: упорядкуванню дієти та фізичних навантажень з метою зниження ваги та врегулювання ліпідного обміну, запобігання стресовим впливам, нормалізації сну, відмові від шкідливих звичок.

Також для гармонійного налаштування метаболізму вуглеводів і жирів, нормалізації артеріального тиску (АТ) і, як наслідок, зниження серцево-судинних ризиків у повсякденній клінічній практиці застосовуються фітопрепарати, зокрема на основі берберину, отриманого з екстракту барбарису (*Berberis aristata*), і фітокомплексів, що містять екстракт плодів бергамоту (*Citrus bergamia* Risso) [17, 18].

Мета роботи: визначити та вивчити можливості впливу на показники вуглеводного й ліпідного обміну, а також на артеріальний тиск натурального кардіопротектора в пацієнтів з метаболічним синдромом.

Матеріали та методи

На базі клінік кафедри ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ) і ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) була набрана когорта пацієнтів з метаболічним синдромом і артеріальною гіпертензією (ст. 0–І) для клінічного моніторингу. Пацієнти були розподілені на 3 групи:

— група контролю ($n = 30$), у якій пацієнтам було призначено дієтотерапію з обмеженням тваринних жирів, повною відмовою від солодкої їжі та хлібних виробів, збільшеною часткою рослинної клітковини; помірні фізичні навантаження у формі двох прогулянок у спокійному темпі ходьби вранці та ввечері тривалістю до однієї години;

— група дослідження 1 ($n = 30$), у якій пацієнтам було призначено аналогічну дієту і фізичні навантаження, а також фітокомплекс із полікозанолам по 1 капсулі 2 рази на день упродовж двох місяців;

— група дослідження 2 ($n = 30$), у якій пацієнтам було призначено аналогічну дієту і фізичні навантаження, а також фітокомплекс із полікозанолам по 2 капсули 2 рази на день упродовж двох місяців.

Склад однієї капсули дієтичної добавки масою нетто 400 мг: берберин гідрохлорид (з екстракту кореня індійського барбарису [*Berberis aristata*]) (основний) — 250 мг, екстракт плодів бергамоту (*Citrus bergamia* Risso) (комплекс із поліфенольним екстрактом бергамоту) (не менше за 25 % флаванонів) — 130 мг, полікозанол (стандартизований до 99% аліфатичного спирту) — 5 мг.

Пацієнтам визначали показники глюкози і глікованого гемоглобіну натще, виконували ліпідограму і моніторинг артеріального тиску, а також оцінювали індекс якості життя до лікування, через 4 і 8 тижнів (рис. 1).

Індекс якості життя оцінювали за сумою балів, які пацієнти самостійно проставляли в опитувальнику за п'ятьма обраними категоріями (домен EQ-5D-5L, 2023): рухливість, здатність до самообслуговування, щоденна активність, наявність дискомфорту чи болю, наявність тривожності або депресії [19].

Для первинної обробки даних використано пакет прикладних програм MS Excel 2010. Первинна обробка даних включала: відбір даних для проведення аналі-



Рисунок 1. Загальний дизайн дослідження

зу, стандартизацію даних, аналіз однорідності вибірок, визначення типу розподілу. Для статистичного аналізу цифрових даних використано пакет прикладних програм Statistica 6.0 for Windows, StatSoft Inc., USA. Статистично вірогідними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати

Вихідні дані в трьох досліджуваних групах продемонстрували, що рівень глікемії натще був підвищеним і перебував у діапазоні від $6,22 \pm 0,13$ ммоль/л до $6,63 \pm 0,11$ ммоль/л, HbA1c у середньому становив $6,46 \pm 0,06$ %.

Це підтверджувало наявність предіабету в пацієнтів досліджуваних груп. Також визначався підвищений рівень загального холестеролу, тригліцеридів і холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на тлі знижених показників холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (табл. 1).

Через 4 тижні ми зафіксували тенденцію до нормалізації показників у всіх трьох групах спостереження. У групі контролю рівень ХС ЛПНЩ становив $3,91 \pm 0,06$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ — $0,89 \pm 0,12$ ммоль/л, тригліцеридів — $3,14 \pm 0,09$ ммоль/л, глюкози натще — $6,01 \pm 0,13$ ммоль/л, а HbA1c — $6,06 \pm 0,06$ %. Рівень загального холестеролу при цьому залишився без змін. У той же час у групі дослідження 1 рівень загального холестеролу зменшився в середньому з $6,13 \pm 0,08$ ммоль/л до $4,94 \pm 0,11$ ммоль/л; рівень ХС ЛПНЩ становив $3,98 \pm 0,17$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ — $1,03 \pm 0,19$ ммоль/л, тригліцеридів — $4,94 \pm 0,19$ ммоль/л, глюкози натще — $5,97 \pm 0,11$ ммоль/л, а HbA1c — $5,88 \pm 0,08$ %.

Натомість у групі дослідження 2, у якій пацієнти приймали фітопрепарат по дві капсули 2 рази на день, намітився більш виражений зсув у бік нормалізації показників ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ, загального холестеролу і тригліцеридів. Також у цій групі порівняно з групою дослідження 1 і групою контролю був зафіксований більш значний гіпоглікемічний ефект: зниження глюкози натще з $6,22 \pm 0,13$ ммоль/л до $5,22 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), що дозволяє обґрунтовано припустити існування певної дозозалежної ефективності рослинного кардіопротектора.

Означена тенденція до нормалізації показників ліпідограми та рівнів глюкози і HbA1c збереглася і через 8 тижнів лікування. Так, у групі контролю вміст

загального холестеролу був зафіксований на рівні $4,88 \pm 0,11$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ — $2,91 \pm 0,09$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ — $0,94 \pm 0,11$ ммоль/л, тригліцеридів — $2,94 \pm 0,19$ ммоль/л, глюкози натще — $5,96 \pm 0,13$ ммоль/л, а HbA1c — $6,02 \pm 0,08$ %.

Однак слід зазначити, що найбільш виражене зниження рівня загального холестеролу, ХС ЛПНЩ (з $4,81 \pm 0,16$ ммоль/л до $2,49 \pm 0,11$ ммоль/л), тригліцеридів при одночасному зростанні вмісту ХС ЛПВЩ (з $0,88 \pm 0,11$ ммоль/л до $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л) продемонстрували показники саме в групі дослідження 2 ($p < 0,05$).

Зміна способу життя і прийом кардіопротекторного фітопрепарату прогнозовано привели до зниження АТ у пацієнтів усієї когорти. Проте варто зауважити, що в групі контролю через 8 тижнів дієтотерапії і фізичних навантажень показники АТ пацієнтів були в середньому на рівні 138/84 мм рт.ст., у той час як у групах дослідження 1 і 2 — на рівні 122/79 і 124/78 мм рт.ст. відповідно (рис. 2–4).

Отримані результати можуть свідчити про кращу антигіпертензивну ефективність схеми менеджменту пацієнтів з предіабетом, у яку інтегрований кардіопротекторний фітокомплекс, адже показники систолічного АТ у групах дослідження були на 14–16 мм рт.ст. нижчими за такі в групі контролю.

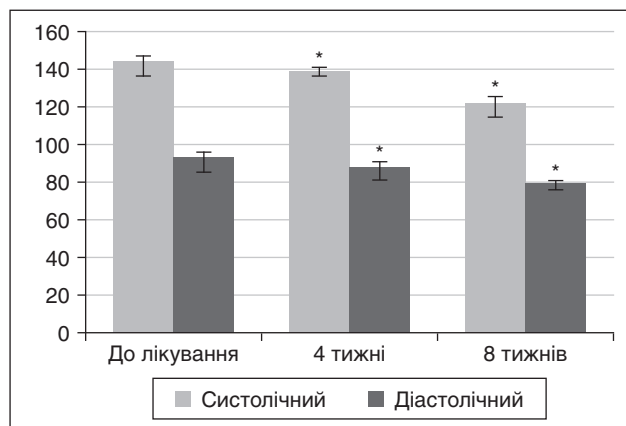


Рисунок 2. Показники артеріального тиску пацієнтів (мм рт.ст.) групи контролю в динаміці
Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 1

Показники	Контрольна група			Група дослідження 1			Група дослідження 2		
	До лікування	4 тижні*	8 тижнів*	До лікування	4 тижні**	8 тижнів**	До лікування	4 тижні**	8 тижнів**
ХС загальний, ммоль/л	$5,03 \pm 0,08$	$5,08 \pm 0,11$	$4,88 \pm 0,11$	$6,13 \pm 0,08$	$4,94 \pm 0,11$	$4,66 \pm 0,14$	$6,06 \pm 0,18$	$4,62 \pm 0,13$	$4,41 \pm 0,15$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,91 \pm 0,11$	$3,91 \pm 0,06$	$2,91 \pm 0,09$	$4,77 \pm 0,11$	$3,98 \pm 0,17$	$2,98 \pm 0,07$	$4,81 \pm 0,16$	$2,71 \pm 0,09$	$2,49 \pm 0,11$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,12$	$0,94 \pm 0,11$	$0,88 \pm 0,19$	$1,03 \pm 0,19$	$1,19 \pm 0,16$	$0,88 \pm 0,11$	$0,91 \pm 0,13$	$1,22 \pm 0,09$
Тригліцериди, ммоль/л	$4,04 \pm 0,15$	$3,14 \pm 0,09$	$2,94 \pm 0,19$	$4,34 \pm 0,15$	$4,94 \pm 0,19$	$2,94 \pm 0,09$	$4,14 \pm 0,05$	$2,44 \pm 0,15$	$1,46 \pm 0,08$
Глюкоза, ммоль/л	$6,42 \pm 0,06$	$6,01 \pm 0,13$	$5,96 \pm 0,13$	$6,63 \pm 0,11$	$5,97 \pm 0,11$	$5,77 \pm 0,16$	$6,22 \pm 0,13$	$5,61 \pm 0,08$	$5,22 \pm 0,08$
HbA1c, %	$6,51 \pm 0,09$	$6,06 \pm 0,06$	$6,02 \pm 0,08$	$6,71 \pm 0,09$	$5,88 \pm 0,08$	$5,66 \pm 0,08$	$6,46 \pm 0,06$	$5,96 \pm 0,09$	$5,13 \pm 0,14$

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

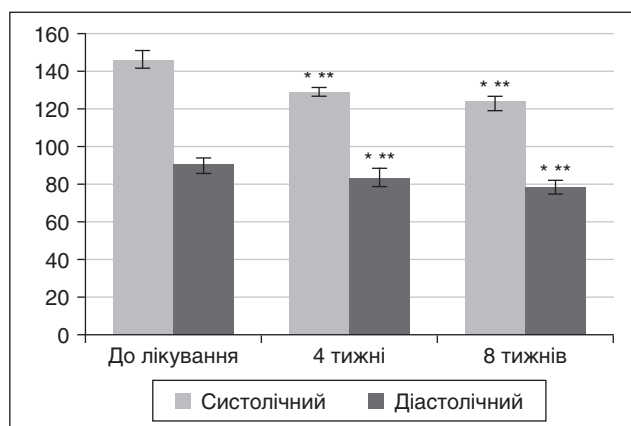


Рисунок 3. Показники артеріального тиску пацієнтів (мм рт.ст.) досліджуваної групи 1 у динаміці

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

Заповнення опитувальника EQ-5D-5L продемонструвало, що як у групах дослідження, так і в групі контролю показник якості життя (в балах) покращувався в динаміці (рис. 5).

Суб'єктивна оцінка пацієнтами свого стану прогнозовано ставала більш позитивною у відповідь на початок ведення здорового способу життя в групі контролю і на застосування кардіопротекторного фітопрепарату — в досліджуваних групах.

Не зайвим буде зауважити, що найвищі сумарні значення EQ-5D-5L були зафіксовані в групі дослідження 2 ($13,6 \pm 1,9$ бала), у якій пацієнти вживали вдвічі більшу кількість фітопрепарату на день. У цьому контексті натуральні складові кардіопротектора завдяки високому профілю безпеки надають клініцистам можливість використовувати в рутинній практиці потенціал дозозалежного ефекту.

Обговорення

Зміна способу життя, яка включає дієтотерапію та фізичну активність, визнана ефективною в немедикаментозному менеджменті метаболічного синдрому

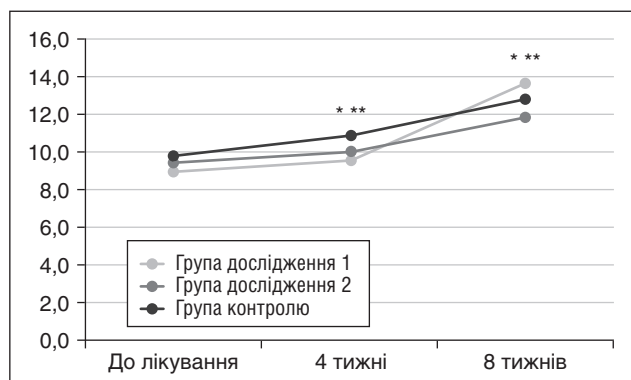


Рисунок 5. Показники якості життя пацієнтів (бали) в динаміці

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

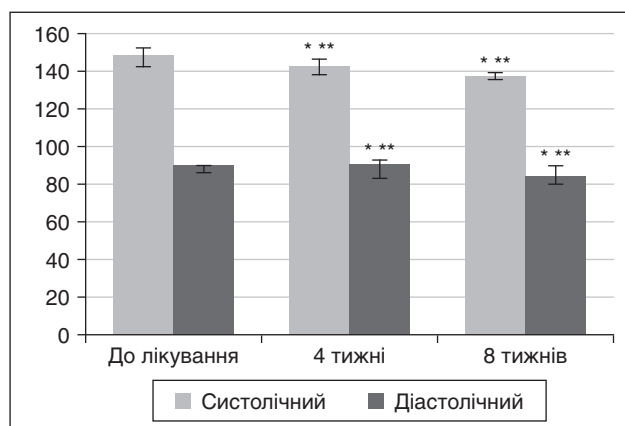


Рисунок 4. Показники артеріального тиску пацієнтів (мм рт.ст.) досліджуваної групи 2 у динаміці

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

і предіабету як його частини [20, 21]. Ефективність і безпека застосування рослинних кардіопротекторів всебічно вивчаються в усьому світі [22, 24].

Численні дослідження підтверджують, що застосування екстрактів барбарису і бергамоту дає позитивні ефекти в пацієнтів з дисліпідемією, метаболічним синдромом, предіабетом, цукровим діабетом і артеріальною гіпертензією [17, 18, 22, 24].

Берберин сприяє підвищенню чутливості клітин до інсуліну, зменшенню вироблення глюкози в печінці та збільшенню використання глюкози в м'язах. Берберин підтримує здоров'я серця: сприяє зниженню ризику серцевих подій, зменшуючи рівень ХС ЛПНЩ, а також знижує інтенсивність судинного запалення та АТ [17, 23]. Бергамот має ангіопротекторні властивості та знижує рівень загального холестерину в крові, а також здатний нормалізувати показники АТ [25]. Поліконазол підтвердив свою ефективність у зниженні рівня холестеролу та нормалізації метаболізму глюкози [26, 27].

Враховуючи вищенаведене, можна зробити обґрунтований висновок, що поєднання в одному препараті берберину, бергамоту і поліконазолу робить можливим комплексний вплив на компоненти метаболічного синдрому: предіабет та артеріальну гіпертензію.

Проведені нами клінічні спостереження в трьох обраних групах показали здатність препарату з берберином, бергамотом і поліконазолом гармонізувати показники ліпідограми з тенденцією до досягнення норми і знижувати глюкозу крові та HbA1c натще. Також препарат більш ефективно нормалізував АТ порівняно з групою контролю, а в більшому дозуванні — порівняно з групою дослідження 1. Завдяки високому профілю безпеки натуральних активних інгредієнтів фітопрепарату практикуючі лікарі можуть повною мірою використовувати потенціал немедикаментозної корекції проявів предіабету.

Висновки

Кардіопротектор з берберином, бергамотом і поліконазолом показав ефективність у немедикаментозній корекції проявів метаболічного синдрому, і передусім предіабету.

Порівняно з контролем препарат вірогідно знижував показники ліпідограми і нормалізував рівень глюкози й глікованого гемоглобіну в групах дослідження. Фітокомплекс поступово знижував у динаміці систолічні й діастолічні значення артеріального тиску, а пацієнти відзначили поліпшення показників якості життя.

Застосування натуральних фітокомплексів з поліконазолом можна розглядати як обґрунтовану стратегію немедикаментозного менеджменту метаболічного синдрому, який супроводжується станом предіабету й артеріальною гіпертензією.

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

Список літератури

1. Silva JCDE, Anghinoni ICAB, Gomes MB. Plant-Based Food for the Prevention of Type 2 Diabetes: Scoping Review. *Nutrients*. 2024;16:1671.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S145-S157.
3. Pappachan JM, Fernandez CJ, Ashraf AP. Rising tide: The global surge of type 2 diabetes in children and adolescents demands action now. *World J Diabetes*. 2024 May 15;15(5):797-809.
4. Ferreira PL, Morais C, Pimenta R, Ribeiro I, Amorim I, Alves SM, Santiago L. Knowledge about type 2 diabetes: its impact for future management. *Front Public Health*. 2024 Mar 8;12:1328001.
5. Lee SJ, Kim HJ, Kim J et al. Effect of physical activity on risk reduction of infective endocarditis among patients with diabetes: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2024;14:22254.
6. Wu J, Li T, Guo M et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue. *Cell Discov*. 2024;10:45.
7. Guzman-Vilca WC, Carrillo-Larco RM. Number of People with Type 2 Diabetes Mellitus in 2035 and 2050: A Modelling Study in 188 Countries. *Curr Diabetes Rev*. 2024 Jan 12.
8. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Guri-anov V, Pankiv V et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *eClinicalMedicine* 2025;79:103008. Published Online xxx <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103008>.
9. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep*. 2024 Mar 22;7(3):e2004.
10. Ye J, Wu Y, Yang S, Zhu D, Chen F, Chen J, Ji X, Hou K. The global, regional and national burden of type 2 diabetes mellitus in the past, present and future: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 14;14:1192629.
11. Chatzianagnostou K, Gaggini M, Suman Florentin A, Simo-nini L, Vassalle C. New Molecules in Type 2 Diabetes: Advancements, Challenges and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2024;25:6218.
12. Dominguez LJ, Veronese N, Marrone E, Di Palermo C, Iommi C, Ruggirello R et al. Vitamin D and Risk of Incident Type 2 Diabetestest in Older Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024;16:1561.

13. Alfieri CM, Molinari P, Cinque F, Vettoretti S, Cespiati A, Bignamini D et al. What Not to Overlook in the Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Nephrological and Hepatological Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024;25:7728.
14. Albai O, Braha A, Timar B, Timar R. Predictive Factors for Altered Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2024;13:4389.
15. Kim SH. Reframing prediabetes: A call for better risk stratification and intervention. *J Intern Med*. 2024 Jun;295(6):735-747.
16. Amelia R, Harahap J, Zulham, Fujiati II, Wijaya H. Educational Model and Prevention on Prediabetes: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2024;20(6):e101023221945.
17. Belwal T, Bisht A, Devkota HP, Ullah H, Khan H, Pandey A, Bhatt ID, Echeverría J. Phytopharmacology and Clinical Updates of Berberis Species Against Diabetes and Other Metabolic Diseases. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 18;11:41.
18. Nauman MC, Johnson JJ. Clinical application of bergamot (Citrus bergamia) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr Food Nutr Metab*. 2019 Mar;6(2):10.15761/IFNM.1000249.
19. Sendekie AK, Dagnew EM, Tefera BB, Belachew EA. Health-related quality of life and its determinants among patients with diabetes mellitus: a multicentre cross-sectional study in Northwest Ethiopia. *BMJ Open*. 2023 Jan 25;13(1):e068518.
20. Zhang H, Guo Y, Hua G, Guo C, Gong S, Li M, Yang Y. Exercise training modalities in prediabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 19;15:1308959.
21. Gallardo-Gómez D et al. Optimal Dose and Type of Physical Activity to Improve Glycemic Control in People Diagnosed With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2024 Feb 1;47(2):295-303.
22. McBenedict B et al. The Role of Alternative Medicine in Managing Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Jun 8;16(6):e61965.
23. Abushouk AI, Salem AMA, Abdel-Daim MM. Berberis vulgaris for cardiovascular disorders: a scoping literature review. *Iran J Basic Med Sci*. 2017 May;20(5):503-510. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8674. PMID: 28656085; PMCID: PMC5478778.
24. Governa P, Baini G, Borgonetti V, Cettolin G, Giachetti D, Magnano AR, Miraldi E, Biagi M. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*. 2018 Jan 4;23(1):105.
25. Toth PP et al. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front Pharmacol*. 2016 Jan 6;6:299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299. PMID: 26779019; PMCID: PMC4702027.
26. Cho KH, Nam HS, Baek SH, Kang DJ, Na H, Komatsu T, Uehara Y. Beneficial Effect of Cuban Policosanol on Blood Pressure and Serum Lipoproteins Accompanied with Lowered Glycated Hemoglobin and Enhanced High-Density Lipoprotein Functionalities in a Randomized, Placebo-Controlled, and Double-Blinded Trial with Healthy Japanese. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 8;24(6):5185.
27. Uehara Y, Komatsu T, Sasaki K, Abe S, Nakashima S, Yamamoto T, Kim JE, Cho KH. Cuban policosanol improves high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity in healthy Japanese subjects. *Front Nutr*. 2024 Jan 8;10:1297008.

Отримано/Received 03.11.2024
Рецензовано/Revised 05.12.2024
Прийнято до друку/Accepted 16.12.2024 ■

Information about authors

Galyna Myhalchyshyn, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Yulia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: julia.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Andrii Kosinov, Gromashevskyy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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.

G. Myhalchyshyn¹, J. Komisarenko¹, A. Kosinov²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Gromashevskyy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Strategy of non-drug management of metabolic syndrome, which is accompanied by prediabetes and hypertension

Abstract. Background. The condition of prediabetes implies the possibility to achieve stable normal glycemic indicators in order to prevent the further development of diabetes without using drug therapy. The effectiveness and safety of herbal cardioprotectors in metabolic syndrome accompanied by prediabetes is being comprehensively studied all over the world. The purpose was to determine and study the possibilities of influence of natural cardioprotector, on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, as well as on blood pressure in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods.** Patients were divided into 3 groups: in the first one (control group), diet therapy and physical activity were prescribed, in the second and third — diet therapy, physical activity and herbal cardioprotector in different dosages. Fasting glucose and glycated hemoglobin (HbA1C), lipidogram and blood pressure were monitored, the quality of life index was assessed before treatment, after 4 and 8 weeks. The quality of life index was estimated by the sum of points self-reported by patients on the EQ-5D-5L questionnaire. **Results.** Conducted clinical observations in three selected groups showed the ability of natural

cardioprotector to harmonize the indicators of lipidogram with a tendency to reach the norm and to reduce fasting blood glucose and HbA1C. In study group 2, in which patients took 2 capsules of herbal medicine twice daily, there was a more pronounced shift towards normalization of low- and high-density lipoproteins, total cholesterol and triglycerides. Also, in this group compared to study group 1 and control group, a more pronounced tendency to blood pressure normalization and a more significant hypoglycemic effect were recorded: a decrease in fasting glucose from 6.22 ± 0.13 to 5.22 ± 0.08 mmol/l ($p < 0.05$), which allows us to reasonably assume the existence of a certain dose-dependent effectiveness of cardioprotector. **Conclusions.** Herbal cardioprotector has shown effectiveness in the non-medicinal correction of metabolic syndrome manifestations and, first of all, prediabetes. Due to the high safety profile of the natural active ingredients of herbal remedy, practitioners can fully use the potential of non-pharmacological correction of prediabetes.

Keywords: metabolic syndrome; prediabetes; hypertension; cardioprotection; phytotherapy; quality of life

Бобрик М.І.¹, Юзвенко В.С.², Малий Д.Ю.¹, Комісаренко Ю.І.¹
¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Зв'язок рівня мелатоніну й інсулінорезистентності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу за умов хронічного стресу під час воєнного стану

Резюме. Актуальність. Останніми роками з'явилася інформація про зв'язок між мелатоніном й інсуліном та експресією рецепторів мелатоніну в центральній нервовій системі. Вираженість дефіциту мелатоніну у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) протягом війни може змінюватися. **Мета:** оцінити динаміку рівня нічного мелатоніну і його зв'язок з вираженістю інсулінорезистентності (ІР) у пацієнтів з ЦД2 під час повномасштабної війни в Україні порівняно з довоєнним станом. **Матеріали та методи.** У період 2021–2024 рр. було проведено проспективне дослідження, у яке включалися пацієнти з ЦД2 віком 19–75 років у стані компенсації (рівень глікованого гемоглобіну $\geq 6,5$ і $< 8,0$ %). Критеріями виключення були: ЦД2 з наявністю тяжких хронічних ускладнень, рівень глікованого гемоглобіну $< 6,5$ %, гострі запальні процеси, онкологічні хвороби, індекс маси тіла ≥ 40 кг/м², прийом антидепресантів, препаратів мелатоніну менше ніж за 2 місяці до дослідження. У рамках дослідження обстежено 404 пацієнти з ЦД2 з різних регіонів України. Лабораторна оцінка рівня мелатоніну в слині проводилася методом твердофазного імуноферментного аналізу. **Результати.** Зросла частота дефіциту мелатоніну у пацієнтів з ЦД2 з 54,3 % у 2021 році до 70,9 % у 2024 році. На тлі приросту частки пацієнтів з дефіцитом мелатоніну серед них спостерігаємо значний приріст частки пацієнтів з індексом НОМА вище за норму з 12,5 % у 2021 році до 47,2 % у 2024 році. Зміни розподілу результатів за індексом НОМА на фоні дефіциту мелатоніну свідчать про підвищення відносного ризику виявлення індексу НОМА вище за норму в групі з дефіцитом мелатоніну в 6,2 раза в 2024 році (OR = 6,2; 95% ДІ: 1,9–26,5). **Висновки.** Вплив стресу війни, безсоння є більш вагомими чинниками ризику патологічних рівнів індексу НОМА на тлі дефіциту мелатоніну. Пацієнтам з ЦД2 рекомендовано оцінювати рівень мелатоніну в слині з плануванням подальшої його корекції у тих, хто має дефіцит мелатоніну, оскільки така корекція спроможна призводити до зниження ІР і поліпшення вуглеводного обміну.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; мелатонін; інсулінорезистентність, стрес війни

Вступ

Мелатонін має повну хімічну назву N-ацетил-5-метокситриптамін. Він є похідним амінокислоти триптофану. Мелатонін синтезується в епіфізі й низці периферичних тканин: підшлунковій залозі, нирках, серці, печінці, адипоцитах, тонкій кишці, легенях, передміхуровій залозі, яєчниках, матці та шкірі [1, 2].

У нормі рівень мелатоніну в сироватці крові максимальний вночі і мінімальний удень. Тому мелатонін ще називають «гормоном темряви» [3, 4]. Він має залежність від типу тканини, у низці тканин, як-от печінка, нирки, серце, селезінка, рівень мелатоніну більш високий. При порушенні циркадних ритмів порушується й крива біосинтезу і секреції мелатоніну,

наприклад, у робітників нічної зміни, що може призводити до схильності до цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), інсулінорезистентності (ІР), частішого розвитку метаболічно асоційованої хвороби печінки [5–7]. Вплив мелатоніну на рівень інсулінорезистентності та артеріальний тиск у змінних робітників був позитивним [8]. Вважається, що зв'язок між мелатоніном і метаболічним синдромом здійснюється за допомогою лептину і греліну, необхідна профілактика циркадних розладів, яка може запобігти розвитку метаболічного синдрому [9, 10].

«Мелатонін опосередковує свою дію через два різні мембранні рецептори, пов'язані з G-білком, тобто рецептор мелатоніну 1, MT1 (кодується MTNR1A), і рецептор мелатоніну 2, MT2 (кодується MTNR1B), а також третій тип рецептора мелатоніну, MT3; однак його функція залишається не до кінця зрозумілою; окрім цих трьох мембранних рецепторів, мелатонін також має ядерний рецептор, відомий як ретиноїдний кислотний пов'язаний (RAR) орфанний ядерний гормональний рецептор (RZR/RORα), який, як вважають, існує в деяких тканинах, і імуномодулююча та протипухлинна дія мелатоніну має внутрішньоклітинну природу, яка залежить від ядерної сигналізації» [11]. Ізоформи MT1 і MT2 знаходяться в острівцях підшлункової залози, які секретують інсулін і глюкагон [12, 13], агоністи рецепторів мелатоніну спроможні впливати на ЦД шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь в експерименті [14]. Крім того, «рецептори мелатоніну також експресуються в центральній нервовій системі (у різних частинах головного та спинного мозку) та інших периферичних тканинах, а саме печінці та жировій тканині, де вони сприяють регуляції метаболічних функцій» [15].

Останніми роками з'явилася інформація про знижений рівень мелатоніну у пацієнтів з ЦД2, зв'язок між мелатоніном та інсуліном, а також були описані різні позитивні ефекти, які справляє мелатонін при ЦД: протизапальний, антиоксидантний, регулюючий глікемію, зменшуючий інсулінорезистентність [16, 17]. «Геномні дослідження показали, що рідкісні варіанти рецептора мелатоніну 1b (MTNR1B) також пов'язані з порушенням толерантності до глюкози та підвищеним ризиком ЦД2. Крім того, лікування екзогенним мелатоніном на клітинних лініях, моделях гризунів і хворих на цукровий діабет показало потужний ефект у полегшенні діабету та інших пов'язаних з ним ускладнень. Це підкреслює роль мелатоніну в гомеостазі глюкози» [18].

В умовах російсько-української повномасштабної війни, яка супроводжується значними стресами, три-

можними розладами, порушеннями сну, актуальною є оцінка рівня мелатоніну у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Мета: оцінити динаміку рівня нічного мелатоніну і його зв'язок з вираженістю інсулінорезистентності у пацієнтів з ЦД2 під час повномасштабної війни в Україні порівняно з довоєнним станом.

Матеріали та методи

У період 2021–2024 рр. було проведене проспективне дослідження, у яке включалися пацієнти з ЦД2 віком 19–75 років у стані компенсації (рівень глікованого гемоглобіну $\geq 6,5$ і $< 8,0$ %). Критеріями виключення були: ЦД2 з наявністю тяжких хронічних ускладнень, рівень глікованого гемоглобіну $< 6,5$ %, гострі запальні процеси, онкологічні хвороби, індекс маси тіла ≥ 40 кг/м², прийом антидепресантів, препаратів мелатоніну менше ніж за 2 місяці до дослідження.

У рамках дослідження обстежено 404 пацієнти з ЦД2 з різних регіонів України: у 2021 році — 184 пацієнти, у 2024 році — 220 пацієнтів. Групи були порівнянні за віком та статтю. Середній вік у групі пацієнтів 2021 року становив $39,0 \pm 3,5$ року, у групі 2024 року — $40,0 \pm 2,5$ року.

Обстеження на мелатонін в слині та рахування індексу НОМА проводилося протягом 1 доби у кожного пацієнта: вночі збиралася проба слини (2:00–3:00), вранці натще пацієнти здавали кров для підрахунку індексу НОМА. Лабораторна оцінка рівня мелатоніну в слині проводилася методом твердофазного імуноферментного аналізу. Індекс інсулінорезистентності НОМА рахували за формулою: НОМА-індекс = глюкоза (венозна кров) $\times$ інсулін/22,5. Визначення інсуліну проводили імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках, визначення глюкози венозної крові проводили колориметричним методом.

У статистичній оцінці результатів для порівняння використано $P(\chi^2)$ — оцінку суттєвості різниці між групами за критерієм χ^2 -квадрат. Статистичні підрахунки проводилися за допомогою програми Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результати

При порівнянні двох груп пацієнтів з ЦД2 виявили зміну структури результатів за частотою виявлення дефіциту мелатоніну — зросла частота дефіциту мелатоніну з 54,3 % у 2021 році до 70,9 % у 2024 році ($p = 0,0006$) (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за рівнями мелатоніну серед обстежених в 2021 та 2024 рр.

Групи	2021		2024		P (χ^2)
	n	%	n	%	
Дефіцит	100	54,3	156	70,9	P = 0,0006
Норма	84	45,7	64	29,1	
Усього	184	100,0	220	100,0	

Примітка: P (χ^2) — оцінка суттєвості різниці між групами за критерієм χ^2 -квадрат.

Таблиця 2. Структура результатів за індексом НОМА серед пацієнтів з ЦД2 і дефіцитом мелатоніну у 2024 році порівняно з 2021 роком, n (%)

НОМА	Мелатонін (дефіцит)		Мелатонін (норма)	
	2021	2024	2021	2024
Норма	88 (87,5)	82 (52,8)	58 (69,4)	39 (61,5)
Вище норми	12 (12,5)	74 (47,2)	26 (30,6)	25 (38,5)
Усього	100 (100)	156 (100)	84 (100)	64 (100)
P (χ^2)	= 0,0007		= 0,516	

Примітка: P (χ^2) — оцінка суттєвості різниці між групами за критерієм хі-квадрат.

Серед пацієнтів з нормальним рівнем мелатоніну структура результатів за індексом НОМА змінилась несуттєво, з незначним приростом частки пацієнтів з підвищеним рівнем індексу НОМА (з 30,6 до 38,5 %). Водночас на тлі приросту частки пацієнтів з дефіцитом мелатоніну серед них спостерігаємо значний приріст частки пацієнтів з індексом НОМА вище за норму з 12,5 % у 2021 році до 47,2 % у 2024 році (p = 0,0007) (табл. 2).

Зміни розподілу результатів за індексом НОМА на фоні дефіциту мелатоніну свідчать про підвищення відносного ризику виявлення індексу НОМА вище за норму в групі з дефіцитом мелатоніну в 6,2 раза в 2024 році (OR = 6,2; 95% ДІ: 1,9–26,5). Водночас відносний ризик виявлення індексу НОМА вище за норму в групі без дефіциту мелатоніну зростає в 1,4 раза в 2024 році (OR = 1,4; 95% ДІ: 0,4–4,7). Отже, стресовий чинник (війна) є більш вагомим чинником ризику патологічних рівнів індексу НОМА саме на фоні дефіциту мелатоніну.

Обговорення

Зв'язок рівня мелатоніну з інсулінорезистентністю, метаболізмом глюкози був описаний низкою авторів [19, 20]. У 2021 році ми публікували дані 53 осіб з ІР: 34 жінок і 19 чоловіків, середній вік яких становив 46 років. Було виявлено, що середній рівень мелатоніну в слині пацієнтів сягав $9,4 \pm 1,5$ пг/мл (при нормі 10–58 пг/мл). Коефіцієнт детермінації продемонстрував підвищення індексу НОМА та зниження концентрації мелатоніну в усіх пацієнтів [21]. Також було показано, що у пацієнтів з ЦД2, порівняно зі здоровими людьми, знижена нічна секреція мелатоніну, а введення мелатоніну пацієнтам, залежно від дизайну досліджень, показало суперечливі результати, також є неоднозначні повідомлення про мелатонін і ризик розвитку ЦД2, пов'язаний із посиленням або ослабленням мелатонінової сигналізації [22, 23]. Введення мелатоніну підсилювало явища інсулінорезистентності і погіршувало результати тесту толерантності до глюкози [24], «лікування мелатоніном 17 пацієнтів чоловічої статі з діабетом 2-го типу протягом 3 місяців знизило чутливість до інсуліну на 12 %» [25], а в іншому дослідженні після 5 місяців лікування описано поліпшення вуглеводного обміну, зниження глікованого гемоглобіну; поліпшення профілю ліпідів описано при 3-місячному курсі мелатоніну в дозі 6 мг [26, 27].

З огляду на особливості проживання стресу війни населенням України на третьому році повномасштабного військового конфлікту спостерігається погіршення якості сну внаслідок шахедних і ракетних атак або їхнього тривожного очікування [28]. Ми дослідили ситуацію на третьому році війни з метою оцінки поширеності дефіциту мелатоніну серед пацієнтів з ЦД2, а також його впливу на частоту ІР у таких пацієнтів. Ми отримали вірогідний ріст частоти дефіциту мелатоніну серед наших пацієнтів у 2024 році порівняно з довоєнним періодом, а також виявили, що індекс НОМА вище за норму в групі з дефіцитом мелатоніну в 6,2 раза в 2024 році, що збігається з думкою низки науковців, роботи яких згадувалися вище, про вірогідність зв'язку дефіциту мелатоніну з ІР. Отримані нами статистичні дані щодо оцінки рівня мелатоніну у хворих на ЦД2 цінні також через унікальні трагічні умови проведення дослідження, які склалися в Україні з лютого 2022 року.

Висновки

Наше дослідження показало, що вплив стресу війни, безсоння є вагомими чинниками ризику патологічних рівнів індексу НОМА на тлі дефіциту мелатоніну.

Оскільки існує медикаментозна корекція дефіциту мелатоніну, пацієнтам з ЦД2 рекомендовано оцінювати рівень мелатоніну в слині з плануванням подальшої його корекції у тих, хто має дефіцит мелатоніну, оскільки така корекція спроможна призводити до зниження ІР і поліпшення вуглеводного обміну.

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

Список літератури

1. Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Apr 8;12:30. doi: 10.1186/s13098-020-00537-z. PMID: 32280378; PMCID: PMC7140344.

2. Szewczyk P, Dziuba A, Poniewierka E. Melatonin — metabolism and the role of pineal hormone. *Nursing and Public Health.* 2018;8(2). doi: 10.17219/pzp/77041.

3. Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, Reiter RJ. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals

and Plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 17;10:249. doi: 10.3389/fendo.2019.00249. PMID: 31057485; PMCID: PMC6481276.

4. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res*. 2015 Aug;59(1):1-23. doi: 10.1111/jpi.12240. Epub 2015 Jun 6. PMID: 25904189.

5. Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020 Mar;63(3):462-472. doi: 10.1007/s00125-019-05059-6. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31915891; PMCID: PMC7002226.

6. Hohor S, Mandanach C, Maftai A, Zugravu CA, Oțelea MR. Impaired Melatonin Secretion, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Night Shift Work. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Apr 19;12(4):959. doi: 10.3390/antiox12040959. PMID: 37107334; PMCID: PMC10135726.

7. Hariri A, Mirian M, Zarrabi A, Kohandel M, Amini-Pozveh M, Aref AR, et al. The circadian rhythm: an influential soundtrack in the diabetes story. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 27;14:1156757. doi: 10.3389/fendo.2023.1156757. PMID: 37441501; PMCID: PMC10333930.

8. Hannemann J, Laing A, Middleton B, Schwedhelm E, Marx N, Federici M, et al. Effect of oral melatonin treatment on insulin resistance and diurnal blood pressure variability in night shift workers. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pharmacol Res*. 2024 Jan;199:107011. doi: 10.1016/j.phrs.2023.107011. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38029806.

9. Brochard H, Boudebessé C, Henry C, Godin O, Leboyer M, Étain B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: Is sleep the missing link? *Encephale*. 2016 Dec;42(6):562-567. French. doi: 10.1016/j.encep.2015.08.007. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27663044.

10. Shabani A, Foroozanzard F, Kavossian E, Aghadavod E, Ostadmohammadi V, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2019 May 1;250:51-56. doi: 10.1016/j.jad.2019.02.066. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30831541.

11. Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008 Apr;44(3):273-9. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x. Epub 2008 Jan 9. PMID: 18194202.

12. Hajam YA, Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats. *Life Sci*. 2019 Dec 15;239:117046. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117046. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31730869.

13. Ahmad Hajam Y, Rai S, Basheer M, Ghosh H, Singh S. Protective Role of Melatonin in Streptozotocin Induced Pancreatic Damages in Diabetic Wistar Rat. *Pak J Biol Sci*. 2018 Jan;21(9):423-431. doi: 10.3923/pjbs.2018.423.431. PMID: 30724043.

14. Zhou J, Zhang J, Luo X, Li M, Yue Y, Laudon M, et al. Neu-P11, a novel MT1/MT2 agonist, reverses diabetes by suppressing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2017 Oct 5;812:225-233. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.07.001. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28687198.

15. Patel R, Parmar N, Pramanik Palit S, Rathwa N, Ramachandran AV, Begum R. Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? *Biochimie*. 2022 Nov;202:2-14. doi: 10.1016/j.biochi.2022.01.001. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35007648.

16. Owino S, Buonfiglio DDC, Tchio C, Tosini G. Melatonin Signaling a Key Regulator of Glucose Homeostasis and Energy Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 17;10:488. doi: 10.3389/fendo.2019.00488. PMID: 31379753; PMCID: PMC6651071.

17. Garaulet M, Qian J, Florez JC, Arendt J, Saxena R, Scheer FAJL. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time to Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Mar;31(3):192-204. doi: 10.1016/j.tem.2019.11.011. Epub 2020 Jan 1. PMID: 31901302; PMCID: PMC7349733.

18. Rathwa N, Patel R, Palit SP, Parmar N, Rana S, Ansari MI, et al. β -cell replenishment: Possible curative approaches for diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Oct 30;30(11):1870-1881. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.006. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32994121.

19. Serhiyenko A, Sehin V, Kuznets V, Serhiyenko V. Melatonin and blood pressure: a narrative review. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(3):218-224. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1393>.

20. Kravchun P, Dunaieva I, Kravchun N. Features of using prolonged-release melatonin in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(2):143-148. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1260>.

21. Bobryk M, Tutschenko T, Sidorova I, Burka O, Krotkyk O, Serbeniuk A. Insulin resistance in the XXI century: multimodal approach to assessing causes and effective correction, *Reproductive Endocrinology*. 2021;62:97-103. <https://doi.org/10.18370/2309-4117,2021,62,97-103>.

22. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: too little, too much or just right? *Diabetologia*. 2017 May;60(5):826-829. doi: 10.1007/s00125-017-4249-8. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28303303.

23. Bonnefond A, Froguel P. The case for too little melatonin signalling in increased diabetes risk. *Diabetologia*. 2017 May;60(5):823-825. doi: 10.1007/s00125-017-4255-x. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28314944.

24. Heo JI, Yoon DW, Yu JH, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA, et al. Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *J Pineal Res*. 2018 Sep;65(2):e12493. doi: 10.1111/jpi.12493. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29607540.

25. Lauritzen ES, Kampmann U, Pedersen MGB, Christensen LL, Jessen N, Møller N, et al. Three months of melatonin treatment reduces insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes — A randomized placebo-controlled crossover trial. *J Pineal Res*. 2022 Aug;73(1):e12809. doi: 10.1111/jpi.12809. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35619221; PMCID: PMC9540532.

26. Rezyanfar MR, Heshmati G, Chehrei A, Haghverdi F, Rafiee F, Rezyanfar F. Effect of bedtime melatonin consumption on diabetes control and lipid profile. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2017;37(1). doi: 10.1007/s13410-016-0497-2.

27. Bobryk M, Pankiv V, Yerokhovych V, Yuzvenko V, Malyi D, Komisarenko Y, Mikulets L. Dynamics of cortisol levels and the state of vitamin D supply during the full-scale war in Ukraine in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(7):529-533. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1452>.

Отримано/Received 06.01.2025

Рецензовано/Revised 11.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2025 ■

Information about authors

Maryna Bobryk, PhD, Associate Professor, Endocrinology Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7477-213X>
 Violetta Yuzvenko, MD, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5562-4406>
 Dmytro Malyi, Assistant Professor of the Department of Dentistry, Institute of Postgraduate Education Bogomolets Medical University; e-mail: maliydmityriy@gmail.com
 Yulia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-487>

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.

M.I. Bobryk¹, V.S. Yuzvenko², D.Y. Malyi¹, Y.I. Komisarenko¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The relationship between melatonin levels and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus under chronic war stress

Abstract. Background. In recent years, information has emerged about the relationship between melatonin and insulin and the expression of melatonin receptors in the central nervous system. The severity of melatonin deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) may vary during the war. The aim of the study was to assess the changes in nocturnal melatonin levels and its relationship with the severity of insulin resistance in patients with T2DM during the full-scale war in Ukraine compared to the pre-war state. **Materials and methods.** In 2021–2024, a prospective study was conducted, which included patients aged 19–75 years with T2DM in a state of compensation (glycated hemoglobin level ≥ 6.5 and < 8.0 %). The exclusion criteria were: T2DM with severe chronic complications, glycated hemoglobin level < 6.5 %, acute inflammatory processes, oncological diseases, body mass index ≥ 40 kg/m², taking antidepressants, melatonin preparations less than 2 months before the study. The study involved 404 patients with T2DM from different regions of Ukraine. Laboratory assessment of melatonin levels in saliva was performed by solid-phase enzyme-linked immunoassay. **Results.** The

frequency of melatonin deficiency in patients with T2DM increased from 54.3 % in 2021 to 70.9 % in 2024. On the background of an increase in the number of patients with melatonin deficiency, there is a significant increase among them of individuals with an elevated HOMA index, from 12.5 % in 2021 to 47.2 % in 2024. Changes in the distribution of results according to the HOMA index on the background of melatonin deficiency indicate an increase in the relative risk of detecting a HOMA index above normal in the group with melatonin deficiency by 6.2 times in 2024 (odds ratio 6.2, 95% confidence interval: 1.9–26.5). **Conclusions.** The impact of war stress and insomnia are more significant risk factors for pathological levels of the HOMA index on the background of melatonin deficiency. Patients with T2DM are recommended to assess the level of melatonin in saliva with its further correction in those with melatonin deficiency, since such correction can lead to a decrease in insulin resistance and improvement of carbohydrate metabolism.

Keywords: diabetes mellitus type 2; melatonin; insulin resistance; war stress

Efficiency of management of patients with irritable bowel syndrome with constipation and autoimmune thyroiditis with hypothyroidism using rifaximin

Abstract. Background. Irritable bowel syndrome (IBS) is a common gastrointestinal sign of gut-brain axis disorder, which occurs with abdominal pain, bloating and abnormal bowel motility, and may be divided onto subtypes: with prevalence of constipation (IBS-C), diarrhea and mixed. Autoimmune thyroiditis (AIT) is the most prevalent endocrine disorder diagnosed in young patients, which can often coexist with IBS and influence its clinical course. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is usually registered in both disorders. SIBO treatment can improve the course of IBS. The purpose of the study is to assess the efficiency of additional use of rifaximin in treating patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism. **Materials and methods.** It is a prospective single-centered study, which included 77 patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism. All participants were divided into 2 groups: 46 people received clinical guideline IBS treatment (group I), and 31 patients took rifaximin additionally (group II). The intensiveness of gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, bloating, nausea, vomiting, heartburn and epigastric pain was evaluated with the use of Likert 5-grade scale. The mental status was assessed with the Ukrainian version of Hospital Anxiety and Depression Scale. The quality of life was analyzed due to the score on the Ukrainian version of SF-36 survey. SIBO was diagnosed with the help of glucose hydrogen breath test. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 17 software carried on Windows Vista (32-bit). **Results.** Patient group, which additionally used rifaximin for 14 days, demonstrated higher efficiency in abdominal pain relief ($p = 0.037$), decrease of anxiety ($p = 0.01$) and depression ($p = 0.0007$) level, and lower prevalence of SIBO ($p \leq 0.05$) on the day 45 of the study. The hydrogen level in the exhaled air was significantly lower in this group. The quality-of-life domains "Bodily pain", "Role emotional" and "Role physical" were significantly better in patients who received rifaximin ($p \leq 0.05$). The significant difference was not observed in the intensiveness of bloating, heartburn, nausea, vomiting, and epigastric pain ($p \geq 0.05$). **Conclusions.** The additional use of non-systemic antibiotic rifaximin demonstrated higher efficiency in decreasing abdominal pain intensiveness, improving anxiety and depression and quality of life levels in patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism compared to the clinical guideline IBS-C management. SIBO prevalence and H_2 levels were significantly lower on the day 45 of the study in patients who received rifaximin. **Keywords:** irritable bowel syndrome; constipation; autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; rifaximin; gut microbiome; small intestinal bacterial overgrowth

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common gastrointestinal sign of gut-brain axis disorder, which flows with abdominal pain, bloating and abnormal bowel motility, and may be divided onto subtypes: with prevalence of constipation (IBS-C), diarrhea (IBS-D) and mixed (IBS-M). The world prevalence of IBS due to the different sources is from

1.1 to 45 % [1]. According to the survey using ROME IV diagnostic criteria conducted among citizens of different countries assessed the IBS prevalence in population and women in particular: 5.5 and 7.5 % (United Kingdom), 5.7 and 7.8 % (Canada), 6.1 and 7.1 % (USA) [2]. Analysis of 1966 survey respondents demonstrates a strong influence on the quality of life and everyday activity limitations for almost

73 days annually [3]. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is between 23 and 36 % in patients with IBS and may severely influence its clinical flow [4, 5]. Autoimmune thyroiditis (AIT) is a common autoimmune endocrine pathology that affects working age patients. Autoimmune thyroiditis prevalence was 7.5 (95% CI 5.7–9.6 %) in high income level patients' group, while the prevalence was 11.4 (95% CI 2.5–25.2 %) in low- and medium-income patients' group [6]. Hypothyroidism is the most common complication of AIT. The hypothyroidism signs can severely affect the IBS symptoms [7].

According to the Ukrainian clinical guidelines of functional bowel disorders and irritable bowel syndrome management, approved in 2017 (Guideline No. 00184), IBS-C patients management may include the combination of dietary adjustment, psychotherapy, and symptomatic drug therapy with the limited effect [8]. Considering that the basis of IBS pathogenesis is the disorder of gut-brain axis, the use of tricyclic antidepressants, anticholinergic medications, and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) with high evidence level, is recommended. Visceral hypersensitivity, increased gut permeability and gut microbiome changes play a significant role in the development of the disease at the same time. AGA clinical recommendations for IBS-C management includes the following groups of medications: inhibitor of the gastrointestinal sodium/hydrogen exchange (tenapanor), guanylate cyclase C agonists (plecanatide, linaclotide), partial agonists of the 5-HT₄ receptor (tegaserod), chloride channel type 2 activator (lubiprostone), PEG laxatives, tricyclic antidepressants (duloxetine) and antispasmodics [9]. However, most of those medications are not registered in Ukraine that induces the following search of medical treatment of IBS symptoms. The studies of different ways to influence the gut microbiome, including the use of antibacterial medications and probiotics, demonstrates controversial data. SIBO treatment can improve the IBS symptoms. Despite that SIBO treatment is usually empiric, the 7-day use of antibiotics can decrease the clinical signs and normalize the breath test results for the period from 1 to 3 months in up to 90 % of patients [10]. Rifaximin is a semisynthetic non-systemic broad spectrum antibacterial medication which can inhibit the synthesis of RNA and proteins in gram-positive and gram-negative, aerobic, and anaerobic flora. Rifaximin is not completely absorbed in gastrointestinal tract, which leads to its high concentration in gut lumen. It demonstrated high efficiency in IBS-D treatment and was approved for management of this IBS subtype since 2015 [11–14]. The data for rifaximin use in patients with IBS-C is limited and doesn't provide the exact evidence for its efficiency [15, 16].

The **purpose of the study** is to assess the efficiency of additional use of rifaximin in treating patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism.

Materials and methods

This prospective single-centered study was carried out from April 2023 to December 2024 in Kyiv City Clinical Hospital 4. It included randomly selected patients over 18 years old who met Rome IV criteria for irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C). Exclusion criteria

were presence of inflammatory bowel disease and recent antibacterial or probiotic therapy (3 months before enrollment), history of cancer, pregnant women, presence of any other comorbid autoimmune disorder, history of acute mental disorders. History of hypothyroidism due to the violation of triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) and thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase, thyroglobulin antibodies blood levels, and thyroid ultrasound were used to confirm the diagnosis of AIT with hypothyroidism. The included patients achieved the compensation level of hypothyroidism. Thyroid-stimulating hormone level from 1.0 to 2.5 mcU/ml was considered a compensation criterion for hypothyroidism due to L-thyroxine replacement therapy.

The study included 77 patients, which were recommended the dietary adjustment and receiving 600 mg of trimebutine maleate (the synthetic agonist of opioid receptors) distributed for 3 doses daily, and 400 mg of the prolonged mebeverine distributed for 2 doses daily. 31 random patients were additionally prescribed 1200 mg of rifaximin daily (3 doses of 400 mg daily). The treatment course was 14 days. The efficiency of management was assessed by the surveying and examining patients before treatment and on the day 45.

The clinical status evaluation was provided by assessment of the intensiveness of gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, bloating, nausea, vomiting, heartburn, and epigastric pain with the use of Likert 5-grade scale, where 1 point — absence of the symptom, 2 points — low intensiveness, 3 points — medium intensiveness, 4 points — severe intensiveness, 5 points — very severe intensiveness. The mental status was analyzed with the use of Ukrainian version of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The values of all items were summarized to receive the general value, which could be from 0 to 21 points separately on 2 scales. The result interpretation was the following: 0–7 — absence of the pathology, 8–10 — subclinical anxiety/depression, 11–21 — clinical anxiety/depression.

Quality of life was assessed by the Ukrainian version of SF-36 survey, which includes 36 questions distributed onto 8 domains: physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, social functioning, vitality, role-emotional, and mental health. The result was interpreted with the help of the online kit: <https://orthotoolkit.com/sf-36/>.

SIBO test was provided in 36 patients of the group I and in 30 patients of group II. Glucose hydrogen breath test was used to diagnose SIBO. Gastro+ Gastrolyzer SN GP 020893 (Bedfont Scientific Ltd, Great Britain) was used to measure H₂ concentration in the exhaled air. All patients were recommended to follow the dietary recommendations described in the tool's manual. After baseline measurement the patient ingested 50 g of glucose diluted in 250 mL of water. Measurements were taken every 15 minutes. A rise of H₂ level ≥ 20 ppm (parts per million) over baseline was considered as a positive test result for SIBO [17, 18]. The test duration was 120 minutes.

The patients' examination was completed before treatment and on the day 45 of the study. The clinical efficiency of treatment in each group was assessed by the number of patients with a positive response to medications.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 17 software carried on Windows Vista (32-bit). The normality of the continuous variables distribution was assessed by Shapiro-Wilk test. During the patient data comparison before and after receiving the medication, the data determined as dependent and corresponding to the normal distribution, combines 2 measurement sets of the same persons. The parametric criterion for Student’s t-test was used to verify the significant dynamical changes within the groups. The Mann-Whitney U-test was used to compare differences between two groups (I and II). P-values < 0.05 were considered statistically significant. The values are presented in $M \pm m$, where M is an average value, m is a standard deviation of average value.

Ethical approval

The study was approved by the Bioethical Expertise and Scientific Research Ethics Committee of Bogomolets National Medical University (approval number: 152; date of approval: November 15, 2021) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013). A written informed consent was obtained from all patients enrolled in the study.

Results

There was no difference among the patients of both groups in terms of the age, sex, BMI, and smoking habits. The results are presented in Table 1.

When comparing the average intensiveness of gastrointestinal symptoms values of patients of both groups before and after the treatment, the significant decrease was observed

in the intensiveness of epigastric pain, heartburn, nausea, bloating and abdominal pain withing each of the groups ($p \leq 0.05$). The significant difference in the intensiveness of vomiting was not observed in patients receiving rifaximin ($p \geq 0.09$). The comparison results are presented in Fig. 1.

According to the treatment efficiency results analysis on the day 45 of the study 80.4 % ($n = 37$) patients of group I reported the decrease or absence of the abdominal pain, while the same indicator was 96.8 % ($n = 30$) in the group II ($p \leq 0.05$). There was no significant difference in changes of intensiveness of bloating, heartburn, nausea, vomiting and epigastric pain ($p \geq 0.05$). The treatment efficiency comparison results by different symptoms are shown in Table 2.

According to the mental status analysis both groups showed significant decrease in anxiety and depression levels withing the group after the treatment. The changes in anxiety and depression values of patients of both groups before and after the treatment are presented in Fig. 2.

37 patients (80.43 %) of group I reported the decrease of the anxiety symptoms from the clinical/subclinical to sub-clinical/absence, 2 patients (4.3 %) reported the increase of the anxiety levels. All 31 patients (100 %) of the group II reported the decrease of the anxiety. The depression symptoms improved in 27 patients (58.7 %) of the group I, and 15 patients (48.4 %) of the group II. At the same time, 7 patients (15.2 %) of the group I and 1 patient (3.2 %) of the group II reported the worsening of the depression. Statistical analysis showed the significant difference in the change of mental status in patients of both groups ($p < 0.01$). The results are presented in Table 3.

Quality of life analysis after the treatment resulted in group I demonstrated improvement in the following do-

Table 1. Baseline characteristics of enrolled participants

Characteristics	Group I (n = 46)	Group II (n = 31)	p-value
Age, years	35.96 ± 1.79	39.04 ± 2.01	0.23
Sex: male/female, n (%)	15 (32.6)/31 (67.4)	12 (38.7)/19 (61.3)	0.58
BMI, kg/m²	28.50 ± 0.73	28.49 ± 1.04	0.111
Smoking, n (%)	28 (60.9)	17 (54.8)	0.816

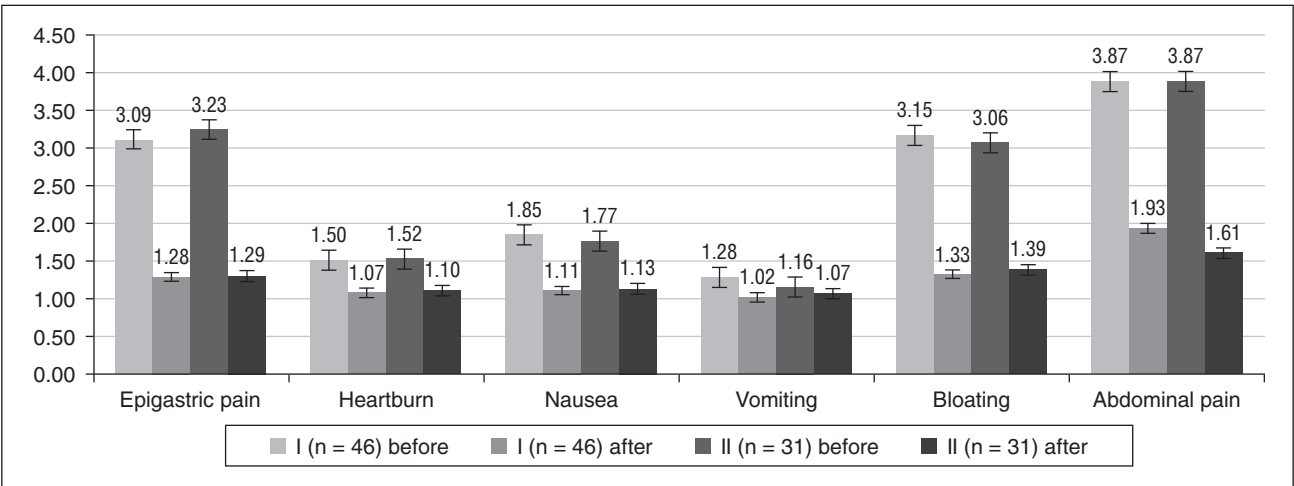


Figure 1. Dynamics for gastrointestinal symptoms data within both groups before and after treatment, points

Table 2. Dynamics of gastrointestinal symptom intensiveness in patients of both groups on the day 45 of the study, $M \pm m$

Symptoms	Group I (n = 46)		Group II (n = 31)	
	No changes	Improvement/symptom resolved	No changes	Improvement/symptom resolved
Bloating	n = 5	n = 41	n = 2	n = 29
	5.00 ± 0.23	41.00 ± 1.88	2.00 ± 0.09	29.00 ± 1.28
p	0.51			
Abdominal pain	n = 9	n = 37	n = 1	n = 30
	9.00 ± 0.18	37.00 ± 0.81	1.00 ± 0.03	30.00 ± 0.95
p	0.037*			
Epigastric pain	n = 5	n = 41	n = 1	n = 30
	5.00 ± 0.23	41.00 ± 1.88	1.00 ± 0.03	30.00 ± 0.95
p	0.22			
Heartburn	n = 29	n = 17	n = 19	n = 12
	29.00 ± 2.06	17.00 ± 1.21	19.00 ± 1.66	12.00 ± 1.05
p	0.88			
Nausea	n = 21	n = 25	n = 17	n = 14
	21.00 ± 1.54	25.00 ± 1.84	17.00 ± 1.52	14.00 ± 1.25
p	0.43			
Vomiting	n = 34	n = 12	n = 28	n = 3
	34.00 ± 2.20	12.00 ± 0.78	28.00 ± 1.49	3.00 ± 0.16
p	0.08			

Note: * — the difference is significant compared to group 1 ($p < 0.05$).

mains: physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, role-emotional. There was no significant difference in the domains social functioning, and mental health. Group II demonstrated the improvement in all domains of quality of life.

The detailed quality of life dynamics in patients of both groups by separate domains before and after the treatment are presented in Table 4.

The improvement in “Bodily pain” domain after the treatment in group I was reported by 35 patients (76 %), and 29 patients (93.5 %) of group II. “Role-physical” score was improved in 21 patients (45.6 %) of group I and 22 patients (70.96 %) of group II. “Mental health” score was better in 29 patients (63 %) of group I and 26 patients (83.9 %) of group II. The results are presented in Table 5.

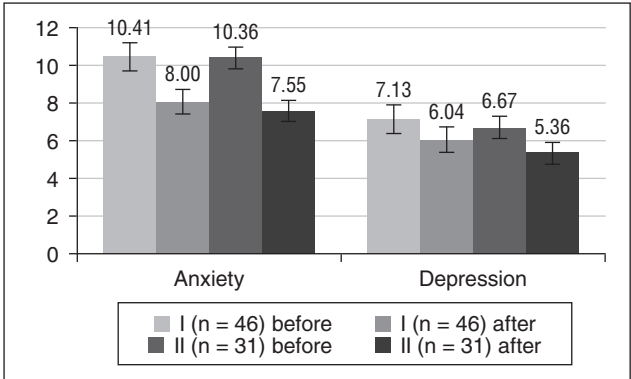


Figure 2. Anxiety and depression level dynamics in patients of both groups before and on the day 45 of the study, points

Table 3. Mental status changes of patients of both groups on the day 45 of the study, $M \pm m$

	Group I (n = 46)			Group II (n = 31)		
	No changes	Decrease/resolved	Increase	No changes	Decrease/resolved	Increase
Anxiety	n = 7	n = 37	n = 2	n = 0	n = 31	n = 0
	7.00 ± 0.37	37.00 ± 2.16	2.00 ± 0.06	0.00 ± 0.00	31.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
p	0.01*					
Depression	n = 12	n = 27	n = 7	n = 15	n = 15	n = 1
	12.00 ± 0.78	27.00 ± 1.96	7.00 ± 0.37	15.00 ± 1.35	15.00 ± 1.35	1.00 ± 0.78
p	0.0007*					

Note: * — the difference is significant compared to group 1 ($p < 0.05$).

Table 4. Quality of life dynamics in patients of both groups by separate domains before and on the day 45 of the study, points ($M \pm m$)

Items	Group I (n = 46)		Group II (n = 31)	
	Before	After	Before	After
Physical functioning	73.91 $\pm$ 1.55	81.20 $\pm$ 2.17	72.58 $\pm$ 2.00	81.94 $\pm$ 1.16
p	$\leq 0.01^*$		$\leq 0.01^*$	
Role-physical	64.67 $\pm$ 4.46	80.98 $\pm$ 2.66	60.48 $\pm$ 3.99	79.03 $\pm$ 2.94
p	$\leq 0.01^*$		$\leq 0.01^*$	
Role-emotional	63.89 $\pm$ 3.50	79.87 $\pm$ 2.88	55.90 $\pm$ 4.40	80.77 $\pm$ 3.11
p	$\leq 0.01^*$		$\leq 0.01^*$	
Bodily pain	63.00 $\pm$ 2.62	75.72 $\pm$ 1.86	62.87 $\pm$ 2.54	76.13 $\pm$ 2.10
p	$\leq 0.01^*$		$\leq 0.01^*$	
General health	62.50 $\pm$ 2.49	73.91 $\pm$ 2.03	56.94 $\pm$ 2.90	73.06 $\pm$ 2.10
p	$\leq 0.01^*$		$\leq 0.01^*$	
Vitality	43.04 $\pm$ 3.53	57.07 $\pm$ 2.61	46.94 $\pm$ 3.40	59.84 $\pm$ 2.48
p	$\leq 0.01^*$		$\leq 0.05^*$	
Social functioning	76.70 $\pm$ 2.27	81.37 $\pm$ 1.93	71.66 $\pm$ 3.01	83.03 $\pm$ 1.98
p	≥ 0.09		$\leq 0.05^*$	
Mental health	66.17 $\pm$ 3.37	74.43 $\pm$ 2.25	57.74 $\pm$ 3.49	71.90 $\pm$ 2.06
p	≥ 0.07		$\leq 0.01^*$	

Note: * — the difference is significant compared to the indicator before treatment ($p < 0.05$).

Table 5. Changes in quality of life domains in patients of both groups at the day 45 of the study, $M \pm m$

Domains	Group I (n = 46)		Group II (n = 31)	
	No changes	Improvement	No changes	Improvement
Physical functioning	n = 11	n = 35	n = 9	n = 22
	11.00 $\pm$ 0.69	35.00 $\pm$ 2.20	9.00 $\pm$ 0.73	22.00 $\pm$ 1.79
p	0.62			
Role-physical	n = 25	n = 21	n = 9	n = 22
	25.00 $\pm$ 1.84	21.00 $\pm$ 1.70	9.00 $\pm$ 0.73	22.00 $\pm$ 1.79
p	0.028*			
Role-emotional	n = 24	n = 22	n = 13	n = 18
	24.00 $\pm$ 1.77	22.00 $\pm$ 1.62	13.00 $\pm$ 1.15	18.00 $\pm$ 1.60
p	0.38			
Bodily pain	n = 11	n = 35	n = 2	n = 29
	11.00 $\pm$ 0.69	35.00 $\pm$ 2.20	2.00 $\pm$ 0.09	29.00 $\pm$ 1.28
p	0.045*			
General health	n = 5	n = 41	n = 3	n = 28
	5.00 $\pm$ 0.23	41.00 $\pm$ 1.88	3.00 $\pm$ 0.16	28.00 $\pm$ 1.49
p	0.87			
Vitality	n = 8	n = 38	n = 7	n = 24
	8.00 $\pm$ 0.45	38.00 $\pm$ 2.12	7.00 $\pm$ 0.53	24.00 $\pm$ 1.80
p	0.57			
Social functioning	n = 22	n = 24	n = 10	n = 21
	22.00 $\pm$ 1.62	24.00 $\pm$ 1.77	10.00 $\pm$ 0.84	21.00 $\pm$ 1.76
p	0.17			
Mental health	n = 17	n = 29	n = 5	n = 26
	17.00 $\pm$ 1.21	29.00 $\pm$ 2.06	5.00 $\pm$ 0.33	26.00 $\pm$ 1.72
p	0.047*			

Note: * — the difference is significant compared to group 1 ($p < 0.05$).

Table 6. SIBO frequency in patients of both groups before and on the day 45 of the study, $M \pm m$

Group I (n = 36)				Group II (n = 30)			
Before treatment		After treatment		Before treatment		After treatment	
≥ 20 ppm	< 20 ppm	≥ 20 ppm	< 20 ppm	≥ 20 ppm	< 20 ppm	≥ 20 ppm	< 20 ppm
n = 25	n = 11	n = 20	n = 16	n = 18	n = 12	n = 9	n = 21
25.00 ± 1.92	11.00 ± 0.84	20.00 ± 1.66	16.00 ± 1.43	18.00 ± 1.19	12.00 ± 0.84	9.00 ± 0.75	21.00 ± 1.73
p = 0.037*							

Note: * — the difference is significant compared to group 1 ($p < 0.05$).

Table 7. Breath test results of patients of both groups before and on the day 45 of the study, ppm ($M \pm m$, n = 66)

Groups	I (n = 36)		II (n = 30)	
	Before	After	Before	After
Value	21.53 ± 0.62*	20.19 ± 1.02* ^{**}	25.30 ± 0.75*	16.20 ± 0.75* ^{**}
p*	≤ 0.01		≤ 0.01	
p**	≤ 0.019			

Notes: * — the difference is significant compared to the indicator before treatment ($p < 0.05$); ** — the difference is significant compared to group 1 ($p < 0.05$).

The frequency of SIBO-positive cases after the treatment was significantly higher in group I (n = 20, 55.6 %) comparing to the group II (n = 9, 30 %) ($p = 0.037$). The results of SIBO frequency among patients of both groups are presented in Table 6.

H₂ level in exhaled air was higher in group I compared to group II ($p \leq 0.019$). The results of statistical analysis are presented in Table 7.

Discussion

The combined treatment with the use of non-systemic antibiotic rifaximin demonstrated higher efficiency in decreasing the intensiveness of the abdominal pain in patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism on the day 45 of the study. The same efficiency of rifaximin was shown in a study of 72 patients with different IBS subtypes, where 64 % of patients with IBS-C had their gastrointestinal symptoms decreased after 10–12 weeks of the treatment ending [19]. In the study of 33 patients with IBS-C, the abdominal pain intensiveness was two times lower in those who received rifaximin compared to those treated with antispasmodics [20].

Several studies report the improvement in quality of life among patients with IBS treated with rifaximin [15]. The results of our study demonstrated the same tendency. In recent studies patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism demonstrated high prevalence of SIBO [21, 22]. In the current research prevalence of SIBO and H₂ level was significantly lower in patients treated with rifaximin. Such results of symptom improvement and decrease in SIBO prevalence were demonstrated in 2014 during the study of antibacterial treatment with the use neomycin and rifaximin, which enrolled 31 patients with IBS-C [23].

The powerful meta-analysis by A. Deljavan Ghodrati published in 2024 showed significant advantages of rifaximin use in patients with different subtypes of IBS for resolving

gastrointestinal symptoms and decrease in SIBO prevalence [24]. A number of studies reported about high prevalence of SIBO in patients with hypothyroidism [25–27]. Rifaximin efficiency in decreasing the intensiveness of gastrointestinal symptoms and decreasing the level of anti-thyroid antibodies was also shown in another study that enrolled patients with AIT and SIBO [28]. However, Zhu X. et al speak about the new treatment opportunities for improvement AIT symptoms by modulation of gut microbiome confirming the presence of gut-thyroid gland axis [27].

The limitations of our study were the single-center, cross-sectional design, and small sample size.

Conclusions

The additional use of non-systemic antibiotic rifaximin demonstrated higher efficiency in decrease of abdominal pain intensiveness, improvement of anxiety and depression and quality of life levels in patients with IBS-C and AIT with hypothyroidism compared to the clinical guideline IBS-C management at the day 45 of the study. SIBO prevalence and average H₂ level were significantly lower in patients who received rifaximin at the day 45 of the study. The following studies with the bigger sample size are required to confirm the current conclusions.

References

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.

2. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Jan 23;13:1756284819897531. doi: 10.1177/1756284819897531.

3. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJ, Norton NJ, et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Jul;43(6):541-50. doi: 10.1097/MCG.0b013e318189a7f9.
4. Onana Ndong P, Boutallaka H, Marine-Barjoan E, Ouizeman D, Mroue R, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome (IBS): correlating H₂ or CH₄ production with severity of IBS. *JGH Open.* 2023 Apr 3;7(4):311-320. doi: 10.1002/jgh3.12899.
5. Sachdeva S, Rawat AK, Reddy RS, Puri AS. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: frequency and predictors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;26 Suppl 3:135-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06654.x.
6. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Oct 13;10:1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709.
7. Pankiv V. Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis. *Child's Health.* 2024;19(7):429-433. doi: 10.22141/2224-0551.19.7.2024.1754.
8. Настанова 00184. Функціональні захворювання кишечника та синдром подразненого кишечника (СПК). Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00184&format=pdf>.
9. Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology.* 2022 Jul;163(1):118-136. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.016.
10. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020 Oct;159(4):1526-1532. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.090.
11. Lacy BE, Chang L, Rao SSC, Heimanson Z, Sayuk GS. Rifaximin Treatment for Individual and Multiple Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea: An Analysis Using New End Points. *Clin Ther.* 2023 Mar;45(3):198-209. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.01.010.
12. Lijia Chang, Yan Wei, Kenji Hashimoto. Brain-gut-microbiota axis in depression: a historical overview and future directions. *Brain Res Bull.* 2022;182:44-56. doi: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.004.
13. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, et al.; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409.
14. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43 Suppl 1:37-49. doi: 10.1111/apt.13437.
15. Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A. A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: a pilot study. *Indian J Gastroenterol.* 2018 Sep;37(5):416-423. doi: 10.1007/s12664-018-0901-6.
16. Karki B, Sherpa TW, Deo RK, Thapa P. Clinical response to rifaximin amongst irritable bowel syndrome (IBS) patients at tertiary level hospital in Nepal. *J Patan Acad Health Sci.* 2024;11(1):21-26. doi: 10.3126/jpahs.v1i1.65652.
17. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United Eur Gastroenterol J.* 2022 Feb;10(1):15-40. doi: 10.1002/ueg2.12133.
18. Tansel A, Levinthal DJ. Understanding our tests: hydrogen-methane breath testing to diagnose small intestinal bacterial overgrowth. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023 Apr 1;14(4):e00567. doi: 10.14309/ctg.0000000000000567.
19. Zeber-Lubecka N, Kulecka M, Ambroziewicz F, Paziewska A, Gorycka K, et al. Limited prolonged effects of rifaximin treatment on irritable bowel syndrome-related differences in the fecal microbiome and metabolome. *Gut Microbes.* 2016 Sep 2;7(5):397-413. doi: 10.1080/19490976.2016.1215805.
20. Mokhtare M, Fathi M, Sadeghian AM, Sotoudehian MJ, Namazi A. A Pilot Study of the Effectiveness of a Short Course of Rifaximin 2200 mg/day on Abdominal Symptoms and its Effects on Quality of Life in Patients with Moderate to Severe Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Clin Drug Investig.* 2024 Nov;44(11):839-847. doi: 10.1007/s40261-024-01403-w.
21. Onofrijchuk JA, Svintsitskyi IA, Solovyova GA. Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study. *Endokrynologia.* 2024;30(4). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324.
22. Shah A, Talley NJ, Jones M, Kendall BJ, Koloski N, Walker MM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2020 Feb;115(2):190-201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504.
23. Pimentel M, Chang C, Chua KS, Mirocha J, DiBaise J, Rao S, Amichai M. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2014 Jun;59(6):1278-85. doi: 10.1007/s10620-014-3157-8.
24. Deljavan Ghodrati A, Comoglu T. Rifaximin and alternative agents in the management of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *Arch Pharm (Weinheim).* 2024 Oct;357(10):e2400356. doi: 10.1002/ardp.202400356.
25. Henderson BB, Smith SP, Mengelkamp ME, Rhymer EK, Gray KN, et al. Liquid thyroxine improves outcomes in hypothyroid patients with small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Endocr Pract.* 2024 Jun;30(6):505-512. doi: 10.1016/j.eprac.2024.03.005.
26. Zhang M, Xu Y, Sun Z, Ban Y, Zhai S, et al. Evaluation of probiotics in the treatment of hypothyroidism in early pregnancy combined with small intestinal bacterial overgrowth. *Food Sci Nutr.* 2024 Jan 22;12(4):2671-2678. doi: 10.1002/fsn3.3948.
27. Zhu X, Zhang C, Feng S, He R, Zhang S. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving Hashimoto thyroiditis. *Clin Exp Med.* 2024 Feb 22;24(1):39. doi: 10.1007/s10238-024-01304-4.
28. Chojnacki C, et al. The effect of rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth on thyroid disorders. *Int J Med Clin Res.* 2017;8(2):359-363.

Received 15.01.2025

Revised 11.03.2025

Accepted 15.03.2025 ■

Information about author

Yuliya Onofrijchuk, PhD-student, Internal Medicine Department, Dentistry Faculty, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: juliya.onofrijchuk@gmail.com; phone: +380 (50) 916-59-58; <https://orcid.org/0000-0002-7762-6218>

Conflicts of interests. The 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.

Information about funding. The article was prepared at the author's own expense.

Author's contribution. Onofrijchuk Yu.A. — concept and design of the study, data collection, analysis of results, writing the article.

Онофрійчук Ю.А.

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

Ефективність рифаксиміну в лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника із запором та автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом

Резюме. Актуальність. Синдром подразненого кишечника (СПК) є поширеною гастроінтестинальною ознакою розладу осі «кишечник — головний мозок», що проявляється у вигляді абдомінального болю, здуття живота та розладів випорожнень і може перебігати з переважанням запорів (СПК-3), діареї або в змішаній формі. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є найпоширенішим ендокринним розладом серед осіб молодого віку, що часто співіснує з СПК і впливає на його клінічний перебіг. Синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) часто реєструється при обох захворюваннях. Лікування СНБР може поліпшити перебіг СПК. **Метою дослідження** є оцінка ефективності додаткового застосування препарату рифаксимін у лікуванні пацієнтів із СПК-3 та АІТ з гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Це пілотне одноцентрове дослідження включало 77 пацієнтів із СПК-3 та АІТ з гіпотиреозом. Усі учасники були розподілені на 2 групи: першу — 46 осіб, які отримували лікування згідно з клінічними настановами щодо ведення СПК, та другу — 31 пацієнт, який додатково отримував несистемний антибіотик рифаксимін. Визначення інтенсивності гастроінтестинальних симптомів: абдомінального болю, здуття живота, нудоти, блювання, печії та болю в епігастрії — проводилось із застосуванням 5-ступеневої шкали Лікерта. Для аналізу показників психологічного статусу використовували українську версію госпітальної шкали тривоги та депресії. Якість життя оцінювали за допомогою української версії опитувальника SF-36. Для діагностики СНБР було застосовано

водневий дихальний тест з глюкозою. Статистичний аналіз виконано із використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 17 під управлінням Windows Vista (32-га редакція). **Результати.** Група пацієнтів, які додатково отримували препарат рифаксимін протягом 14 днів, продемонструвала вищу ефективність у зменшенні інтенсивності абдомінального болю ($p = 0,037$), проявів тривоги ($p = 0,01$) та депресії ($p = 0,0007$), нижчу поширеність СНБР ($p \leq 0,05$) через 30 днів після завершення лікування (45-й день дослідження). Рівень водню в повітрі, що видихається, був вірогідно нижчим у цій групі. Показники якості життя за доменами «Біль», «Емоційне благополуччя» та «Обмеження ролі через фізичний стан» також були вірогідно кращими в групі рифаксиміну ($p \leq 0,05$). Не спостерігалось вірогідної різниці в зміні проявів здуття живота, печії, нудоти, блювання та болю в епігастрії ($p \geq 0,05$). **Висновки.** Додаткове застосування несистемного антибіотика рифаксимін продемонструвало вищу ефективність у зниженні інтенсивності абдомінального болю, проявів тривоги й депресії та поліпшенні показників якості життя в пацієнтів із СПК-3 та АІТ з гіпотиреозом порівняно з терапією відповідно до клінічних настанов щодо ведення СПК-3. На 45-й день дослідження поширеність СНБР і рівень H_2 були вірогідно нижчими в групі пацієнтів, які додатково отримували рифаксимін. **Ключові слова:** синдром подразненого кишечника; запор; автоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; рифаксимін; кишкова мікробіота; синдром надмірного бактеріального росту

Клінічне та прогностичне значення співвідношень біомаркерів у хворих на серцеву недостатність із супутніми фібриляцією передсердь і цукровим діабетом

Резюме. Актуальність. Серцева недостатність (СН) у поєднанні з фібриляцією передсердь (ФП) та цукровим діабетом (ЦД) значно погіршує прогноз пацієнтів, підвищуючи ризик повторних госпіталізацій і смертності. Біомаркери, як-от галектин-3, ST-2, мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та N-термінальний фрагмент BNP (NT-proBNP), відображають процеси ремоделювання міокарда й запалення, але прогностична цінність їх співвідношень залишається недостатньо вивченою. **Мета роботи:** визначити прогностичну цінність рівнів BNP, NT-proBNP, ST-2, галектину-3 та їх співвідношень у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від наявності фібриляції передсердь та цукрового діабету щодо ризику повторних госпіталізацій і однорічної смертності. **Матеріали та методи.** Це дослідження охопило 398 пацієнтів (середній вік $54,3 \pm 7,2$ року), госпіталізованих із декомпенсацією СН. Пацієнти розподілені на групи: СН із синусовим ритмом ($n = 122$), СН із ФП ($n = 174$), СН із ЦД ($n = 50$) та СН із ФП і ЦД ($n = 52$). Рівні біомаркерів визначали методом ІФА. Первинними кінцевими точками були повторна госпіталізація та смертність протягом року. **Результати.** У хворих із СН і ЦД відзначено вірогідно вищі рівні галектину-3 ($+ 16,7\%$, $p = 0,003$), NT-proBNP ($+ 12,5\%$, $p = 0,015$) та ST-2 ($+ 11,4\%$, $p = 0,002$) порівняно з пацієнтами без коморбідності. Пацієнти із СН, ФП та ЦД мали ще вищий рівень NT-proBNP ($+ 135,0\%$, $p = 0,0001$) та підвищені співвідношення NT-proBNP/BNP ($+ 170,1\%$, $p = 0,0001$), NT-proBNP/ST-2 ($+ 145,4\%$, $p = 0,0001$) і NT-proBNP/галектин-3 ($+ 135,2\%$, $p = 0,0001$). Зменшення співвідношення ST-2/галектин-3 асоціювалося з несприятливим прогнозом. Найбільш значущим предиктором повторних госпіталізацій було співвідношення NT-proBNP/ST-2 (ВШ = 1,82, 95% ДІ: 1,37–2,41, $p = 0,0001$). Підвищення рівня ST-2 $> 41,81$ нг/мл ($p < 0,0001$) та галектину-3 $> 2,75$ нг/мл ($p = 0,0172$) асоціювалося з підвищеним ризиком однорічної смертності. **Висновки.** Поєднання фібриляції передсердь і цукрового діабету у хворих із серцевою недостатністю супроводжується підвищенням рівнів біомаркерів та вищим ризиком несприятливих наслідків. Співвідношення NT-proBNP/ST-2 є важливим прогностичним показником, що може допомогти у стратифікації ризику та виборі лікувальної тактики. **Ключові слова:** серцева недостатність; фібриляція передсердь; цукровий діабет; біомаркери; NT-proBNP; ST-2; галектин-3; прогноз; повторна госпіталізація; смертність

Вступ

Серцева недостатність (СН) у поєднанні з такими коморбідностями, як цукровий діабет (ЦД) та фібриляція передсердь (ФП), залишається однією з провідних причин зниження якості та тривалості життя пацієнтів, а також підвищує ризик повторних госпіталізацій та смертності [1, 2]. Наявність ЦД і порушень ритму сер-

ця у хворих на СН обтяжує перебіг захворювання, що потребує глибшого аналізу клінічних та лабораторних маркерів, зокрема біомаркерів запалення і ремоделювання міокарда [3].

Сучасні дослідження свідчать, що галектин-3, ST-2, мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (NT-proBNP), а

також співвідношення їх концентрацій мають прогностичне значення як маркери ремоделювання міокарда, запального процесу та прогресування СН [2, 4].

При цьому у пацієнтів із ЦД та/або ФП відзначається більш значуще підвищення рівнів NT-proBNP, ST-2 та галектину-3, а також зміни їх співвідношень, що асоціюється з ризиком погіршення клінічного стану та несприятливими наслідками, зокрема повторними госпіталізаціями (ПГ) [1, 3]. Попередні знахідки підтвердили, що величини NT-proBNP/BNP, NT-proBNP/ST-2 та ST-2/галектину-3 слід розглядати як додаткові діагностично-прогностичні критерії для оцінки тяжкості стану пацієнта [4].

Однак наявні дані щодо прогностичної ролі цих показників у пацієнтів із різними фенотипами СН (зокрема, при поєднанні ФП та ЦД) залишаються неоднорідними, що зумовлює необхідність подальшого дослідження. Виявлення вірогідних біохімічних предикторів ризику ПГ та смертності може поліпшити стратегії лікування й моніторинг таких хворих у довгостроковій перспективі. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було визначити прогностичну цінність сироваткових рівнів BNP, NT-proBNP, ST-2, галектину-3 та співвідношень між цими біомаркерами у групах пацієнтів із СН залежно від наявності ФП та/або ЦД.

Мета: встановити порогові значення й оцінити прогностичну цінність рівнів галектину-3, ST-2, NT-proBNP і їх співвідношень у хворих із серцевою недостатністю (з огляду на синусовий ритм, фібриляцію передсердь та/або цукровий діабет) щодо ризику повторних госпіталізацій і однорічної смертності.

Матеріали та методи

Дослідження проводили як проспективне спостережне, згідно з Гельсінською декларацією. Протокол затверджено локальним Комітетом з питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

До дослідження залучено 398 хворих віком 45–65 років (середній вік $54,3 \pm 7,2$ року), госпіталізованих з приводу декомпенсації СН. Серед них 226 (56,8 %) мали постійну форму ФП, а 102 (25,6 %) — супутній ЦД 2-го типу.

Критерії включення:

- підписана інформована згода;
- наявність перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі;
- верифікований діагноз СН стадії С, II–IV ФК за NYHA.

Критерії виключення:

- відмова від підписання інформованої згоди;
- гемодинамічно значущі клапанні вади серця;
- СН некоронарогенної етіології;
- тиреосупресивне лікування;
- клінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз;
- запальні захворювання;
- декомпенсація ЦД;
- хронічна хвороба нирок IV ст.

Пацієнти були розподілені на групи наступним чином: I група (n = 122) — СН, синусовий ритм, без ЦД; II група (n = 174) — СН, ФП, без ЦД; III група (n = 50) — СН, синусовий ритм, ЦД; IV група (n = 52) — СН, ФП, ЦД.

Протягом року реєстрували випадки повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне введення петльових діуретиків) та смертність.

Для визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільних трийодтироніну (вТ₃) і тироксину (вТ₄), глюкози крові та глікованого гемоглобіну застосовували набори реагентів («ТТГ-ИФА», «свТ4-ИФА», «свТ3-ИФА» від «Хема», Україна). Сироваткові концентрації галектину-3 (Human Gal3 (Galectin-3) ELISA Kit, FineTest®), ST-2 (ST2 Rapid Test, Aspect-PLUS®), BNP (BNP Rapid test, NanoEnTek) та NT-proBNP (IF1002, GP Getein®) визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням напівавтоматичного аналізатора Immunochem-2100 (High technology, США). Розраховували співвідношення ST-2/галектин-3 (УО), NT-proBNP/BNP (УО), NT-proBNP/ST-2 (УО) та NT-proBNP/галектин-3 (УО).

Електрокардіографію (ЕКГ) у стані спокою проводили у 12 стандартних відведеннях (Electrokardiograph, ECG 8820G, Німеччина).

Добове (холтерівське) моніторування ЕКГ здійснювали за допомогою системи Neaco Holter ECG (Велика Британія).

Ехокардіографію виконували за допомогою CARIS-PLUS (Biomedice, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-сistolічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП) та правого шлуночка (ПШ). Розраховували кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-сistolічний (КСО) об'єми ЛШ, відповідні індекси (КДІ, КСІ), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та її індекс (ІММ ЛШ).

Обробку даних здійснювали в Statistica for Windows Release 10.0 та MedCalc® (Statistical Software version 22.020). Перевірку нормальності розподілу виконували за критерієм Шапіро — Уїлка. Кількісні показники, що не мали нормального розподілу, подано як медіану (Me) й інтерквартильний діапазон [Q25–Q75]. Порівняння двох груп проводили за непараметричним критерієм Манна — Уїтні, трьох і більше — за непараметричним дисперсійним аналізом Крускала — Уоллеса. Якісні дані аналізували за допомогою критерію χ^2 Пірсона (з поправкою Єйтса при ознаках < 10). Для оцінки ризику розраховували відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ) та застосовували поправку Мантеля — Хенцеля. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$. Прогностичні рівні біомаркерів визначали методом ROC-аналізу з наступним парним порівнянням показників (AUC).

Результати

Хворі із СН та ЦД порівняно з групою пацієнтів без супутньої патології мали вищі рівні: галектину-3 (на 16,7 %, при $p = 0,003$), NT-proBNP (на 12,5 %, при $p = 0,015$); ST-2 (на 11,4 %, при $p = 0,002$); вищі значен-

ня співвідношень: NT-proBNP/BNP (на 17,2 %, при $p = 0,01$), NT-proBNP/ST-2 (на 24,1 %, при $p = 0,033$) (табл. 1).

Пацієнти із СН та супутнім поєднанням ФП і ЦД порівняно з групою пацієнтів без супутньої патології (І група) мали вищий рівень NT-proBNP (на 135,0 %, при $p = 0,0001$); вищі значення співвідношень: NT-proBNP/BNP (на 170,1 %, при $p = 0,0001$), NT-proBNP/ST-2 (на 145,4 %, при $p = 0,0001$), NT-proBNP/галектин-3 (на 135,2 %, при $p = 0,0001$).

Галектин-3 був вірогідно більшим у хворих ІІІ групи порівняно з ІІ групою (на 16,7 %, при $p = 0,033$), водночас не відрізняючись від такого у ІV групі.

ST-2 був вірогідно більшим у хворих ІІ групи порівняно з ІІІ (на 44,4 [38,4–50,2] нг/мл, проти 42,9 [41,8–43,0] нг/мл відповідно) та ІV групи (на 6,2 %) ($p = 0,019$). Вірогідної різниці за вказаним параметром між хворими ІІІ та ІV груп не було. Величина співвідношення ST-2/галектин-3 була найменшою у хворих, які мали ЦД (ІІІ і ІV групи), порівняно з зазначеним параметром у ІІ групі хворих ($p = 0,002$).

У пацієнтів із СН, котрі мали ФП і ЦД (ІV група), порівняно з хворими ІІ та ІІІ груп реєструвалися найвищий рівень NT-proBNP ($p = 0,002$) та значення співвідношень NT-proBNP/BNP ($p = 0,0001$), NT-proBNP/ST-2 ($p = 0,001$), NT-proBNP/галектин-3 ($p = 0,051$) (табл. 1).

У хворих із СН і синусовим ритмом, без ЦД несприятливими прогностичними маркерами щодо ПГ протягом року були: збільшення сироваткового рівня галектину-3 $> 2,08$ нг/мл (чутливість — 62,5 % та специфічність — 92,22 %, $p = 0,0010$) та зменшення величини

співвідношення ST-2/галектин-3 $\leq 18,33$ УО (чутливість — 59,33 %, специфічність — 83,33 %, $p = 0,0031$) (табл. 2).

Порівняння площ під ROC-кривими рівня галектину-3 та величини співвідношення ST-2/галектин-3 не виявило різниці у їх прогностичній цінності щодо ПГ у хворих із СН і синусовим ритмом без ЦД (табл. 3).

У табл. 1 наведено клініко-демографічні характеристики обстежених пацієнтів із СН, розподілених на чотири групи залежно від наявності ФП та/або ЦД. За частотою жіночої статі (45,1; 48,9; 48,0; 50,0 % відповідно) та чоловічої статі (54,9; 51,1; 52,0; 50,0 % відповідно) статистично суттєвої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$). Натомість за розподілом функціональних класів (ФК) СН спостерігаються вірогідні відмінності ($p = 0,0001$): у пацієнтів ІV групи порівняно з іншими помітна тенденція до вищих класів (ІІІ–ІV) за NYHA (61,5 та 15,4 % відповідно). Аналіз наявності ожиріння (39,3; 35,6; 44,0; 48,1 %) та передожиріння (46,7; 46,0; 46,0; 50,0 %) не засвідчив статистично вірогідних міжгрупових розбіжностей ($p > 0,05$). Показник смертності був найбільшим у пацієнтів ІV групи (23,1 %), а найменшим — у хворих І групи (6,6 %), що підтверджує підвищений ризик летальних наслідків за сумісного перебігу ФП та ЦД ($p = 0,0001$).

У хворих із СН і ФП без ЦД несприятливими прогностичними маркерами щодо ПГ протягом року також були: збільшення рівня галектину-3 $> 1,5$ нг/мл (чутливість — 84,85 %, специфічність — 43,52 %, $p = 0,0006$) та зменшення величини співвідношення ST-2/галектин-3 $\leq 30,90$ УО (чутливість — 90,91 %, специфічність — 42,59 %, $p = 0,0022$) (табл. 2).

Таблиця 1. Рівні біомаркерів у хворих із СН залежно від супутньої патології

Показник, одиниця вимірювання	Групи хворих із СН (n = 398)				p_{II-IV} (χ^2)
	Без ФП і ЦД (І група, n = 122)	Із ФП (ІІ група, n = 174)	Із ЦД (ІІІ група, n = 50)	Із ФП і ЦД (ІV група, n = 52)	
Стать: жінки, n (%) чоловіки, n (%)	55 (45,1) 67 (54,9)	85 (48,9) 89 (51,1)	24 (48,0) 26 (52,0)	26 (50,0) 26 (50,0)	$> 0,05$
ФК за NYHA: II, n (%) III, n (%) IV, n (%)	40 (32,8) 70 (57,4) 12 (9,8)	30 (17,2) 110 (63,2) 34 (19,5)	18 (36,0) 28 (56,0) 4 (8,0)	12 (23,1) 32 (61,5) 8 (15,4)	0,0001
Ожиріння, n (%)	48 (39,3)	62 (35,6)	22 (44,0)	25 (48,1)	$> 0,05$
Передожиріння, n (%)	57 (46,7)	80 (46,0)	23 (46,0)	26 (50,0)	$> 0,05$
Смерть, n (%)	8 (6,6)	18 (10,3)	7 (14,0)	12 (23,1)	0,0001
BNP, пг/мл	90,5 [80,9–90,8]	90,5 [85,7–90,8]	89,7 [75,5–97,5]	90,5 [80,6–90,8]	$> 0,05$
NT-proBNP, пг/мл	760,0 [175,0–879,0]	886,6 [323,0–2284,1]*	855,0 [531,0–1374,0]*	1786,2 [941,2–3086,2]*	0,002
ST-2, нг/мл	38,5 [35,8–43,0]	44,4 [38,4–50,2]*	42,9 [41,8–43,0]*	41,8 [34,2–44,6]	0,019
Галектин-3, нг/мл	1,8 [1,2–2,1]	1,8 [1,3–2,1]	2,1 [1,5–2,7]*	1,9 [1,4–2,8]	0,033
ST-2/галектин-3, УО	21,24 [17,95–34,49]	24,82 [19,1–33,90]	20,70 [15,32–26,12]	21,42 [12,1–30,0]	0,002
NT-proBNP/BNP, УО	8,7 [2,3–10,9]	7,9 [2,8–25,2]	10,2 [5,3–18,2]*	23,5 [11,3–34,1]*	0,0001
NT-proBNP/ST-2, УО	17,4 [3,3–22,7]	17,1 [4,9–48,4]	19,8 [12,3–32,9]*	42,7 [21,9–63,2]*	0,001
NT-proBNP/галектин-3, УО	372,5 [205,5–671,3]	374,4 [109,2–1158,0]	473,0 [281,8–660,9]	874,9 [295,1–1312,0]*	0,051

Примітка: * — вірогідність різниці порівняно з пацієнтами І групи.

Таблиця 2. Прогностична цінність сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН з різною коморбідністю щодо повторної госпіталізації протягом року (ROC-аналіз)

Показник, одиниця вимірювання	Групи хворих із СН (n = 398)			
	Із синусовим ритмом та без ЦД (n = 122)	Із ФП (n = 174)	Із ЦД (n = 50)	Із ФП та ЦД (n = 52)
BNP, пг/мл				
точка поділу (cut-off value)	> 92,8	≥ 92,8	≥ 97,5	> 90,5
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,538 [0,445–0,629]	0,513 [0,436–0,589]	0,628 [0,480–0,760]	0,640 [0,590–0,760]
чутливість, %	93,75	92,42	91,18	70,21
специфічність, %	22,22	19,44	37,50	46,00
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,0189
NT-proBNP, пг/мл				
точка поділу (cut-off value)	> 825	> 2427,1	> 0,531	> 585
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,567 [0,474–0,656]	0,511 [0,434–0,587]	0,506 [0,360–0,650]	0,513 [0,370–0,654]
чутливість, %	50,00	16,67	20,59	80,85
специфічність, %	66,67	93,52	56,25	40,00
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ST-2, нг/мл				
точка поділу (cut-off value)	> 41,04	> 44,35	> 20,10	> 44,35
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,510 [0,418–0,601]	0,562 [0,485–0,637]	0,583 [0,435–0,721]	0,581 [0,436–0,716]
чутливість, %	71,87	62,12	58,82	29,79
специфічність, %	36,67	58,33	87,50	100
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Галектин-3, нг/мл				
точка поділу (cut-off value)	> 2,08	> 1,5	> 2,12	> 2,60
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,708 [0,619–0,787]	0,646 [0,570–0,717]	0,618 [0,469–0,751]	0,566 [0,421–0,703]
чутливість, %	62,50	84,85	58,82	38,30
специфічність, %	92,22	43,52	93,75	100
p	0,0010	0,0006	> 0,05	> 0,05
ST-2/галектин-3, УО				
точка поділу (cut-off value)	≤ 18,33	≤ 30,90	≤ 20,10	≤ 14,43
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,682 [0,592–0,764]	0,634 [0,558–0,706]	0,583 [0,435–0,721]	0,515 [0,372–0,656]
чутливість, %	59,33	90,91	58,82	34,04
специфічність, %	83,33	42,59	87,50	100
p	0,0031	0,0022	> 0,05	> 0,05
NT-proBNP/BNP, УО				
точка поділу (cut-off value)	> 8,72	> 10,17	≤ 5,34	> 7,01
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,566 [0,473–0,656]	0,522 [0,445–0,596]	0,506 [0,360–0,650]	0,530 [0,386–0,670]
чутливість, %	50,00	48,48	20,59	80,85
специфічність, %	66,67	63,89	56,25	40,00
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
NT-proBNP/ST-2, УО				
точка поділу (cut-off value)	> 12,34	> 58,66	≤ 12,38	> 17,12
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,551 [0,458–0,641]	0,511 [0,434–0,586]	0,504 [0,359–0,648]	0,717 [0,674–0,858]
чутливість, %	68,75	16,67	20,59	85,10
специфічність, %	45,56	93,52	56,25	80,0
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,0001
NT-proBNP/галектин-3, УО				
точка поділу (cut-off value)	≤ 325,23	≤ 386,00	≤ 621,01	≤ 1076,92
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,560 [0,467–0,649]	0,537 [0,460–0,612]	0,537 [0,390–0,679]	0,562 [0,417–0,699]
чутливість, %	65,62	62,12	82,35	76,60
специфічність, %	60,00	55,56	50,00	60,00
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Порівняльний аналіз площ під ROC-кривими рівня галектину-3 та величини співвідношення ST-2/галектин-3 не виявив різниці в їх прогностичній цінності щодо ПГ у хворих із СН і ФП без ЦД (табл. 4). Аналіз не виявив прогностичних рівнів біомаркерів та їх співвідношень щодо ПГ протягом року у групі хворих із СН і синусовим ритмом та ЦД (табл. 3).

Водночас підвищення рівня BNP > 90,5 пг/мл (чутливість — 70,21 %, специфічність — 46,00 %, $p = 0,0189$) та збільшення співвідношення NT-proBNP/ST-2 > 17,12 УО (чутливість — 85,10 %, специфічність — 80,00 %, $p = 0,0001$) веде до вірогідного збільшення ризику ПГ протягом вищезазначеного періоду в групі хворих із СН, ФП і ЦД (табл. 4).

Виявлено вірогідну різницю прогностичної цінності зазначених параметрів щодо ПГ у хворих із СН, ФП і ЦД (табл. 5). Різниця площ становить 0,077 [0,084–0,098] ($p = 0,001$). Таким чином, співвідношення

NT-proBNP/ST-2 має більшу прогностичну цінність щодо ПГ порівняно з рівнем BNP.

Далі хворі з СН, ФП і ЦД були розділені на дві групи. До I групи увійшло 11 пацієнтів, у яких рівень NT-proBNP/ST-2 був $\leq 17,12$ УО. II група — 41 хворий із рівнем цього показника $> 17,12$ УО. Вищезазначені групи були зіставними за віком, статтю й однорічною смертністю (табл. 6). Водночас пацієнти з рівнем NT-proBNP/ST-2 $> 17,12$ УО не мали II ФК за NYHA та, порівнюючи з I групою, вірогідно частіше мали III ФК (43,9 і 11,0 % відповідно) та IV ФК (56,1 проти 9,1 % відповідно) ($\chi^2 = 13,05$; $p = 0,002$). Також серед пацієнтів II групи порівняно з хворими I групи частіше зустрічалася ФВ ЛШ < 40 % (61,0 проти 18,2 % відповідно) та рідше — ФВ ЛШ ≥ 50 % (7,31 проти 36,36 % відповідно) ($\chi^2 = 8,97$; $p = 0,012$); була вищою частота повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією СН (97,6 проти 36,4 %; $\chi^2 = 7,91$; $p < 0,001$).

Таблиця 3. Порівняння прогностичної цінності рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих з СН із синусовим ритмом без ЦД щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниця вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	p
Галектин-3, нг/мл	0,708 [0,619–0,787]	0,0257 [0,045–0,097]	0,71	> 0,05
ST-2/галектин-3, УО	0,682 [0,592–0,764]			

Таблиця 4. Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН із ФП без ЦД щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниця вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	p
Галектин-3, нг/мл	0,646 [0,570–0,717]	0,0122 [0,036–0,060]	0,619	> 0,05
ST-2/галектин-3, УО	0,634 [0,558–0,706]			

Таблиця 5. Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН з ФП та ЦД щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниця вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	p
BNP, пг/мл	0,640 [0,590–0,760]	0,077 [0,084–0,098]	4,619	0,001
NT-proBNP/ST-2, УО	0,717 [0,674–0,858]			

Таблиця 6. Характеристика груп хворих із СН, ФП та ЦД за рівнем співвідношення NT-proBNP/ST-2 (n = 52)

Показник, одиниця вимірювання	Рівень NT-proBNP/ST-2, УО		χ^2 ; p
	$\leq 17,12$ (n = 11)	$> 17,12$ (n = 41)	
Вік, роки	56,0 [52,0–67,0]	63,0 [55,0–68,0]	> 0,05
Стать: жінки, n (%) чоловіки, n (%)	5 (45,5) 6 (54,5)	16 (39,0) 25 (61,0)	0,15; > 0,05
ФК за NYHA: II, n (%) III, n (%) IV, n (%)	2 (18,2) 8 (11,0) 1 (9,1)	0 (0) 18 (43,9) 23 (56,1)	13,05; 0,002
ФВ: 40 %, n (%) 41–49 %, n (%) 50 %, n (%)	2 (18,2) 5 (45,5) 4 (36,36)	25 (61,0) 13 (31,7) 3 (7,31)	8,97; 0,012
ПГ, n (%)	4 (36,4)	40 (97,6)	7,91; < 0,001
Смерть, n (%)	2 (18,2)	13 (31,2)	0,77; > 0,05

Ризик однорічної смерті вірогідно підвищується у групі хворих із СН, ФП та ЦД при збільшенні сироваткових рівнів: ST-2 > 41,81 нг/мл (чутливість — 80,00 %, специфічність — 67,57 %, $p < 0,0001$), галектину-3 > 2,75 нг/мл (чутливість — 53,33 %, специфічність — 81,08 %, $p = 0,0172$) та зменшення величини співвідношення NT-proBNP/галектин-3 $\leq 1066,98$ УО (чутливість — 93,33 %, специфічність — 37,84 %, $p = 0,043$) (табл. 7).

Порівняльний аналіз площ під ROC-кривими рівнів ST-2, галектину-3 та величини співвідношення ST-2/галектин-3 не виявив різниці у їх прогностичній цінності щодо ризику однорічної смерті у хворих із СН, ФП та ЦД (табл. 8).

Оцінка прогностичних рівнів біомаркерів та їх співвідношень щодо однорічної смерті у групах хворих із СН, синусовим ритмом без ЦД, із ФП без ЦД та у пацієнтів із синусовим ритмом і ЦД не проводилася у зв'язку з низьким значенням зазначеного параметра (табл. 8).

Обговорення

Отримані результати підтверджують важливу роль біомаркерів у стратифікації ризику та прогнозуванні перебігу СН залежно від фенотипу хвороби й наявності коморбідностей. Як засвідчено в нашому дослідженні, пацієнти із СН і ЦД та/або ФП мали вищі рівні NT-proBNP, ST-2 та галектину-3 і, відповідно, більший ризик ПГ та смертності протягом року спостереження. Водночас зміни співвідношень NT-proBNP/BNP і NT-proBNP/ST-2 у хворих із СН, ФП і ЦД свідчать про посилення нейрогуморальної активації та ремоделювання міокарда, що узгоджується з даними інших дослідників [5, 6].

Наявність ЦД у хворих на СН, за отриманими нами даними, асоціюється з вищими рівнями галектину-3, що відображає більш виражений фіброзний і запальний компонент у патогенезі. Зменшення співвідношення ST-2/галектин-3 у таких пацієнтів може свідчити про несприятливий перебіг та швидше прогресування СН, що підтверджують і попередні публікації, де підкреслено важливість одночасного врахування ST-2 і галектину-3 для оцінки фібротичних змін [7, 8].

Встановлені в роботі порогові значення для BNP, NT-proBNP, ST-2, галектину-3 та їх співвідношень указують на доцільність комплексного підходу до прогнозування ризиків у хворих різних фенотипів СН. Це узгод-

Таблиця 7. Прогностична цінність сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН, ФП і ЦД щодо однорічної смертності (ROC-аналіз) (n = 52)

Показник, одиниця вимірювання	Значущість
BNP, пг/мл точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	> 90,5 0,579 [0,434–0,715] 80,00 40,54 > 0,05
NT-proBNP, пг/мл точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	> 2602 0,541 [0,398–0,680] 46,67 78,38 > 0,05
ST-2, нг/мл точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	> 41,81 0,786 [0,650–0,887] 80,00 67,57 < 0,0001
Галектин-3, нг/мл точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	> 2,75 0,695 [0,551–0,815] 53,33 81,08 0,0172
ST-2/галектин-3, УО точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	$\leq 4,42$ 0,597 [0,452–0,731] 26,67 97,30 > 0,05
NT-proBNP/BNP, УО точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	> 2002,00 0,541 [0,398–0,680] 46,67 78,38 > 0,05
NT-proBNP/ST-2, УО точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	> 53,38 0,514 [0,373–0,656] 46,67 72,97 > 0,05
NT-proBNP/галектин-3, УО точка поділу (cut-off value) площа під кривою (AUC [95% ДІ]) чутливість, % специфічність, % p	$\leq 1066,98$ 0,659 [0,514–0,784] 93,33 37,84 0,043

Таблиця 8. Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН з ФП і ЦД щодо однорічної смерті (ROC-криві)

Показник, одиниця вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	p
ST-2, нг/мл	0,786 [0,650–0,887]	0,091 [0,083–0,265]	1,02	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	0,695 [0,551–0,815]			
ST-2, нг/мл	0,786 [0,650–0,887]	0,127 [0,051–0,305]	1,40	> 0,05
NT-proBNP/галектин-3	0,659 [0,514–0,784]			
NT-proBNP/галектин-3	0,659 [0,514–0,784]	0,036 [0,142–0,214]	0,40	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	0,695 [0,551–0,815]			

жується з результатами багатьох сучасних досліджень, у яких наголошується, що визначення одразу кількох біомаркерів (зокрема, ST-2 та NT-proBNP) забезпечує вищу чутливість і специфічність при оцінюванні ризику повторної госпіталізації та серцево-судинної смертності [9, 10].

Виявлена нами більш виражена прогностична цінність співвідношення NT-proBNP/ST-2 порівняно з окремим рівнем BNP у групі із СН, ФП та ЦД узгоджується з даними про важливість «інтегральних» показників. Це може пояснюватися тим, що надмірна секреція NT-proBNP і одночасне підвищення ST-2 відбивають комплексні процеси дилатації, гіпертрофії та фіброзу міокарда, які ще більше загострюються при наявності коморбідних станів [11–13].

Отримані результати також свідчать, що серед пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ (HFrEF) прогностичні параметри біомаркерів можуть відрізнятися від таких при зниженій або помірно зниженій ФВ ЛШ, що підтверджує концепцію різних механізмів ремоделювання за різних фенотипів СН [14, 15]. Водночас більш виражена роль галектину-3 та ST-2 у таких хворих вказує на важливість своєчасного виявлення прихованих процесів фіброзу і запалення [16].

Загалом результати підкреслюють доцільність розширеного визначення біомаркерів (BNP, NT-proBNP, ST-2, галектин-3) та їх співвідношень у пацієнтів із СН як засобу більш точного прогнозування й оптимізації терапевтичної тактики. При цьому диференційований підхід до оцінки біохімічних показників залежно від наявності ФП, ЦД чи їх поєднання може сприяти індивідуалізації лікування та поліпшенню довготривалої виживаності хворих.

Висновки

У хворих із серцевою недостатністю і синусовим ритмом без цукрового діабету несприятливими прогностичними маркерами щодо повторної госпіталізації є: збільшення рівня галектину-3 $> 2,08$ нг/мл та зменшення співвідношення ST-2/галектин-3 $\leq 18,33$ УО. У пацієнтів із серцевою недостатністю, фібриляцією передсердь, без цукрового діабету несприятливими прогностичними маркерами щодо повторної госпіталізації однаковою мірою є: збільшення рівня галектину-3 $> 1,5$ нг/мл та зменшення величини співвідношення ST-2/галектин-3 $\leq 30,90$ УО.

За умови поєднання серцевої недостатності, фібриляції передсердь та цукрового діабету величина співвідношення NT-proBNP/ST-2 має найбільшу прогностичну цінність щодо повторної госпіталізації. Хворі з зазначеним рівнем $> 17,12$ УО частіше мають III та IV ФК, ФВ ЛШ < 40 % та рідше — ФВ ЛШ ≥ 50 %. Ризик однорічної смерті зростає при збільшенні рівнів ST-2 $> 41,81$ нг/мл, галектину-3 $> 2,75$ нг/мл та зменшенні співвідношення NT-proBNP/галектин-3 $\leq 1066,98$ УО.

Перспективи подальших досліджень. Це дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, це зменшує силу статистичних

даних. Результати подальших досліджень дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів з огляду на фенотипи серцевої недостатності.

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

Список літератури

1. Takvorian KS, Wang D, Courchesne P, Vasan RS, Benjamin EJ, Cheng S, et al. The Association of Protein Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2023;16(1):e009446. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009446.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
3. Merino-Merino A, Gonzalez-Bernal J, Fernandez-Zoppino D, Saez-Maleta R, Perez-Rivera JA. The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology: A Short Review. *Biomolecules.* 2021;11(8):1167. doi: 10.3390/biom11081167.
4. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):867-903. doi: 10.1007/s10741-019-09807-z.
5. Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, Georgoulis P, Butler J, Giamouzis G. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):441-9. doi: 10.1007/s11897-013-0169-1.
6. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med.* 2023;43(3):225-36. doi: 10.3343/alm.2023.43.3.225.
7. Eggers KM, Lindahl B, Venge P, Lind L. B-type natriuretic peptides and their relation to cardiovascular structure and function in a population-based sample of subjects aged 70 years. *Am J Cardiol.* 2009;103(7):1032-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.014.
8. Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med.* 2017;90(2):129-32. doi: 10.15386/cjmed-751.
9. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension.* 2019;23(3):183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
10. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *Int J Endocrinol.* 2021;17(2): 100-113. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573>.
11. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(1):58-67. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359>.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, et al.; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baum-
bach A, Böhm M, Burri H, et al.; ESC Scientific Document Group.
2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and
chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

14. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc
Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):263-276. doi: 10.21037/cdt-20-302.
PMID: 33708498; PMCID: PMC7944197.

15. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosa-
no GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehen-

sive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan
18;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013. Erratum in: *Car-
diovasc Res*. 2023 Jun 13;119(6):1453. doi: 10.1093/cvr/cvad026.
PMID: 35150240.

16. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary
Perspective. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/
CIRCRESAHA.121.318172. Epub 2021 May 13. PMID: 33983838.

Отримано/Received 03.01.2025

Рецензовано/Revised 04.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2025 ■

Information about authors

Nadiia Kulaiets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nadezdakulaec@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

Vira Kulaiets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: v.kulaiets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3224-4291>

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

N.M. Kulaiets, V.M. Kulaiets

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

Clinical and prognostic significance of biomarker ratios in patients with heart failure and concomitant atrial fibrillation and diabetes mellitus

Abstract. Background. Heart failure (HF) in combination with atrial fibrillation (AF) and diabetes mellitus (DM) significantly worsens the prognosis of patients, increasing the risk of rehospitalizations and mortality. Biomarkers such as galectin-3, ST2, brain natriuretic peptide (BNP), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) are associated with myocardial remodeling and inflammation. However, the prognostic significance of their ratios remains uncertain. The purpose was to evaluate the predictive value of BNP, NT-proBNP, ST2, galectin-3, and their ratios in patients with HF, depending on the presence of AF and/or DM, regarding the risk of rehospitalizations and one-year mortality. **Materials and methods.** This prospective observational study included 398 patients (mean age 54.3 ± 7.2 years) hospitalized for decompensated HF. They were divided into four groups: HF with sinus rhythm ($n = 122$), HF with AF ($n = 174$), HF with DM ($n = 50$), and HF with both AF and DM ($n = 52$). Biomarkers were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The primary endpoints were rehospitalization and one-year mortality. **Results.** Patients with HF and DM had

significantly higher levels of galectin-3 (+ 16.7 %, $p = 0.003$), NT-proBNP (+ 12.5 %, $p = 0.015$), and ST2 (+ 11.4 %, $p = 0.002$) compared to those without comorbidities. Individuals with HF, AF, and DM showed even higher NT-proBNP levels (+ 135.0 %, $p = 0.0001$) and increased NT-proBNP/BNP (+ 170.1 %, $p = 0.0001$), NT-proBNP/ST2 (+ 145.4 %, $p = 0.0001$), and NT-proBNP/galectin-3 ratios (+ 135.2 %, $p = 0.0001$). A reduced ST2/galectin-3 ratio was associated with poorer prognosis. The NT-proBNP/ST2 ratio was the strongest predictor of rehospitalizations (odds ratio 1.82, 95% confidence interval: 1.37–2.41, $p = 0.0001$). An elevation in ST2 > 41.81 ng/mL ($p < 0.0001$) and galectin-3 > 2.75 ng/mL ($p = 0.0172$) was associated with increased one-year mortality. **Conclusions.** The presence of AF and DM in HF patients is associated with elevated biomarker levels and higher risks of adverse effects. The NT-proBNP/ST2 ratio has significant prognostic value and may guide risk stratification in HF management.

Keywords: heart failure; atrial fibrillation; diabetes mellitus; biomarkers; NT-proBNP; ST2; galectin-3; prognosis; rehospitalization

ЕФЕРОКС

Левотироксину натрію
25/50/100 мкг № 100

Сучасна формула
для покращеного
профілю стабільності¹



- **Не містить¹:** лактози, маніту, кроскармелози, кальцію гідрофосфату.
- **Підходить вегетаріанцям та веганам** (не містить желатину)¹.
- **Можливість дозування з кроком у 12,5 мкг¹.**



Еферокс. Реєстр. № UA UA/19204/01/03; UA/19204/01/02; UA/19204/01/01. **Склад:** 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 100 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Заявник:** Еспарма ГмбХ, Німеччина. **Виробник:** Ліндофарм ГмбХ, Нойштрассе 82, 40721 Гільден, Німеччина. **Фармако-терапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитовидної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. **Показання.** Контроль гіпотиреозу, вродженого гіпотиреозу у немовлят, набуттого гіпотиреозу у дітей та ювенільної мікседеми. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; тиреотоксикоз, який не лікувався; недостатність надниркових залоз, дисфункція надниркових залоз, яка не лікувалася. **Побічні реакції.** Побічні реакції зазвичай вказують на підвищене дозування та зазвичай зникають при зниженні дозування або відмові від лікування на кілька днів. Можливі алергічні реакції, тиреотоксичний криз, стурбованість, ажитація, безсоння, тремор та ін. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування Еферокс. Категорія відпуску: за рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еферокс, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еферокс 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг від 22.06.2022, № 1082.

Практичні аспекти скринінгу та лікування гіпотиреозу в сучасних умовах

23 січня і 28 лютого 2025 року за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти», Видавничого дому «Заславський», «Міжнародного ендокринологічного журналу», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> відбулися 2 сесії медичного форуму «Коморбідний ендокринологічний пацієнт — 2025», у рамках яких були розглянуті актуальні питання фармакотерапії в ендокринології.

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) необхідні для нормального розвитку більшості тканин людського організму і відіграють ключову роль у регуляції метаболізму практично всіх клітин і органів людини протягом життя. Гіпотиреоз достатньо поширений у світовій популяції. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність маніфестного гіпотиреозу становить 0,2–2 %, субклінічного — до 3 % у чоловіків і до 10 % у жінок, а в осіб віком понад 70 років сягає 13–14 %.

Значна поширеність, залучення в патологічний процес практично всіх органів і систем обумовлюють велике медичне й соціальне значення своєчасної діагностики й лікування гіпотиреозу.

З доповіддю «Субклінічний гіпотиреоз: лікуємо чи очікуємо?» виступила доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету Ірина Олександрівна Костицька.

За даними Національного дослідження здоров'я та харчування США (National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2012), поширеність гіпотиреозу, як явного, так і субклінічного, становить 4,6 %. Скринінгове дослідження, яке також було проведено в США, виявило поширеність субклінічного гіпотиреозу (СГ) до 9 %; у жінок, старших за 75 років, — до 20 %. У європейському метааналізі 2014 року СГ діагностували в 3,8 % осіб, а частота недіагностованого СГ становила 4,11 %.

В Україні станом на 01.01.2012 зареєстровано 90 884 хворі на гіпотиреоз (у 1999 р. — 53 тис.), показник захворюваності населення становив у 2011 році 22,1 на 100 000 осіб. Найбільша поширеність гіпотиреозу спостерігається у віковій групі понад 60 років. Так, серед обстежених (без захворювань ЩЗ в анамнезі) частка хворих на гіпотиреоз сягає 6 % серед жінок і 2,5 % — серед чоловіків. Частота вродженої форми гіпотиреозу в дітей становить 1 : 3000–4000.

Етіологічними чинниками СГ вважаються хронічний аутоімунний тиреоїдит; післяпологовий безболісний тиреоїдит зі стійким підвищенням тиреотропного

гормону (ТТГ); центральний гіпотиреоз із порушенням активності ТТГ; мутації рецепторів ТТГ; прийом препаратів, що порушують функції щитоподібної залози (йод і йодовмісні препарати, карбонат літію, цитокіни, інтерферон альфа, сульфаніаміди тощо); інфільтрація щитоподібної залози (амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз, тиреоїдит Ріделя, цистиноз, СНІД, первинна лімфома ЩЗ); часткова тиреоїдектомія; терапія радіоактивним йодом; зовнішня променева терапія голови або шиї; токсичні речовини; промислові й екологічні агенти; неадекватна замісна гормональна терапія (ЗГТ) явного гіпотиреозу (неадекватне дозування, недотримання режиму прийому левотироксину); лікарські взаємодії (залізо, карбонат кальцію, холестирамін, харчова соя, клітковина тощо); підвищений кліренс тироксину (фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал); порушення всмоктування.

Клінічна картина гіпотиреозу зумовлена передусім недостатнім рівнем тиреоїдних гормонів у крові, але його симптоми не є специфічними і можуть спостерігатися при іншій соматичній патології.

Зниження чутливості периферичних тканин до тиреоїдних гормонів може визначатися навіть при незначних змінах рівнів тиреотропного гормону і Т4 вільного, а симптоматика захворювання може проявлятися лише з боку якоїсь однієї системи органів, у зв'язку з чим існує поняття «маски гіпотиреозу». На тлі таких реалій пацієнт може спостерігатися в будь-якого фахівця або навіть у декількох.

Кардіологічні маски. У разі гіпотиреозу серцево-судинна система вражається в першу чергу. Відзначають як пряму, так і опосередковану дію тиреоїдних гормонів на серце й судини, а також розвиток дистрофічних змін у міокарді. Ці порушення охоплюють: брадикардію, підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові, гіперкоагуляцію, діастолічну артеріальну гіпертензію, діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, погіршення ендотелій-опосередкованої вазодилатації.

Гематологічні маски. На тлі тиреоїдної недостатності можуть розвиватися різні види анемії (через нестачу заліза). Найчастіше це нормохромна нормоцитарна і гіпохромна залізодефіцитна анемія. В₁₂-дефіцитну (перніціозну) анемію спостерігають лише в 10 % пацієнтів з гіпотиреозом. Анемії, зокрема, діагностують у разі субклінічного гіпотиреозу. Вони стійкі, мають тенденцію до прогресування і без замісної терапії практично не піддаються корекції.

Ревматологічні маски. У низці випадків гіпотиреозу можуть передувати ревматологічні синдроми. Наприклад, синдром Рейно спостерігають у 6 % пацієнтів з гіпофункцією ЩЗ, а артропатію — у кожного 4–5-го хворого. До процесу можуть залучатися колінні, п'ястно-фалангові, міжфалангові, плесно-фалангові суглоби, що проявляється набряками, скутістю, больовим синдромом, нестабільністю зв'язок.

Неврологічні та психіатричні маски. Поширеність неврологічних порушень широко варіює. Так, частота полінейропатії коливається в межах від 3,2 до 90 %, а міопатії — від 4,4 до 80 %. Хоча в деяких випадках саме ці порушення і є першими симптомами гіпотиреозу. Характерними неврологічними проявами гіпотиреозу в дорослих є: головний біль, парестезії, болі в м'язах, когнітивні порушення, зниження слуху, депресія.

Дерматологічні маски. Дуже часто на тлі гіпотиреозу проявляються патологічні зміни шкіри та її придатків. Як правило, це сухість шкірних покривів, частіше на стопах, ламкість і випадання волосся, стоншення і ламкість нігтьової пластини. Причиною цих симптомів є зниження перфузії шкіри внаслідок компенсаторної вазоконстрикції у відповідь на зниження температури тіла й уповільнення термогенезу. Також знижується секреція сальних і потових залоз, що зумовлює сухість шкіри. Випадання волосся спостерігають не лише на волосистій частині голови, але й на обличчі, зокрема це латеральна третина брів і вій.

Гінекологічні маски. Серед репродуктивних порушень у жінок потрібно звертати увагу на порушення менструального циклу і безпліддя. Скринінг на гіпотиреоз необхідний жінкам з безпліддям, викиднями, передчасними пологами в анамнезі, з підвищеним рівнем антитіл до тиреопероксидази (АТ до ТПО). Гіпотиреоз під час вагітності може стати причиною невиношування. Крім того, показанням для визначення функції ЩЗ є поліменорея, яку спостерігають у 33–80 % жінок з гіпотиреозом. У пацієнток зі зниженою функцією ЩЗ може розвиватися гіперандрогенія у вигляді легкого або помірного гірсутизму за рахунок зниження активності ароматази, зниження синтезу естрадіолу з тестостерону і як наслідок — підвищення його рівня.

Ендокринологічні маски. У 40 % пацієнтів з гіпотиреозом розвивається гіперпролактинемія, причому як у жінок, так і в чоловіків, що пов'язано з підвищеною секрецією тиреотропін-рилізінг-гормону гіпоталамусом, який, у свою чергу, стимулює вироблення ТТГ і пролактину в аденогіпофізі. Дослідження тиреоїдної функції в чоловіків треба проводити за наявності скарг на зниження потенції і лібідо та безпліддя.

Проведення скринінгу на субклінічний гіпотиреоз передбачає оцінку функції ЩЗ у безсимптомних осіб без дисфункції ЩЗ, але з підвищеним ризиком розвитку тиреоїдної патології. Жінкам і чоловікам віком понад 35 років рекомендовано проходити скринінг на СГ кожні 5 років. Увага повинна приділятися пацієнтам віком від 60 років, особливо жінкам і людям літнього віку; вагітним жінкам з регіонів з помірним і тяжким дефіцитом йоду, жінкам з повторним викиднем чи безпліддям нез'ясованої етіології; особам з дисліпідемією, синдромом інсулінорезистентності, ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу, гіпонатріємією, незрозумілим високим рівнем м'язових ферментів, макроцитарною анемією, перикардіальним/плевральним випотом незрозумілої етіології; особам з високим ризиком розвитку захворювань ЩЗ — синдромом Дауна, синдромом Тернера, захворюванням гіпофіза.

У метааналізі (n = 79 727 пацієнтів) було виявлено вірогідне збільшення ризику метаболічного синдрому в осіб із субклінічним гіпотиреозом. Зростання показника ТТГ на 1 мМО/л сприяло збільшенню маси тіла на 1,1 кг у чоловіків і на 2,3 кг — у жінок. У свою чергу, втрата маси тіла викликала зниження рівня ТТГ. У когортному дослідженні Beijing Health Management Cohort за участю 3615 хворих на субклінічний гіпотиреоз було продемонстровано, що СГ пов'язаний з розвитком метаболічного синдрому в молодих чоловіків. Ще одне дослідження, Tehran Thyroid Research (n = 5786 пацієнтів), не зафіксувало кореляцій між явною чи субклінічною дисфункцією ЩЗ і метаболічним синдромом. Настанови Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) 2013 року свідчать про відсутність доказів на користь позитивного впливу левотироксину на масу тіла в пацієнтів з ожирінням і діагностованим СГ з рівнем ТТГ < 10 мМО/л.

В осіб із ЦД 1-го типу ризик розвитку СГ становить 30 %. Причому цей ризик зростає до 50 % при супутній хворобі Аддісона. У настановах ЕТА (2013) пацієнтам із ЦД 1-го типу рекомендується щорічно проводити моніторинг рівня ТТГ.

При СГ нерідко спостерігають високі показники тиреоглобуліну (ТГ), загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Підвищення показника ТТГ на 1 мМО/л призводить до подальшого підвищення рівня ТГ, ЗХС і ХС ЛПНЩ.

Субклінічний гіпотиреоз характеризується біохімічно нормальною концентрацією вільного тироксину при підвищеному рівні ТТГ у сироватці крові. Згідно з класифікацією M. Surks et al. (2004), за ступенем тяжкості виділяються такі ступені СГ: 1-й ступень (м'який): ТТГ — 4,5–10 мМО/л, 2-й ступень (виражений): ТТГ ≥ 10 мМО/л. Також існують класи СГ (Razvis S. et al., 2018): клас 1 (ТТГ понад 4,0 або 4,5 до 10,0 мМО/л) і клас 2 (ТТГ > 10 мМО/л). При проведенні імунометричних аналізів верхня межа нормальних значень ТТГ становить 4,0–5,0 мМО/л. Протягом доби вміст ТТГ може значно коливатися — 50 % середнього значення.

Для пацієнтів із СГ віком < 70 років при ТТГ > 10 мМО/л, а також при ТТГ < 10 мМО/л з клінічними симптомами ЕТА (2013) пропонує лікування. Коли ТТГ

< 10 мМО/л і симптоми СГ відсутні, необхідне спостереження за пацієнтом.

У віці > 70 років при ТТГ < 10 мМО/л і відсутності симптомів також рекомендується спостереження. При ТТГ > 10 мМО/л, наявності клінічних симптомів або високого ризику серцево-судинної системи розглядається можливість лікування СГ.

Американська тиреоїдна асоціація (2012) рекомендує розглянути можливість лікування при ТТГ > 10 мМО/л, при ТТГ < 10 мМО/л за наявності симптомів гіпотиреозу, позитивних АТ до ТПО, ознак атеросклерозу серцево-судинної системи, серцевої недостатності або факторів ризику цих захворювань.

Національний інститут охорони здоров'я, удосконалення медичної допомоги (NICE) та узагальнення клінічних знань (CRS) (2018) при ТТГ > 10 мМО/л у віці < 70 років рекомендує лікування, ≥ 70 років — спостереження. При ТТГ 4–10 мМО/л у віці < 65 років — розгляд можливості застосування замісної гормональної терапії, ≥ 65 років — спостереження.

Ефективність і безпека призначення ЗГТ пацієнтам із СГ вивчалася в багатьох дослідженнях. У дослідженні 2012 року проводилося спостереження за дорослими особами з СГ (n = 3996) віком ≥ 65 років протягом 2 років. Було виявлено, що призначення гормональної терапії при рівні ТТГ 4,5–7 мМО/л призвело до зниження ТТГ до нормального рівня в 46 % випадків, і тільки в 1 % — до явного гіпотиреозу. При ТТГ > 10 мМО/л у 10 % пацієнтів виявилося прогресування СГ і тільки в 7 % — нормалізація показника ТТГ.

У когортному дослідженні (2020) на основі даних NHANES (n = 9020) продемонстровано, що після стандартизації груп за віком, статтю, расовою/етнічною приналежністю, рівнем освіти, анамнезом куріння, наявністю раку і швидкістю клубочкової фільтрації СГ асоціювався з підвищеним показником смертності від усіх причин.

У когортному дослідженні (2023) на основі даних NHANES III (n = 10 666) було виявлено, що СГ — незалежний фактор ризику стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією з підвищеним показником смерті від усіх причин і серцево-судинними захворюваннями.

Ще в одному когортному дослідженні (2024) на основі даних NHANES (n = 7683) встановлено, що СГ не пов'язаний із загальним ризиком і жодним симптомом депресії.

Рекомендації з лікування СГ ґрунтуються переважно на поглядах експертів. Так, у ретроспективному когортному дослідженні було виявлено, що в осіб із СГ віком 40–70 років лікування левотироксином асоціювалося з нижчим ризиком фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, смерті від усіх причин навіть після стандартизації даних за віком, статтю, класичними чинниками кардіоваскулярного ризику і вихідним рівнем ТТГ.

Результати метааналізу свідчать, що корекція СГ ЗГТ левотироксином сприяє зниженню вмісту ЗХС на 0,29 ммоль/л і ХС ЛПНЩ — на 0,22 ммоль/л.

Деякі дослідження рекомендують розпочинати лікування в осіб з рівнем ТТГ у межах 7,0–9,9 мМО/л, особливо в пацієнтів, які молодші за 65 років.

У великому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) не було встановлено впливу лікування СГ в осіб віком ≥ 65 років левотироксином на якість життя і ступінь втомлюваності. У метааналізі також підтверджено, що ЗГТ не асоціюється з поліпшенням якості життя, зменшенням вираженості симптомів із боку ЩЗ, депресії, втомлюваності, а також не має впливу на рівень м'язової сили та індекс маси тіла.

За результатами систематичного огляду (20 РКД, n = 2192) не радять розпочинати лікування СГ у більшості дорослих, окрім осіб жіночої статі, які планують вагітність, із рівнем ТТГ > 20 мМО/л.

Слід відзначити, що на сьогодні триває дискусія щодо такого питання, як діагностика й алгоритм лікування жінок із СГ і повторними викиднями в анамнезі, а також порогове значення ТТГ у вагітних жінок при встановленні діагнозу СГ. Цьому питанню була присвячена 70-та щорічна конференція Британської тиреоїдної асоціації (Лондон, 2022). Майже вся медична спільнота досягла згоди щодо того, що СГ слід лікувати левотироксином. Однак докази переваг його застосування точно не відомі. Два найбільші рандомізовані контрольовані дослідження із цього питання не виявили поліпшення акушерських/неонатальних наслідків на тлі лікування левотироксином під час вагітності, але в цих дослідженнях терапію починали занадто пізно — на початку другого триместру вагітності. Також доведено, що рутинне лікування левотироксином не може бути рекомендовано еутиреоїдним пацієнткам з автоімунним тиреоїдитом з високим титром антитіл до тиреопероксидази.

Коли ж потрібно лікувати СГ? За відомими міжнародними рекомендаціями, при рівні ТТГ > 7,0 мМО/л у віці < 65–70 років пропонується моніторинг; за наявності значних клінічних ознак слід розглянути призначення ЗГТ. При рівні ТТГ 7,0–10,0 або > 10,0 мМО/л пацієнтів необхідно лікувати. У віці 65–75 років при рівні ТТГ > 7,0 мМО/л пацієнтів не лікують; ТТГ 7,0–10,0 мМО/л — розглянути доцільність терапії за наявності клінічних симптомів; > 10,0 мМО/л — лікувати.

Коли жінка планує вагітність, але має ТТГ вище від референтної норми, призначається левотироксин (Еферокс®) у низькій дозі 1 мкг/кг/добу. Крім того, пробне 6-місячне лікування левотироксином (Еферокс®) у низькій дозі 1 мкг/кг/добу призначається особам віком понад 70 років з рівнем ТТГ > 10,0 мМО/л.

Дозування таблетованих препаратів замісної гормональної терапії левотироксином варіює від 25 до 300 мкг. Повний діапазон дозувань таблеток левотироксину дозволяє проводити точне титрування, проводити чергування 2 доз чи додавання щотижня 1/2 таблетки.

Стартова ЗГТ, особливо в осіб віком ≥ 65 років із СГ або чинниками ризику серцево-судинних захворювань, проводиться левотироксином (Еферокс®) у дозі 25–75 мкг/добу. Через 6–8 тижнів за рівнем ТТГ доза левотироксину коригується. Цільовим рівнем ТТГ є досягнення показника у діапазоні референтних значень. У віковій групі ≥ 70–80 років цільовий рівень ТТГ становить 4,0–6,0 мМО/л.

Згідно з рекомендаціями ЄТА (2013) при рівні ТТГ 4,5–10 мМО/л рішення про замісну гормональну терапію приймається індивідуально. При цьому враховуються такі захворювання, як автоімунний тиреоїдит, резекція ЩЗ, дистанційна променева терапія з приводу пухлин голови/ший, дисліпідемія, афективні розлади, депресивні стани.

У пацієнтів зі стенокардією спокою і після перенесеного інфаркту міокарда рекомендована початкова доза левотироксину — 12,5 мкг/добу (6,25) з повільним її підвищенням. Одночасне використання бета-адреноблокаторів може полегшувати процес титрування. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і стенокардією напруги початкова доза левотироксину становить 25 мкг/добу.

Лікування СГ левотироксином (Еферокс®) чинить вплив і на інші захворювання. При серцевій недостатності він нормалізує серцевий викид; при ІХС та стенокардії — нормалізує скоротливу здатність лівого шлуночка; при тахіаритмії — знижує діастолічний артеріальний тиск; при перикардіальному випоті — знижує рівень холестерину в сироватці крові; при гострій серцевій недостатності без захворювань серцево-судинної системи — нормалізує діастолічну функцію серця.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка М., 82 років, в анамнезі — вузловий зоб. Згідно з рекомендаціями кардіолога виконано скринінг функції ЩЗ. Рівень ТТГ — 6,92 ммоль/л, Т4, Т3 — норма.

У даному випадку ЗГТ не рекомендована. З віком відбувається зростання рівня ТТГ (ТТГ 6,92 ммоль/л — у межах вікової норми). Оцінку функції ЩЗ слід проводити через 1–3 місяці.

Клінічний випадок 2. Пацієнт Г., 56 років, в анамнезі — гіпертензія, інфаркт міокарда, дисліпідемія, ЦД 2-го типу, синдром інсулінорезистентності. Скринінг ЩЗ виявив, що протягом 2 років рівень ТТГ зріс із 4,9 до 8,2 і 9,7 ммоль/л, АТ до ТПО — 640.

У пацієнта Г. на фоні автоімунного тиреоїдиту діагностований СГ. З огляду на коморбідність захворювань, вік пацієнта (56 років), прогнозовану тривалість життя слід розпочати лікування левотироксином (Еферокс®).

Клінічний випадок 3. Пацієнтка В., 43 років, в анамнезі викидні на ранніх термінах вагітності (3), дисменорея; планує вагітність. Згідно з медичною документацією рівень ТТГ коливається від 6,9 до 9,24 ммоль/л, Т4, АТ до ТПО — норма.

Враховуючи дані анамнезу й лабораторні ознаки, пацієнтці В. рекомендована ЗГТ левотироксином (Еферокс®) у дозі 75 мкг/добу.

Отже, вчасна діагностика СГ дозволяє покращити загальний стан, якість життя пацієнта, запобігти розвитку ускладнень і прогресуванню ендокринно-метаболічних розладів у майбутньому. На сьогодні клініцисти при прийнятті індивідуальних клінічних рішень можуть розширити можливості призначення замісної гормональної терапії левотироксином (Еферокс®) з урахуванням персоніфікованих стратегій лікування СГ.

Завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юлія Ігорівна Комісаренко виступила з доповіддю «Особливості перебігу гіпотиреозу в сучасних умовах. Практичні аспекти».

Клінічно гіпотиреоз виявляється в 0,3 % американського населення зі значною перевагою після 65 років. У 7 разів частіше він виникає в жінок, ніж у чоловіків (40 на 10 000 vs 6 на 10 000). Фактори ризику гіпотиреозу включають автоімунні захворювання — ЦД 1-го типу, целиакія, автоімунний атрофічний гастрит, автоімунний поліендокринний синдром. До факторів ризику порушення функції ЩЗ також належать: порушення функції ЩЗ у сімейному анамнезі, наявність антитиреоїдних антитіл, ранні репродуктивні витрати й передчасні пологи в анамнезі, субфертильність, опромінення ділянки голови та шиї, вік понад 30 років, лікування аміодароном або літієм в анамнезі, нещодавнє обстеження з використанням радіоїоду.

Американська тиреоїдна асоціація рекомендує проводити скринінг тиреоїдної дисфункції з 35 років за відсутності в анамнезі дисфункції ЩЗ і антитиреоїдних антитіл — один раз на 5 років.

Гіпотиреоз — це захворювання, яке обумовлене стійким зниженням дії тиреоїдних гормонів на органи-мішені. Згідно із сучасною класифікацією виділяють:

- первинний гіпотиреоз, який виникає внаслідок зниження біосинтезу гормонів ЩЗ;
- центральний (гіпоталамо-гіпофізарний) гіпотиреоз, що розвивається при ураженні гіпофіза (вторинний гіпотиреоз) чи гіпоталамуса (третинний гіпотиреоз);
- периферичний гіпотиреоз, обумовлений резистентністю тканин до тиреоїдних гормонів;
- субклінічний гіпотиреоз — синдром, при якому підвищується концентрація в крові ТТГ на тлі нормального рівня тироксину і трийодтироніну;
- транзиторний гіпотиреоз — це гіпотиреоз, що розвивається на фоні багатьох захворювань (станів) чи прийому лікарських препаратів. Він здатний до самовільного зникнення після ліквідації етіологічних чинників.

Субклінічний гіпотиреоз діагностується при підвищенні ТТГ у межах 4,0–10,0 мМО/л або понад 10 мМО/л при рівні Т4 вільного в межах норми і відсутності симптомів гіпотиреозу. У популяції СГ зустрічається в 4–8,4 % випадків, частіше в жінок з порушеною фертильністю. Зі збільшенням віку його частка зростає.

При вперше виявленому підвищеному рівні ТТГ і гормональному рівні Т4 слід проводити повторне визначення ТТГ, Т4 вільного, АТ до ТПО через 2–3 місяці. Молодим пацієнтам (< 65 років) при ТТГ > 10 мМО/л проводиться замісна терапія, при ТТГ < 10 мМО/л за наявності клінічних симптомів можлива пробна терапія тироксином. Якщо ТТГ через 3–4 місяці увійшов у референс, а клініка зберігається, тироксин відмінюють.

СГ може перейти в маніфестний гіпотиреоз. Це прогресування частіше відбувається в жінок, пацієнтів старшого віку, за наявності антитіл до тиреопероксидази, при сироватковому рівні ТТГ > 10,0 мМО/л, абляції радіоїодом із приводу хвороби Грейвса в анамнезі,

дистанційній променевій терапії з приводу нетиреоїдних злоякісних новоутворень в анамнезі, довготривалій терапії літієм, прийомі великої кількості йоду (йодо-контрастні препарати, аміодарон, екстракт морських водоростей).

Пацієнти з гіпотиреозом пред'являють скарги на кволість, сонливість, сухість шкіри (симптом Бера — огрубіння шкіри на ліктях), сповільнення виводу, одутлість обличчя, випадіння волосся (90 %). У 64 % пацієнтів виникає мерзлякуватість, 58–70 % — брадикардія, 50–70 % — зниження пам'яті, зростання маси тіла, охриплість голосу, 48 % — запори, 62 % — зниження слуху, 52 % — парестезії.

Синдром нетиреоїдної патології — це відхилення показників вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці внаслідок периферичних змін їх метаболізму і/або транспорту на тлі відсутності супутньої патології ЩЗ, гіпофіза і/або гіпоталамуса. Синдром нетиреоїдної патології 1-го типу (синдром низького Т3) обумовлений ураженням органів, у яких відбувається периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів. Він виникає при захворюваннях печінки (хронічні гепатити, цироз, гострий гепатит та гостра печінкова недостатність); гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу, набряку мозку; поліорганній недостатності; захворюваннях нирок (гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит); захворюваннях, що супроводжуються пригніченням дейодиназної активності (ожиріння, гіперліпідемія, залізодефіцитна анемія, цукровий діабет, гострі серцево-судинні події, травми, запальні процеси, інфекційні захворювання).

Диференціальну діагностику синдрому низького Т3 проводять з первинним гіпотиреозом. Для синдрому низького Т3 характерне зниження Т3 більшою мірою, ніж Т4, нормальний або підвищений рівень ТТГ, нормальний показник вільного Т4, підвищення риверсійного Т3. При первинному гіпотиреозі виявляється більш значне зниження Т4, ніж Т3, підвищення ТТГ, зниження вільного Т4 і реверсійного Т3.

Для лікування гіпотиреозу як терапія першої лінії призначається левотироксин. Це обумовлено ефективним усуненням симптомів гіпотиреозу, тривалим досвідом успішного застосування, позитивним профілем побічних явищ, простотою застосування, доброю абсорбцією в кишечнику, тривалим періодом напіввиведення і низькою вартістю.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації/Американської асоціації клінічних ендокринологів 2022 року:

- при моніторингу дози замісної терапії левотироксином визначити рівень Т4 вільного на рівні з ТТГ;

- при призначенні замісної терапії левотироксином вперше або при зміні дози проводити моніторинг ефективності через 4–8 тижнів, а після визначення адекватної дози — вимірювання рівня ТТГ проводити кожні 6 місяців, згодом — з інтервалом 12 місяців, але можна й частіше за клінічних потреб;

- нормальний референтний діапазон ТТГ змінюється з віком. У людини третього покоління він становить верхню межу нормального рівня;

- пацієнтам, старшим за 65 років, потрібен індивідуальний підхід. При ТТГ > 10 мМО/л підвищується ризик серцево-судинної смерті й серцевої недостатності. Тому слід розглянути питання замісної терапії. При ТТГ 4,12–10 мМО/л і наявності симптомів гіпотиреозу, підвищенні артеріального тиску, атеросклеротичних серцево-судинних захворюваннях, серцевій недостатності також розглядають призначення замісної терапії;

- використання глюкокортикоїдів має передувати призначенню левотироксину в разі поєднання ендокринної патології.

Слід відзначити, що в левотироксині складний профіль стабільності. Він чутливий до різних факторів довкілля: світло, кисень, вологість. Також, як показали дослідження, деякі допоміжні речовини (лактоза, мікрокристалічна целюлоза, маніт, кроскармелоза) можуть погіршувати стабільність тироксину. Тому, щоб досягнути більш контрольованого й прогнозованого лікування гіпотиреозу, варто використовувати препарати без лактози та інших додаткових речовин, що забезпечує максимальну стабільність дози левотироксину.

Еферокс® має сучасну формулу левотироксину з кращим профілем стабільності. Це новий бренд левотироксину в Україні, який почав вироблятися пізніше, ніж більшість левотироксинів у світі (у 2019 році став продаватися в Німеччині, з 2022 року — в Україні). Тому при виробництві Ефероксу® вдалося уникнути додавання більшості поширених допоміжних речовин, що зменшують стабільність препарату, адже всі надбання науки щодо збереження стабільності й безпеки препарату вже враховані! Еферокс® не містить лактози, маніту, кроскармелози, картопляного крохмалю й желатину.

Використання желатинових капсул не є бажаним для багатьох людей, які вважають себе веганами. Вони виключають зі свого раціону всі продукти тваринного походження: м'ясо, птицю, рибу, молочні продукти, яйця і мед. Їх кількість в Україні збільшується. При дослідженні було виявлено, що 21,6 % українців та українок уже не вживають продукти тваринного походження або ж намагаються зменшити споживання деяких з них. Отже, кожна п'ята людина є потенційним споживачем рослинних альтернатив.

Статистика веганства в Україні схожа на світову: 13 % осіб не вживають жодних продуктів тваринного походження й ідентифікують своє харчування як веганське. Трошки більше, 18 % осіб, дотримуються вегетаріанства, тобто взагалі не вживають м'яса та риби, але їдять молочну продукцію. Також є група (19 % споживачів), яка їсть рибу та молочні продукти, але відмовилася від м'яса.

Водночас найбільша група — це люди, які не відмовляються від конкретних продуктів тваринного походження, але намагаються зменшити їхнє споживання. Серед опитуваних 7 % намагаються обмежити кількість м'ясної продукції в раціоні, 33 % — молочної, 63 % — і м'ясних, і молочних продуктів.

Також простежується тенденція до залежності відповідей від території. Так, у Києві спостерігається найбільша кількість прихильників веганства (25 %),

а вегетаріанство загалом виявилось популярнішим у центральних областях. Кількість людей, які намагаються зменшити споживання м'ясних і молочних продуктів, суттєво переважає на заході.

Еферокс® не містить желатину, тому він підходить для людей, які дотримуються вегетаріанства. Крім того, існують й інші переваги Ефероксу®. Особлива технологія виробництва таблеток Еферокс® дозволяє зберегти точність при розділенні таблетки навпіл, що дозволяє тонко і чітко титрувати дозу препарату.

У листопаді 2022 року був проведений статистичний аналіз відповідних фармакокінетичних даних, одержаних у дослідженні біоеквівалентності тестового засобу левотироксину натрію, таблетки 100 мкг, виробництва компанії «Ліндофарм ГмбХ», і референтного засобу левотироксин натрію, таблетки 100 мкг, виробництва

компанії «Mercury Pharma груп Лтд», Велика Британія. Цей аналіз продемонстрував, що ці препарати є біоеквівалентними, тобто відповідають регуляторним критеріям для лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом.

Отже, Еферокс® — це препарат левотироксину, який має безсумнівні переваги. Відсутність лактози, маніту, кроскармелози, картопляного крохмалю забезпечує стабільність діючої речовини. Наявність різних доз Ефероксу® (25, 50 і 100 мкг) дозволяє здійснювати покрокове титрування по 12,5 мкг, а точний розподіл таблетки завдяки технології snap-tab — розподіляти препарат на рівні дози. Також важливі наявність економічної упаковки по 100 таблеток і німецька якість.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616-036.22:618.19-006:311.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1520>

Луцько Т.А.¹, Литвиненко О.О.², Луцько А.С.¹, Коноваленко С.В.³, Хмель А.В.⁴
¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

² ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна

³ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

⁴ Спеціалізований мамологічний центр, м. Київ, Україна

Рак молочної залози як загрозливий сценарій у результаті розвитку перехресного синдрому ендометріозу та доброякісної мастопатії: огляд літератури

Резюме. Актуальність. За даними Національного канцер-реєстру України, смертність від раку молочної залози (РМЗ) продовжує посідати перші місця у структурі онкологічної патології жіночого населення. Визначну роль у розвитку РМЗ може відігравати перехресний синдром (оверлап-синдром) генітального ендометріозу (ГЕ) та доброякісного захворювання молочної залози (ДЗМЗ). **Мета:** використовуючи дані сучасних літературних джерел, розглянути оверлап-синдром ГЕ та ДЗМЗ як передраковий патерн у розвитку РМЗ і окреслити можливі кроки вирішення проблеми. **Матеріали та методи.** Пошук і відбір публікацій здійснювався у базах даних PubMed та Google Scholar за такими термінами: генітальний ендометріоз, доброякісне захворювання молочної залози, мастопатія, фіброзно-кістозна дисплазія, масталгія, рак молочної залози, гормонотерапія. **Результати.** Переконливий зв'язок між ендометріозом і фіброзно-кістозною хворобою встановлено у фертильних жінок: поширеність ДЗМЗ у пацієнток з ендометріозом становить 36–38 %. Пілотні клінічні дослідження підтвердили, що в жінок з ендометріозом, які отримували дієногест у дозі 20 мг/добу перорально впродовж 24 тижнів, при оцінці впливу прогестерону на груди за допомогою ультразвукового дослідження спостерігалось вірогідне зменшення розмірів молочної залози ($p < 0,023$) та регрес мастопатичних змін. Відзначалося незначне зменшення ($p = 0,089$) максимального діаметра проток. На етапах розвитку оверлап-синдрому ГЕ та ДЗМЗ із підтвердженням підвищеним ризиком виникнення РМЗ формується складна патогенетична матриця, процеси у якій часто не є лінійними, а можуть відбуватися паралельно, демонструючи розмаїття і непередбачуваність біологічних подій. Високий відсоток наявності перехресного синдрому генітального ендометріозу та ДЗМЗ підтверджує думку про єдність генезу патологічних змін в органах-мішенях і синхронний розвиток доброякісних гіперпластичних процесів у них. **Висновки.** Розглядати гіперпластичні захворювання як генералізований процес у репродуктивній системі є доцільним, а розробка єдиної терапевтичної тактики при поєднанні гінекологічної патології з захворюваннями молочних залоз — необхідною. Оверлап-синдром ГЕ і ДЗМЗ, який є доведеним фактором підвищеного ризику РМЗ, потребує відповідальної та злагодженої командної роботи ендокринологів, мамологів і акушерів-гінекологів, яка покликана створити необхідні умови для значущого поліпшення ефективності терапії. Розробка найближчим часом алгоритму клінічного моніторингу пацієнток з оверлап-синдромом ГЕ та ДЗМЗ буде логічним і обґрунтованим кроком, адже рання діагностика РМЗ забезпечує кращі результати лікування та підвищення якості життя хворих.

Ключові слова: генітальний ендометріоз; доброякісне захворювання молочної залози; оверлап-синдром; фіброзно-кістозна мастопатія; гормонотерапія; рак молочної залози; кісткові метастази; якість життя

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Коноваленко Сергій, Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: servlakon@ukr.net

For correspondence: Sergii V. Konovalenko, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NASU, Vasilkivska st., 45, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net

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

Вступ

Рак молочної залози — найпоширеніше онкологічне захворювання, діагностоване у жінок, він щороку становить понад 1 із 10 нових випадків раку і є другою за поширеністю причиною смерті від раку серед жінок у всьому світі [1]. За даними Національного канцер-реєстру України [2], смертність від раку молочної залози (РМЗ) продовжує посідати перші місця у структурі онкологічної патології жіночого населення. Така статистика пояснюється тим, що 28 % пацієнтів з уперше виявленим РМЗ мали захворювання на III–IV стадіях [3]. Не останню роль у розвитку РМЗ відіграють фонові захворювання, зокрема доброякісна гіперплазія залозисті тканини грудних залоз [4, 5], яку в літературі частіше називають доброякісним захворюванням молочної залози (ДЗМЗ) [6, 7].

Фіброзно-кістозна мастопатія є найпоширенішим доброякісним типом захворювання молочних залоз, діагностованим у мільйонів жінок у всьому світі [8]. Доброякісне захворювання молочної залози є загальним терміном для різних незлоякісних уражень, як-от пухлини, травми, масталгія та виділення із сосків [9]. Вищезазначені доброякісні ураження пов'язані з підвищенням ризику розвитку РМЗ до 50 % за певних гістопатологічних і клінічних обставин [10].

Ендометріоз (розростання тканини, що за морфологічними і функціональними властивостями подібна до ендометрія, але за межами нормально розташованого ендометрія) залишається актуальним і поширеним захворюванням [11]. Генітальний ендометріоз (ГЕ) трапляється у 0,5–5 % фертильних жінок і в 25–40 % жінок з безпліддям [12, 13].

Попри доброякісність, за своєю суттю, ендометріоз демонструє ознаки поведінки, притаманні злоякісним пухлинам [11, 14]. На подібну до ракових клітин агресивну біологічну поведінку ектопічних клітин ендометрія свого часу звернули увагу дослідники, назвавши ендометріоз доброякісним метастатичним захворюванням [12]. Основною патологічною зміною при ендометріозі є не проліферація епітеліальних клітин, а збільшення запалення та виживання клітин в результаті порушень у каскадах апоптозу або зниження диференціації [15].

Позаматковий ендометрій, як і нормальний, має однакову реакцію на гормони. Аномальний ендометрій може прилипати й імплантуватися в очеревину, а потім рясно розростатися, що також може призвести до інвазії навколишніх органів, як-от сечовий міхур і пряма кишка. Крім того, аномальний ендометрій демонструє велику здатність захищати себе від руйнування імунною системою [16]. Ендометріоз призводить до системних змін, включно з хронічним запаленням і аномальною імунною відповіддю, що підвищує ризик різних видів раку, зокрема раку ендометрія та раку молочної залози (РМЗ) [17]. Адже багато досліджень показали взаємозв'язок не тільки між ендометріозом та раком ендометрія і яєчників, але й між ендометріозом і раком молочної залози, зокрема і в публікаціях 2025 року [18].

Примітно, що запальні реакції у залозистих структурах молочної залози при її доброякісних захворюваннях, зокрема і внаслідок надмірного вироблення активних форм кисню, також наявні у хворих на РМЗ [19].

Раніше для позначення поєднання в одного пацієнта двох або більше захворювань традиційно використовувався термін «коморбідність» [32], натомість у сучасних умовах все частіше набуває актуальності новий термін — оверлап-синдром [33]. На сучасному етапі оверлап-синдром ГЕ та ДЗМЗ становить інтерес не тільки як коморбідний стан, що має певні особливості клінічного перебігу, а й як передумова для виникнення онкопатології, насамперед РМЗ [34].

Мета: використовуючи дані сучасних літературних джерел, розглянути оверлап-синдром ГЕ та ДЗМЗ як передраковий патерн у розвитку РМЗ і окреслити можливі кроки вирішення проблеми.

Матеріали та методи

Пошук і відбір публікацій здійснювався у базах даних PubMed та Google Scholar за такими термінами: генітальний ендометріоз, доброякісне захворювання молочної залози, мастопатія, фіброзно-кістозна дисплазія, масталгія, рак молочної залози, гормонотерапія. На другому етапі вивчали анотації публікацій і виключали статті, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчено повні тексти публікацій на відповідність критеріям дослідження та виділено окремі актуальні аспекти в розумінні виникнення, клінічного перебігу і підходів до менеджменту оверлап-синдрому ГЕ та ДЗМЗ з огляду на підвищений ризик РМЗ у зазначеної категорії пацієнток.

Результати

Як і РМЗ, ендометріоз є естрогензалежним захворюванням. В ендометріозній тканині присутній високий рівень ароматази, стимульованої PGE2 (простагландин E2), який важливий для утворення естрогену, а також відсутня 17 β -HSD (17 β -гідроксистероїддегідрогеназа) типу 2, яка може перетворювати естрадіол (E2) на менш потужний естрон (E1), що призводить до накопичення надлишку естрогену [35]. Крім того, прогестерон, який може перешкоджати зростанню ендометрія, викликаною естрогеном, може підвищити рівень прогестерону в ектопічному ендометрії; однак ми виявили гіпочутливість до прогестерону та низьку експресію рецептора прогестерону (PR) в ектопічному ендометрії, який також можна знайти в ектопічному ендометрії [36]. Надмірне накопичення естрогену та супутня резистентність до прогестерону спричиняє надмірну проліферацію ектопічного ендометрія. Рак ендометрія можна розділити на типи 1 і 2. Рак ендометрія типу 1 є ендометріюїдним і естрогенчутливим, що становить 80–85 % усіх раків ендометрія [37].

РМЗ є найпоширенішим видом раку у жінок, лише 2023 року у Сполучених Штатах було діагностовано приблизно 300 000 випадків [30]. Доброякісне захворювання молочної залози, або доброякісна гіперплазія молочної залози (ДГМЗ), підвищує ризик раку молочної залози та може являти собою ранню стадію канцерогенезу молочної залози. ДГМЗ є гетерогенним станом з кількома гістологічними підтипами. Дослідження постійно встановлюють, що проліферативний ДГМЗ без атипії помірно підвищує ризик раку молочної залози в

подальшому житті (у 1,3–1,9 раза), тоді як проліферативний тип ДГМЗ з атиповою гіперплазією підвищує ризик раку молочної залози в 4–13 разів [31–33].

Доброякісна гіперплазія молочної залози є важливим фактором ризику РМЗ. У нашому аналізі ми спостерігали помірний ризик підтвердженої біопсією ДГМЗ, як проліферативних, так і непроліферативних уражень, серед жінок з ендометріозом. Найсильніший підвищений ризик проліферативної ДГМЗ у жінок з ендометріозом спостерігався серед пацієнток з безпліддям в анамнезі [34].

Нещодавні дослідження виявили підвищений рівень стероїдних гормонів, зокрема ендогенних естрогенів, серед жінок із ДГМЗ порівняно зі здоровими контрольними групами [35]. Таким чином, патогенез обох захворювань — ендометріозу і ДГМЗ — може регулюватися спільною гормональною етіологією [36].

І головне, якщо жінки з ендометріозом можуть мати помірно підвищений ризик доброякісного захворювання молочної залози, то це може призвести до підвищеного ризику РМЗ у подальшому житті [37].

Діагностика ДЗМЗ є комплексною, але вирішальне значення має мамографія з ультразвуковим дослідженням, яка необхідна для всіх дискретних пальпованих уражень у жінок віком понад 35 років, щоб відрізнити кісти від солідних утворень. Складні кісти, що містять як рідину, так і тверду речовину, потребують біопсії. Для солідних уражень рентгенологічно або ультразвуково спрямована біопсія надає додаткову інформацію щодо наявності чи відсутності злоякісного новоутворення [38].

Примітно, що біль у грудях (масталгію) відчувають $\leq 70\%$ жінок протягом життя, і його можна вважати фізіологічним симптомом, схожим на болісні менструації, але він залишається поширеним проявом у первинній ланці медичної допомоги [39, 40]. Циклічний біль у грудях є станом, який відчувають дві третини пацієнтів із справжньою масталгією. На нього впливають гормональні зміни під час менструального циклу, біль зазвичай посилюється в останній тиждень циклу та зникає на початку менструації [41, 42]. Нециклічний біль у молочних залозах не відповідає менструальному циклу і є клінічним проявом в однієї третини пацієнток зі справжньою масталгією. Причинами такого больового синдрому можуть бути великі підвищені груди, кісти молочної залози, вагітність, тромбофлебіт, травма та попередні операції на молочній залозі [43]. Запальні захворювання, як-от мастит (лактаційний та нелактаційний) і абсцес молочної залози, є болісними та викликають характерні зміни у грудях: еритема, ущільнення, набряк і вогнищевий біль, які можна визначити під час обстеження. У свою чергу, запальні форми раку теж можуть мати подібні ознаки, при цьому зазвичай незалежно від наявності болю [44, 45].

Незважаючи на те, що ДЗМЗ є переважно наслідком гормональних порушень, першою лінією терапії є негормональне лікування [46, 47]. Важливо зрозуміти, що жоден препарат не може повернути назад анатомічні зміни за участю сполучнотканинного компонента, що вже відбулися в молочних залозах. У першу чергу

модифікація способу життя і тільки у другу — ряд негормональних препаратів, що сприяють нормалізації гормонального балансу, можуть зупинити і не давати розвиватися далі дисгормональним порушенням у тканині молочної залози.

Негормональна (базова) терапія ДГМЗ охоплює корекцію дієти, психоемоційного статусу, нормалізацію функцій печінки, шлунково-кишкового тракту, призначення антиоксидантів, вітамінів, протинабрякових засобів, препаратів, що поліпшують кровообіг, фітотерапії [48, 49]. При виявленні гіперпролактинемії, патології щитоподібної залози проводиться корекція терапії.

При неефективності негормональної терапії найбільш обґрунтованою є терапія прогестагенами, аналогами гормону другої фази циклу прогестерону. Командна робота мамолога і гінеколога-ендокринолога забезпечує високу результативність лікування мастопатій, дозволяє знизити ризик загрозливих ускладнень, зокрема РМЗ [50, 51].

Переконаливий зв'язок між ендометріозом і фіброзно-кістозною хворобою встановлено у фертильних жінок у віці від 18 до 36 років: поширеність ДЗМЗ у пацієнток з ендометріозом становила 36–38 % [52, 53].

Пілотні клінічні дослідження підтвердили, що у жінок з ендометріозом, які отримували дієногест у дозі 20 мг/добу перорально впродовж 24 тижнів, при оцінці впливу прогестагену на груди за допомогою УЗД спостерігалось вірогідне зменшення розмірів молочної залози ($p < 0,023$) та регрес мастопатичних змін. Спостерігалось незначне зменшення ($p = 0,089$) максимального діаметра проток [54, 55].

В іншому дослідженні у 36,8 % пацієнток з гіперплазією ендометрія виявлена мастопатія [56]. Оцінка ризику мастопатії протягом 13 років після діагностики гіперплазії ендометрія становила 33 %. Гіперплазія ендометрія супроводжувала мастопатію у 24,8 % випадків, а оцінений ризик гіперплазії ендометрія протягом 21 року після діагностики мастопатії становив 37 %. Гормональний статус хворих на мастопатію та гіперплазію ендометрія подібний до такого у хворих на рак ендометрія та РМЗ [57].

Як уже згадувалося раніше, у лікуванні ендометріозу свою послідовну ефективність підтвердив дієногест — специфічний агоніст прогестеронових рецепторів із потужною дією на ендометрій. Довготривала терапія дієногестом довела ефективність у контролі симптомів захворювання та зменшенні розміру ендометрію, зі збільшенням позитивних ефектів, пов'язаних із тривалістю прийому та відсутністю серйозних побічних ефектів. Механізм дії багатогранний, охоплює антиовуляційний, легкий гіпоестрогенний, антипроліферативний та антиангіогенний ефекти [58]. Не зайвим буде згадати, що прогестагени взагалі мають подвійний вплив на клітинний цикл у клітинах молочної залози та клітинах РМЗ: спочатку відбувається стимуляція міотичної активності, натомість безперервне застосування призводить до апоптозу клітин. Це залежить від типу, дози та тривалості застосування прогестагену відносно дії естрогену. При доброякісних захворюваннях молочної залози застосування прогестагенів приводить

не тільки до зменшення мастодинії, але також до зменшення розміру молочної залози та зникнення вузлових утворень, що підтверджено клінічним обстеженням і подальшим спостереженням, зокрема УЗД молочної залози [59].

Інший поширений варіант лікування ендометріозу — внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) була рекомендована на основі наступних механізмів: (а) зниження регуляції естрогенових рецепторів як в ектопічних, так і в ектопічних ендометріальних залозах; (б) децидуалізація ендометрія, що згодом приводить до атрофії аденоміозного ектопічного ендометрія; і (с) зменшення вироблення простагландину в ендометрії, що зменшує больові симптоми [60]. Застосування ЛНГ-ВМС для лікування тазового болю й аномальних маткових кровотеч, пов'язаних з аденоміозом, може бути виправдане не лише прямим впливом ЛНГ на аденоміотичні вогнища, а й його модулюючою дією на змінені фактори ендометрія. Місцева дія шляхом пригнічення рецепторів естрогену викликає децидуалізацію й атрофію ектопічного ендометрія, запобігаючи подальшій естрогенній стимуляції [61].

Дослідження демонструють, що ЛНГ-ВМС протягом 5 років як післяопераційна підтримувальна терапія для пацієнтів з ендометріозом є ефективним і можливим методом лікування, який демонструє значний ефект на зменшення болю з меншими системними побічними ефектами порівняно з іншими видами лікування. Тому ЛНГ-ВМС можна рекомендувати як тривалу післяопераційну терапію хворим на ендометріоз, але лише тим, які не планують вагітності протягом кількох років [62]. Треба зауважити, що є дані щодо посилення проявів фіброзно-кістозної мастопатії та циклічної масталгії після тривалого застосування ЛНГ-ВМС [63]. Також в окремих роботах повідомляється, що внутрішньоматкове введення левоноргестрелу пов'язане не тільки з підвищеним ризиком часточкового раку молочної залози, але також з підвищеним ризиком протокового раку молочної залози [64].

Отже, зазначені вище терапевтичні підходи із призначенням при ендометріозі ДНГ і ЛНГ-ВМС у будь-якому разі матимуть певні обмеження застосування для жінок з фіброзно-кістозною мастопатією та мастодинією (циклічною масталгією) [65], тому лапароскопічне видалення ендометрію у таких пацієнток буде невідворотно розглядатися як базисний метод лікування.

У цьому контексті пошук нових підходів до підвищення ефективності лікувальної стратегії ендометріозу у жінок, які мають оверлап-синдром, зокрема доброякісні гіперпластичні процеси молочної залози, є актуальним напрямом наукових досліджень.

Обговорення

Висока чутливість структур молочних залоз до гормональних (як фізіологічних, так і патологічних) чинників, циклічний характер змін у системі регуляції статеві сфери, а також динамічна нестабільність морфофункціонального стану залоз визначають схильність

останніх до розвитку в них різних патологічних дисгормональних процесів. Це підсилюється несприятливим впливом на репродуктивну систему як генітальної, так і екстрагенітальної патології, впливом психоемоційного статусу жінки і залежністю від її сексуального комфорту [66]. Головна причина виникнення дисгормональних захворювань молочних залоз криється у порушенні балансу естрогенів і прогестерону в організмі жінки, у результаті якого розвивається відносна (а пізніше й абсолютна) гіперестрогенія [67].

Роль гіперестрогенії у формуванні гормонозалежних захворювань молочних залоз підтверджується як експериментальними даними про здатність естрогенів викликати проліферацію епітелію альвеол проток і підсилювати активність фібробластів сполучної тканини молочної залози, так і численними клінічними спостереженнями про наявність мастопатії у жінок із дисфункціональними матковими кровотечами, ановуляторною безплідністю, міомою матки, ендометріозом, тобто при патології, для якої характерне зниження рівня прогестерону й гіперестрогенія [68].

У свою чергу, прогестерондефіцитний стан різного генезу зумовлює запуск «локального» механізму розвитку гіперпластичних процесів у тканині молочної залози. У свою чергу, прогестерон здатний обмежувати дію естрогенів на тканину молочної залози [69]. Епітелій молочних проток містить фермент 17 β -гідроксистероїд-дегідрогеназу-2, що переводить більш активний естроген (естрадіол) у менш активний — естрон. Регулює активність цього ферменту прогестерон. У такий спосіб, разом зі здатністю прогестерону знижувати експресію рецепторів естрогенів, прогестерон зменшує локальний рівень активних естрогенів, обмежуючи тим самим стимуляцію проліферації тканин молочної залози [70].

Таким чином, на етапах розвитку оверлап-синдрому ГЕ та ДЗМЗ із підтвердженим підвищеним ризиком виникнення РМЗ формується складна патогенетична матриця, процеси у якій часто не є лінійними, а можуть відбуватися паралельно, демонструючи розмаїття та непередбачуваність біологічних подій. Аналізуючи публікації останніх років [71, 72], ми спробували прослідкувати певну послідовність в ініціації цих процесів та пропонуємо своє бачення патогенетичної матриці оверлап-синдрому ГЕ та ДЗМЗ (рис. 1).

Серед різних органів-мішеней репродуктивної системи, підданих естрогензалежним гіперпластичним процесам, молочні залози уражаються найбільш часто (до 60–95 %) і, як правило, першими маніфестують ці розлади, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями їхньої будови, які характеризуються перевагою у структурі залозистого компонента [72]. З цієї позиції патологічні зміни молочних залоз варто розглядати як маркер загальних гормональних порушень, що формуються в системі регуляції репродуктивних органів.

Жінки, хворі на генітальний ендометріоз, можуть бути віднесені до групи високого ризику з розвитку дисгормональної патології молочних залоз, адже у пацієнток з ендометріозом захворювання молочних залоз виявляються приблизно у 80 % випадків, про що свідчать

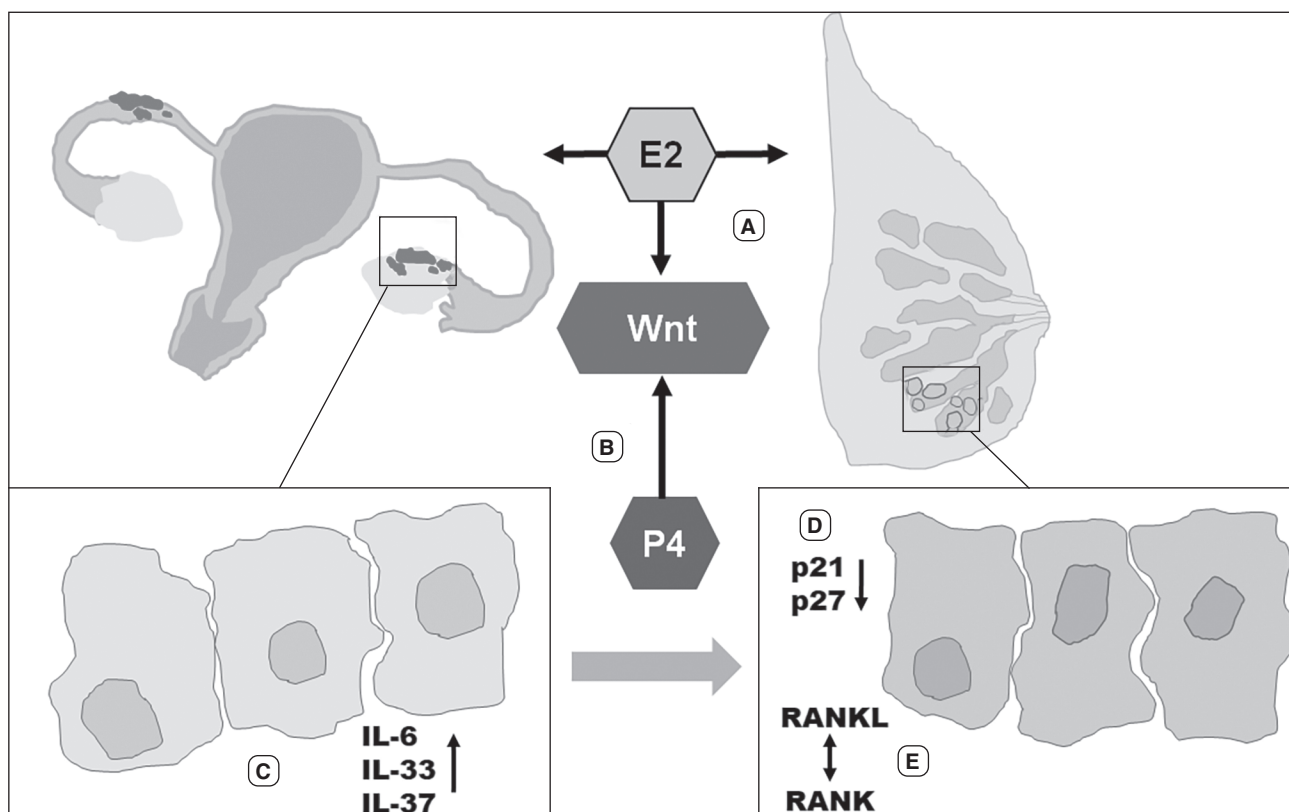


Рисунок 1. Патогенетична матриця оверлап-синдрому ГЕ та ДЗМЗ. Впродовж фолікулярної фази домінуючий стероїд, естроген (E2; естрадіол), діє через свій рецептор (ER; експресується в епітелії та стромі), що призводить до активації сигналізації Wnt, регуляції білків клітинного циклу та посилення клітинної проліферації (A). Під час лютеїнової фази прогестерон (P4), як домінуючий гормон, протидіє індукованій E2 проліферації та сприяє диференціації залозистого епітелію. P4 діє через свій рецептор і пригнічує експресію Wnt та призводить до інгібування прогресування клітинного циклу й експресії генів, специфічних для децидуалізації та диференціювання стромальних клітин (B). Хронічне запалення в ендометріюїдних гетеротопіях на фоні послаблення імунного нагляду та порушення апоптозу ектопічних клітин ендометрія призводить до підвищення експресії інтерлейкінів (C). Під час ранніх подій у пухлиногенезі молочної залози прогестерон-позитивні клітини PR+, що не діляться (які експресують інгібітори клітинного циклу p21 і p27), в умовах хронічного запалення та підвищення експресії інтерлейкінів при оверлап-синдромі ГЕ та ДЗМЗ можуть подолати інгібування клітинного циклу (D) й активно почати проліферацію. Експресія RANKL в епітеліальних клітинах молочної залози регулюється прогестероном і активує RANK у люмінальних і базальних клітинах (E), сприяючи проліферації, диференціації, міграції та виживанню. У клітинах РМЗ сигнальний шлях RANKL-RANK асоціюється з ознаками агресивності пухлинного процесу незалежно від підтипу, включно з епітеліально-мезенхімальним переходом, міграцією, метастазами та резистентністю до терапії.

публікації останніх років [73]. Підвищений ризик РМЗ у жінок з оверлап-синдромом генітального ендометріозу та ДЗМЗ — це передумова для якнайшвидшої ініціації розробки детального алгоритму клінічного моніторингу таких пацієнток. Адже відповідний, ретельно спланований скринінг і своєчасна, рання діагностика РМЗ забезпечує не тільки кращі результати лікування хворих, але й запобігає розвитку можливих рецидивів і метастазів, зокрема у кісткову систему [74].

Високий відсоток наявності оверлап-синдрому генітального ендометріозу та ДЗМЗ підтверджує думку про єдність генезу патологічних змін в органах-мішенях і синхронний розвиток доброякісних гіперпластичних процесів у них. Розгляд гіперпластичних захворювань як генералізованого процесу в репродуктивній системі є доцільним, а розробка єдиної терапевтичної тактики при поєднанні гінекологічної патології з захворюваннями молочних залоз — необхідною.

Висновки

Хворі на ендометріоз потребують комплексного міждисциплінарного підходу до лікування. Такий підхід передбачає сприйняття жінки не як «гінекологічної пацієнтки», а як цілісного організму з індивідуальними особливостями. При зверненні пацієнток зі скаргами на прояви патології геніталій акушерам-гінекологам слід обов'язково запитати про можливу патологію молочних залоз і в разі виявлення оверлап-синдрому ендометріозу та ДЗМЗ призначити необхідні додаткові дослідження та відповідне персоналізоване лікування.

Оверлап-синдром ГЕ і ДЗМЗ, що є доведеним фактором підвищеного ризику РМЗ, потребує відповідальної та злагодженої командної роботи ендокринологів, мамологів і акушерів-гінекологів, яка покликана створити необхідні умови для значущого поліпшення ефективності терапії.

Розробка найближчим часом алгоритму клінічного моніторингу пацієнток з оверлап-синдромом ГЕ та ДЗМЗ буде логічним і обґрунтованим кроком, адже рання діагностика РМЗ забезпечує кращі результати лікування та підвищення якості життя хворих.

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

Інформація про фінансування. Жодних вигод у будь-якій формі не було і не буде отримано від комерційної сторони, пов'язаної прямо чи опосередковано з предметом цієї статті.

Внесок авторів. Луцько Т.А. — концепція і дизайн, збір і обробка матеріалів, редагування тексту; Литвиненко О.О. — аналіз отриманих даних, редагування тексту; Коноваленко С.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту, редагування тексту; Луцько А.С. — збір і обробка матеріалів, редагування тексту; Хмель А.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. *Cancer statistics, 2025*. *CA Cancer J Clin*. 2025 Jan-Feb;75(1):10-45. doi: 10.3322/caac.21871. Epub 2025 Jan 16. PMID: 39817679; PMCID: PMC11745215.
2. Fedorenko ZP, Sumkina OV, Gulak LO, et al. *Cancer in Ukraine 2022–2023: Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics*. *Bull Nat Cancer Reg Ukraine*. 2024;25.
3. Neborets A, Nikolaenko S, Smolanka I, Krotevych M, Med V, Gichka S, Chekhun V. *Expression Patterns of Matricellular Proteins in Metastatic Breast Cancer at the Background of Metabolic Syndrome*. *Experimental Oncology*. 2025;46(4):333-340. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.04.333>.
4. Burke A, O'Driscoll J, Abubakar M, Bennett KE, Carmody E, Flanagan F, Gierach GL, Mullooly M. *A systematic review of determinants of breast cancer risk among women with benign breast disease*. *NPJ Breast Cancer*. 2025 Feb 15;11(1):16. doi: 10.1038/s41523-024-00703-w. PMID: 39955290; PMCID: PMC11829998.
5. Sherman ME, Vierkant RA, Winham SJ, Vachon CM, Carter JM, Pacheco-Spann L, Jensen MR, et al. *Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk in the Percutaneous Biopsy Era*. *JAMA Surg*. 2024 Feb 1;159(2):193-201. doi: 10.1001/jamasurg.2023.6382. PMID: 38091020; PMCID: PMC10719829.
6. Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Winham SJ, Hoskin TL, Carter JM, McCauley BM, et al. *Changes in breast cancer risk associated with benign breast disease from 1967 to 2013*. *JNCI Cancer Spectr*. 2025 Jan 3;9(1):pkae128. doi: 10.1093/jncics/pkae128. PMID: 39786446; PMCID: PMC11770946.
7. Expert Panel on Breast Imaging; Klein KA, Kocher M, Lourenco AP, Niell BL, Bennett DL, Chetlen A, Freer P, et al. *ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses: 2022 Update*. *J Am Coll Radiol*. 2023 May;20(5S):S146-S163. doi: 10.1016/j.jacr.2023.02.013. PMID: 37236740.
8. Faguy K. *Fibrocystic Breast Changes*. *Radiol Technol*. 2022 Jan;93(3):303M-315M. PMID: 35017277.
9. Ameen F, Reda SA, El-Shatoury SA, Riad EM, Enany ME, Alarfaj AA. *Prevalence of antibiotic resistant mastitis pathogens in dairy cows in Egypt and potential biological control agents produced from plant endophytic actinobacteria*. *Saudi J Biol Sci*. 2019 Nov;26(7):1492-1498. doi: 10.1016/j.sjbs.2019.09.008. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31762615; PMCID: PMC6864200.
10. McMullen ER, Zoumbros NA, Kleer CG. *Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations*. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Dec;143(12):1492-1496. doi: 10.5858/arpa.2019-0396-RA. PMID: 31765246.
11. Hawkins SS. *Barriers to Diagnosis and Innovations in Care for Endometriosis*. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2025 Feb 6:S0884-2175(25)00006-1. doi: 10.1016/j.jogn.2025.01.002.
12. Zhang B, Li SJ, Yuan H, Cong SS, Zhao SJ, Yang XJ. *FOXL2 Knockdown Inhibits the Progression of Endometriosis*. *Am J Reprod Immunol*. 2025 Jan;93(1):e70043. doi: 10.1111/aji.70043. PMID: 39776079.
13. Liu S, Li X, Gu Z, Wu J, Jia S, Shi J, Dai Y, et al. *Single-cell and spatial transcriptomic profiling revealed niche interactions sustaining growth of endometriotic lesions*. *Cell Genom*. 2025 Jan 8;5(1):100737. doi: 10.1016/j.xgen.2024.100737.
14. Chen Y, Waseem S, Luo L. *Advances in the diagnosis and management of endometriosis: A comprehensive review*. *Pathol Res Pract*. 2025 Feb;266:155813. doi: 10.1016/j.prp.2025.155813.
15. Hablase R, Kyrou I, Randeve H, Karteris E, Chatterjee J. *The “Road” to Malignant Transformation from Endometriosis to Endometriosis-Associated Ovarian Cancers (EAOCs): An mTOR-Centred Review*. *Cancers*. 2024; 16(11):2160. <https://doi.org/10.3390/cancers16112160>.
16. Coxon L, Horne AW, Vincent K. *Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:53-67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014.
17. Barbara G, Facchin F, Buggio L, Somigliana E, Berlanda N, Kustermann A, et al. *What Is Known and Unknown About the Association Between Endometriosis and Sexual Functioning: A Systematic Review of the Literature*. *Reprod Sci*. 2017;24:1566-76.
18. Peeri NC, Bertrand KA et al. *Understanding risk factors for endometrial cancer in young women*. *J Natl Cancer Inst*. 2025 Jan 1;117(1):76-88. doi: 10.1093/jnci/djae210.
19. Forder BH, Ardasheva A, Atha K, Nentwich H, Abhari R, Kartsonaki C. *Models for predicting risk of endometrial cancer: a systematic review*. *Diagn Progn Res*. 2025 Feb 4;9(1):3. doi: 10.1186/s41512-024-00178-0.
20. Gianni C et al. *Hormonal Therapy In Endometriosis And Breast Cancer Risk: A Propensity Score-Matched Real-World Analysis*. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2025;35(2):101267.
21. Drobotun OV, Kolotilov NN, Konovalenko VF, Konovalenko SV, Ternovyy NN. *Comorbidity in oncology: modern challenges and the search for ways to solve the problem*. *Clinical and preventive medicine*. 2024;33(3):132-141. doi: 10.31612/2616-4868.3.2024.16.
22. Konovalenko L, Litus O, Konovalenko S. *The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities*. *International Neurological Journal*. 2024; 20(8):422-426. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125>.
23. McGrath IM, Montgomery GW, et al. *Genomic characterization of the overlap of endometriosis with 76 comorbidities identifies pleiotropic and causal mechanisms underlying disease risk*. *International Endometriosis Genetics Consortium*. *Hum. Genet*. 2023;142:1345-1360. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02582-w>.
24. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. *The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres*. *Hum Reprod*. 2012;27:1292-9. doi: 10.1093/humrep/des073.

25. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:68-91. 10.1016/j.bpo-bgyn.2018.01.015.
26. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:623-32. 10.1111/aogs.13156.
27. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020;26:565-85. 10.1093/humupd/dmaa009.
28. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Peirce-Sandner S, Burke LB, Cowan P, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2009;146:238e44. 10.1016/j.pain.2009.08.019.
29. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400-12. 10.1093/humrep/det457.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of endometriosis. ACOG practice bulletin no. 114. *Obstet Gynecol.* 2010;116:223-36. 10.1097/AOG.0b013e3181e8b073.
31. Buggio L, Somigliana E, Barbara G, Frattaruolo MP, Vercellini P. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1569-81. 10.1080/14656566.2017.1381086.
32. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107:533-6. 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
33. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:21-30. 10.1517/14740338.2016.1121991.
34. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:63-8. 10.1016/j.ejogrb.2014.05.016.
35. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Remorgida V. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod.* 2010;25:94e100. 10.1093/humrep/dep361.
36. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigeshi N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT, Horne AW, Missmer SA. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021 Feb 19;27(2):393-420. doi: 10.1093/humupd/dmaa045. PMID: 33202017.
37. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod.* 2012;27:3450e9. 10.1093/humrep/des313.
38. Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod.* 2013;28:1221e30. 10.1093/humrep/det041.
39. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril.* 2016;105:734e43.e3. 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016.
40. Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, Racca A, Calanni L, Vellone VG, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:4e10. 10.1016/j.ejogrb.2017.03.033.
41. Chu MC, Zhang X, Gentzsch E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2205e7. 10.1210/jc.2007-0044.
42. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci.* 2014;21:1341e51. 10.1177/1933719114549848.
43. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med.* 2017;377:28e40. 10.1056/NEJMoa1700089.
44. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2021;115:397-405. 10.1016/j.fertnstert.2020.07.055.
45. Huang KJ, Li YX, Wu CJ, Chang WC, Wei LH, Sheu BC. Effects of Dienogest on breasts of women of reproductive age and women in menopausal transition: A cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Sep;162(3):1114-1116. doi: 10.1002/ijgo.14930.
46. Gao S, Sun Y, Shi H, Fang J, Liu Z. Efficacy and Safety of Acupuncture for Cyclic Mastalgia: Study Protocol for a Randomized, Sham-Controlled Trial. *Int J Womens Health.* 2023 May 29;15:845-855. doi: 10.2147/IJWH.S410000. PMID: 37275513; PMCID: PMC10237189.
47. Niazi A, Rahimi VB, Hatami H, Shirazinia R, Esmailzadeh-Dizaji R, Askari N, Askari VR. Effective Medicinal Plants in the Treatment of the Cyclic Mastalgia (Breast Pain): A Review. *J Pharmacopuncture.* 2019 Sep;22(3):131-139. doi: 10.3831/KPI.2019.22.017.
48. Eremici I, Borlea A, Dumitru C, Stoian D. Breast Cancer Risk Factors among Women with Solid Breast Lesions. *Clinics and Practice.* 2024;14(2):473-485. https://doi.org/10.3390/clinpract14020036.
49. Schindler AE. Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Feb;283(2):369-71. doi: 10.1007/s00404-010-1456-7. Epub 2010 Apr 11. PMID: 20383772.
50. Shao C, Lou P, Liu R, Bi X, Li G, Yang X, Sheng X, Xu J, Lv C, Yu Z. Hormone-Responsive BMP Signaling Expands Myoepithelial Cell Lineages and Prevents Alveolar Precocity in Mammary Gland. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jul 15;9:691050. doi: 10.3389/fcell.2021.691050. PMID: 34336839; PMCID: PMC8320003.
51. LE Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, Azzerboni A, Chiofalo B, Triolo O. Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Oncol Lett.* 2013 Apr;5(4):1305-1310. doi: 10.3892/ol.2013.1156.
52. Maiorana A, Maranto M, Restivo V, Gerfo DL, Minneci G, Mercurio A, Incandela D. Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Feb;309(2):589-597. doi: 10.1007/s00404-023-07271-7. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38019280; PMCID: PMC10808538.
53. Shi J, Tan X, Feng G, Zhuo Y, Jiang Z, Banda S, Wang L, Zheng W, Chen L, Yu D, Guo C. Research advances in drug therapy of endometriosis. *Front Pharmacol.* 2023 Jun 21;14:1199010. doi: 10.3389/fphar.2023.1199010.

54. Choudhury S, Jena SK, Mitra S, Padhy BM, Mohakud S. Comparison of efficacy between levonorgestrel intrauterine system and dienogest in adenomyosis: a randomized clinical trial. *Ther Adv Reprod Health.* 2024 Jan 25;18:26334941241227401. doi: 10.1177/26334941241227401. PMID: 38283750; PMCID: PMC10812097.
55. Etrusco A, Barra F, Chiantera V, Ferrero S, Bogliolo S, Evangelisti G, Oral E, Pastore M, Izzotti A, Venezia R, Ceccaroni M, Laganà AS. Current Medical Therapy for Adenomyosis: From Bench to Bedside. *Drugs.* 2023 Nov;83(17):1595-1611. doi: 10.1007/s40265-023-01957-7. Epub 2023 Oct 14. PMID: 37837497; PMCID: PMC10693526.
56. Kim H. et al. Long-term efficacy and safety of levonorgestrel-releasing intrauterine system as a maintenance treatment for endometriosis. *Medicine.* 2022 March 11;101(10):e29023. doi: 10.1097/MD.00000000000029023.
57. Langlade C, Gouverneur A, Bosco-Lévy P, Gouraud A, Pérault-Pochat MC, Béné J, Miremont-Salamé G, Pariente A; French Network of Pharmacovigilance Centres. Adverse events reported for Mirena levonorgestrel-releasing intrauterine device in France and impact of media coverage. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Sep;85(9):2126-2133. doi: 10.1111/bcp.14027. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31218710; PMCID: PMC6710510.
58. Moray KV, Chaurasia H, Sachin O, et al. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reprod Health.* 2021;18(4). <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01054-y>.
59. Soini T et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncologica.* 2016;55(2):188-192. doi: 10.3109/0284186X.2015.1062538.
60. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:970-982.
61. Eisenberg VH, Decter DH, Chodick G, Shalev V, Weil C. Burden of Endometriosis: Infertility, Comorbidities, and Healthcare Resource Utilization. *J Clin Med.* 2022 Feb 21;11(4):1133. doi: 10.3390/jcm11041133. PMID: 35207404; PMCID: PMC8880408.
62. Holdsworth-Carson Sarah J, Ng Cecilia HM, Dior Uri P. Editorial: Comorbidities in Women With Endometriosis: Risks and Implications. *Frontiers in Reproductive Health.* 2022;4. doi: 10.3389/frph.2022.875277.
63. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progestosterone and Breast Cancer. *Endocr Rev.* 2020 Apr 1;41(2):320-44. doi: 10.1210/edrev/bnz001.
64. Kim J, Munster PN. Estrogens and breast cancer. *Ann Oncol.* 2025 Feb;36(2):134-148. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.824. Epub 2024 Nov 8. PMID: 39522613.
65. Garnsey MR, Wang Y, Edmonds DJ, et al. Design and application of synthetic 17 β -HSD13 substrates reveals preserved catalytic activity of protective human variants. *Nat Commun* 2025;16:297. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54487-5>.
66. Boogers LS, Brüggewirth HT, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Bryce J, Ahmed SF, Lucas-Herald AK, Baronio F, Cools M, El-laithi M, Globa E, Güran T, Hiort O, Holterhus PM, McElreavey K, Niedziela M, Stancampiano MR, Tosun BG, van Bever Y, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ, Hannema SE. Gonadal function and pathology in 17 β -HSD 3 and 17 α -reductase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2025 Jan 6;192(1):34-45. doi: 10.1093/ajendo/lvae154.
67. Greygoose E, Metharom P, Kula H, Seckin TK, Seckin TA, Ayhan A, Yu Y. The Estrogen-Immune Interface in Endometriosis. *Cells.* 2025 Jan 6;14(1):58. doi: 10.3390/cells14010058.
68. Zang Y, Li H, Liu S, Zhao R, Zhang K, Zang Y, Wang Y, Xue F. The roles and clinical applications of interleukins in endometrial carcinoma. *Front Oncol.* 2022 Nov 30;12:1001693. doi: 10.3389/fonc.2022.1001693.
69. Hu Y, Chen H, Jin L, Chi X, Zhao J, Cao Q. Hypomethylation of IL6ST promotes development of endometriosis by activating JAK2/STAT3 signaling pathway. *PLoS One.* 2025 Jan 16;20(1):e0317569. doi: 10.1371/journal.pone.0317569.
70. Pérez-Chacón G, Santamaría PG, Redondo-Pedraza J, González-Suárez E. RANK/RANKL Signaling Pathway in Breast Development and Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2025;1464:309-345. doi: 10.1007/978-3-031-70875-6_16.
71. Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, Alsheikh AM, Al-Sharif S, Ala' Bereshy R, Al-Eitan SF, Banikhaled SH, Al-Qudimat AR, Al-Zoubi RM, Al Zoubi MS. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. *Heliyon.* 2023 Sep 17;9(9):e20224. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20224.
72. Mizziak P, Baran M, Błaszczak E, Przybyszewska-Podstawka A, Kałafut J, Smok-Kalwat J, Dmoszyńska-Graniczka M, Kiełbus M, Stepulak A. Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2023 Sep 23;15(19):4689. doi: 10.3390/cancers15194689.
73. Ye J, Peng H, Huang X, Qi X. The association between endometriosis and risk of endometrial cancer and breast cancer: a meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2022 Nov 18;22(1):455. doi: 10.1186/s12905-022-02028-x. PMID: 36401252; PMCID: PMC9673303.
74. Chekhun V, Pavlova A, Zadvornyi T, Borikun T, Naleskina L, Mushii O, Bazas V, Lukianova N. Expression of SPP1 and SPARC genes in tumor tissue of patients with breast cancer. *Exp Oncol.* 2024 May 31;46(1):13-21. doi: 10.15407/exp-oncology.2024.01.013. PMID: 38852057.

Отримано/Received 09.01.2025

Рецензовано/Revised 07.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.03.2025

Information about authors

Lunko Tetyana, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa, Ukraine; e-mail: t.a.lunko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2391-8722>
 Lytyvnenko Oleksandr, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Radioinduced Oncological Diseases of the State Institution "National Scientific Center of Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: litvinenko_san@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0008-5050-3470>
 Lunko Anastasia, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: anastasiyalunko7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-8440-5796>
 Sergii V. Konovalenko, PhD, Research Fellow at the Department of tumor process monitoring and therapy design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9212-9255>
 Khmel Anna, clinical oncologist, chemotherapist, Specialized Breast Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: anna.khmel07@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-6131-8022>

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 benefits in any form have been and will not be received from a commercial party directly or indirectly related to the subject of this article.

Authors' contribution. Lunko T.A. — concept and design, collection and processing of materials, editing the text; Lytyvnenko O.O. — analysis of the data obtained, editing the text; Konovalenko S.V. — analysis of the data obtained, writing the text, editing the text; Lunko A.S. — collection and processing of materials, editing the text; Khmel A.V. — analysis of the data obtained, writing the text.

T.A. Lunko¹, O.O. Lytvynenko², A.S. Lunko¹, S.V. Konovalenko³, A.V. Khmel'⁴

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

² State Institution "National Scientific Center of Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Specialized Mammological Center, Kyiv, Ukraine

Breast cancer is a threatening scenario resulting from the development of endometriosis and benign breast disease overlap syndrome: literature review

Abstract. Background. According to the National Cancer Registry of Ukraine, mortality from breast cancer (BC) continues to be at the first places in the structure of oncological pathology among the female population. The overlap syndrome of genital endometriosis (GE) and benign breast disease (BBD) can play a significant role in the development of BC. The purpose: using data from modern literature sources, to consider the overlap syndrome of GE and BBD as a precancerous pattern in the development of BC and outline possible steps to solve the problem. **Materials and methods.** The search and selection of publications was carried out in the PubMed and Google Scholar databases using the following terms: genital endometriosis, benign breast disease, mastopathy, fibrocystic dysplasia, mastalgia, breast cancer, hormone therapy. **Results.** A convincing link between endometriosis and fibrocystic disease has been established in fertile women: the prevalence of BBD in patients with endometriosis is 36–38 %. Pilot clinical studies have confirmed that in women with endometriosis who received dienogest at a dose of 20 mg/day orally for 24 weeks, a significant decrease in breast size ($p < 0.023$) and regression of mastopathic changes were observed when assessing the effect of progestogen on the breast using ultrasound. A slight decrease ($p = 0.089$) in the maximum diameter of the ducts was observed. At the stages of development of the overlap syndrome of GE and BBD

with a confirmed increased risk of BC, a complex pathogenetic matrix is formed, the processes in which are often not linear, but can occur in parallel, demonstrating the diversity and unpredictability of biological events. The high percentage of overlap syndrome of GE and BBD confirms the idea of the unity of the origin of pathological changes in target organs and the synchronous development of benign hyperplastic processes in them. **Conclusions.** It is advisable to consider hyperplastic diseases as a generalized process in the reproductive system, and to develop single therapeutic tactics when gynecological pathology is combined with breast diseases. The overlap syndrome of GE and BBD, which is a proven factor of increased risk of breast cancer, requires responsible and coordinated teamwork of endocrinologists, mammologists and obstetricians-gynecologists, which is designed to create necessary conditions for a significant improvement in the effectiveness of therapy. The development in the near future of an algorithm for clinical monitoring of patients with overlap syndrome of GE and BBD will be a logical and justified step, because early diagnosis of BC provides better treatment results and an increase in the quality of life of patients.

Keywords: genital endometriosis; benign breast disease; overlap syndrome; fibrocystic breast disease; hormone therapy; breast cancer; bone metastases; quality of life

Йод та селен — невід’ємна складова менеджменту автоімунної патології щитоподібної залози

21 березня за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти», Видавничого дому «Заславський», «Міжнародного ендокринологічного журналу», медичного порталу www.mif-ua.com відбувся медичний форум «Коморбідний ендокринологічний пацієнт — 2025. Сесія 3», у рамках якого розглядалися актуальні питання лікування цукрового діабету, метаболічного синдрому, автоімунних полігландулярних синдромів, вторинного гіперпаратиреозу, акромегалії, а також роль дефіциту йоду та селену в розвитку автоімунних захворювань щитоподібної залози.

Йод є надзвичайно важливим для повноцінного функціонування щитоподібної залози (ЩЗ), а надлишок або брак цього мікроелемента тісно пов’язані з формуванням низки патологічних станів. Водночас дані численних фундаментальних досліджень з біохімії, фармакології та клінічної медицини дають підстави стверджувати, що у профілактиці й терапії йододефіцитних станів необхідно враховувати нерозривний зв’язок метаболізму йоду з метаболізмом інших мікроелементів, насамперед селену як основного молекулярного синергіста йоду.

З доповіддю «Йод і селен як невід’ємна складова менеджменту автоімунної тиреоїдної патології» виступив Володимир Іванович Паньків, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заслужений лікар України (м. Київ, Україна).

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) — глобальна медико-соціальна проблема. Згідно з даними МОЗ України, патологія ЩЗ виявляється приблизно у 42–52 % дорослого населення і у 20 % дітей та становить 47,3 % від усіх ендокринних захворювань.

Близько 10 % населення України мають автоімунну патологію ЩЗ, серед якої основними нозологічними формами є автоімунний тиреоїдит (АІТ) та дифузний токсичний зоб (ДТЗ). Передумовами виникнення автоімунних захворювань ЩЗ є генетична схильність, наслідки війни та тяжкі обставини життя. Вони призводять до неправильної роботи імунної системи, яка починає боротьбу з власними клітинами організму. Все це диктує необхідність впливу на первопричини хвороби, а не тільки на приборкання її симптомів. Також необхідна відповідальність людини за своє здоров’я й потреба вносити зміни у свій спосіб життя.

Відомо, що функція ЩЗ знаходиться під впливом гіпоталамуса та гіпофіза, так званої осі «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза». Нейрони гіпоталамуса секретують тиреоліберин, який ворітною системою надходить у гіпофіз, стимулюючи секрецію тиреотропного гормону (ТТГ). ТТГ індукує в щитоподібній залозі утворення тирозину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Діючи за механізмом негативного зворотного зв’язку на гіпофіз і гіпоталамус, трийодтиронін пригнічує секрецію ТТГ.

Таким чином, ТТГ відображає ефективність дії гормонів ЩЗ і є маркером успішного лікування. Без визначення ТТГ неможливе не тільки досягнення позитивного результату терапії захворювань ЩЗ, але і пов’язаних з ними кардіологічних, неврологічних та гінекологічних патологій.

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) — запалення щитоподібної залози, яке супроводжується порушенням її діяльності внаслідок активності власного імунітету людини проти самого органа. Як свідчать останні офіційні дані 2017 року, частота АІТ в Україні серед усієї ендокринної патології становить 5 %. Після цукрового діабету (38 %) та ДТЗ (33 %) він займає третє місце в структурі патології ендокринного профілю. Поширеність АІТ — 43,1 випадок на 100 000 населення, що узгоджується з європейськими показниками.

Дифузний токсичний зоб — автоімунне захворювання, обов’язковими компонентами якого є стійка підвищена продукція тиреоїдних гормонів (тироксину й трийодтироніну) і дифузне збільшення щитоподібної залози різного ступеня. ДТЗ є досить частою патологією, показник його поширеності становить 96,2 випадку на 100 000 населення. ДТЗ в жінок трапляється в 5 разів частіше, ніж у чоловіків, і може розвинути в будь-якому віці.

У 1835 році ДТЗ вперше описав ірландський лікар Роберт Джеймс Грейвс, а в 1840 році німецький лікар Карл Адольф фон Базедов виявив характерні симптоми цієї хвороби (зоб, витрішкуваті очі і пришвидшене серцебиття). В англomовних країнах замість «ДТЗ» використовується термін «хвороба Грейвса», а в німецькомовних — «базедова хвороба». Слід відмітити, що використання терміна «хвороба», а не просто «токсичний зоб», більш виправдане, оскільки більшою мірою підкреслює системність автоімунного процесу. Тоді як термін «ДТЗ» характеризує лише макроскопічні (дифузний зоб) і функціональні (токсичний зоб) зміни ЩЗ, що не вважається обов'язковим для хвороби Грейвса. З одного боку, іноді збільшення ЩЗ відсутнє, з іншого — воно не завжди дифузне.

На сьогодні доведена роль дефіциту йоду та селену у виникненні захворювань ЩЗ. На жаль, населення України значною мірою схильне до патологічного впливу йодного дефіциту. За картографічними даними ВООЗ, дефіцит йоду (від легкого до помірного) виявляється на всій території нашої країни. У 30–70 % випадків при йодному дефіциті спостерігається зниження розумової та фізичної працездатності, у 5–30 % — мозкові порушення, у 1–10 % — кретинізм.

Симптомами дефіциту йоду є відчуття постійної втоми, слабкість, депресія; збільшення ЩЗ, затримка росту і розвитку у дітей, зниження розумової активності у дорослих, порушення обмінних процесів, загроза переривання вагітності, погіршення пам'яті та слуху, сухість шкіри і втрата її еластичності, порушення роботи кишечника, набряки, випадіння волосся.

Завдяки Б. Хетуелю усунення йодного дефіциту стало частиною програм розвитку десятків країн світу, які ставлять за мету досягнення дитиною повного потенціалу її фізичного та розумового розвитку. Ці програми підтримали ООН та її агентства, як-от ВООЗ та ЮНІСЕФ.

Відомо, що йод належить до малотоксичних сполук, його фізіологічна доза абсолютно безпечна для людини і може досягти 1000 мг (1 г). Наприклад, щоденне споживання йоду в Японії якраз і становить близько 1 г.

Добова потреба в йоді — 150 мкг. У нормі ЩЗ здатна адаптуватися до надходження значно більших доз йоду. Так, одна крапля розчину Люголя містить 6,3 мг йоду, що у 42 рази перевищує його добову потребу, 1 крапля спиртової настоянки йоду (40 мг) — у 257 разів, антиаритмічний препарат аміодарон (75 мг) — у 500 разів, йодамід (300 мг) — у 2000 разів. На тлі надмірного надходження йоду вже через 4 години вміст йоду в крові нормалізується завдяки його екскреції із сечею.

Оскільки 90 % йоду, що надходить в організм, виводиться нирками, його концентрація в сечі служить біомаркером кількості йоду, прийнятого незадовго до цього з їжею. Середня концентрація йоду в сечі (медіана йодурії) може застосовуватися виключно для оцінки йодного статусу населення на певній території в рамках загальнонаціональних і субпопуляційних програм. Для оцінки медіани йодурії дослідження проводять у когорті дітей шкільного віку, оскільки вони найбільшою мірою відображають середнє споживання йоду на даній території в популяції в цілому.

У дослідженні Т.В. Сорокман і співавт. (2020) оцінювалися показники йодурії в дітей препубертатного віку, які проживали на території Північної Буковини. У рамках 20-кластерного аналізу поширеності зоба серед дитячого населення були обстежені 1973 дитини віком від 7 до 12 років та визначена концентрація неорганічного йоду в разовій порції сечі у 197 дітей.

Обстеження мануально-пальпаторним методом показало значну частоту зоба серед дітей Буковини — 17,6 %. Медіана йодурії в обстеженій популяції загалом становила 60,4 мкг/л. Таким чином, у більшості дітей, які мешкали на території Північної Буковини, медіана йодурії була знижена.

У сусідній Угорщині також проведено дослідження з оцінкою йодного дефіциту (Peter F. et al., 2015). Було встановлено, що у 2005 році показники йодурії < 50 мкг/л виявлені тільки у 1,2–3,3 % населення, що значно нижче порівняно з 1994 роком (24,8–30,9 %). Крім того, у цей період зменшилася частота зоба до 1 %, тоді як у 1994 році цей показник становив 8 %. Споживання йоду у Словаччині (Podoba I. et al., 2016) виявилося достатнім у всіх вікових групах населення. Єдиною групою населення з граничним або дуже легким йодним дефіцитом були вагітні.

Середня кількість споживання йоду, згідно з епідеміологічними дослідженнями, проведеними в Україні, становить 25–50 мкг у дітей, 30–60 мкг у підлітків і 50–80 мкг у дорослих, що зовсім недостатньо, оскільки добова потреба в йоді — 150 мкг.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації фізіологічна щоденна доза йоду для дорослого населення — 150–250 мкг. Всесвітня організація охорони здоров'я особам після 12 років пропонує використовувати 150 мкг йоду. Для вагітних жінок ці показники ще більші — 220–250 мкг, а для жінок, які годують груддю, — 250–290 мкг йоду.

Також доведено, що важливу роль у функціонуванні ЩЗ відіграє селен. Дефіцит селену в Україні особливо відзначений у Волинській, Сумській та Київській областях. Як континентальна держава, Україна знаходиться в зоні дефіциту селену в ґрунті. Синтетичні добрива на основі сірки і фосфору ще більше збіднюють ґрунт з умістом селену.

Норма добового споживання селену, згідно з рекомендаціями ВООЗ, для дорослих становить 30–75 мкг. У США рекомендованою добовою дозою селену від народження до 6 місяців є 15 мкг, 7–12 місяців — 20 мкг, 1–3 роки — 30 мкг, 4–8 років — 40 мкг, 9–13 років — 55 мкг, 14–51+ рік — 55 мкг, у вагітних — 60 мкг, у період лактації — 70 мкг. Слід пам'ятати, що цей мікроелемент не синтезується в організмі людини, а отже, має надходити з їжею.

Селен є складовою системи глутатіонпероксидази і тіоредоксинредуктази, які задіяні в антиоксидантному захисті організму, регуляції таких процесів, як клітинна проліферація, диференціювання, транскрипція генів, репарація ДНК і апоптоз.

Глутатіонпероксидаза — селенозалежний фермент, і його активність прямо залежить від умісту селену в крові. Селенопротеїни займають особливе місце в про-

цесі йодування, а інтратиреоїдний уміст селену сприяє активності цього процесу. Результати двох метааналізів також підтвердили роль селену в зниженні рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази й поліпшенні перебігу аутоімунного тиреоїдиту.

Поєднання дефіциту йоду і селену посилює проблему йодної недостатності в Україні, що відображається в структурі захворюваності ЩЗ: на сьогодні спостерігається зростання не тільки гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, але і аутоімунних тиреопатій.

Дієтична добавка Тірбізод («Біхелс») містить 150 мкг йоду (у формі калію йодиду) та 100 мкг селену (у формі селенометіоніну). Йод необхідний як будівельний матеріал, з якого утворюються два основні гормони ЩЗ — трийодтиронін (Т3) і тироксин (Т4). Селен відповідає за периферичну активацію тиреоїдних гормонів у клітинах організму, забезпечує антиоксидантний та імунний захист ЩЗ.

Встановлено, що одночасне застосування йоду і селену в лікуванні дифузного зоба поліпшувало перебіг захворювання і зменшувало розміри зоба в пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Тобто для повноцінного функціонування ЩЗ однаково важливі два мікроелементи — йод і селен.

Одночасний прийом йоду і селену дозволяє захистити пацієнтів від розвитку аутоімунного тиреоїдиту та рекомендований Європейською тиреоїдною асоціацією з метою повноцінної йодної профілактики в умовах природного дефіциту йоду. Додатковий прийом селену у фізіологічних дозах до 75 мкг/добу протягом 6–12 місяців асоціюється з вірогідним зниженням титру анти-тиреоїдних антитіл, сприяє пригніченню аутоімунного процесу й поліпшенню ехогенності структури ЩЗ за даними ультразвукового дослідження.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було показано, що призначення селену 100 мкг/добу пацієнтам з орбітопатією Грейвса значно поліпшувало офтальмологічні результати та якість життя.

Тірбізод — це оптимальний баланс йоду та селену в одній таблетці. Йод у формі йодиду калію та селен у легкозасвоюваній формі селенометіоніну — поєднання ефективності та біодоступності. Призначення Тірбізоду актуально жінкам (насамперед репродуктивного віку), адже патологія ЩЗ у жінок розвивається набагато частіше; підліткам; особам, що проживають в екологічно несприятливих регіонах; людям, які працюють у шкідливих умовах; особам зі спадковою схильністю до захворювань ЩЗ.

При аутоімунних розладах ЩЗ також показано використання середземноморської дієти. Завдяки її харчовим елементам відбувається позитивний вплив на кишкову мікробіоту, функцію імунної системи. Тому середземноморська дієта може бути запропонована для профілактики та лікування аутоімунних захворювань ЩЗ (підхід «точного харчування»).

Таким чином, лікування аутоімунних захворювань ЩЗ залежить від ступеня порушення функції ЩЗ, поєднання цього захворювання з іншою аутоімунною патологією, тяжкості і вираженості симптомів. Слід враховувати АІТ як можливий компонент аутоімунних полігландулярних симптомів та можливий вплив провокуючих чинників (вагітність, пологи, аборти, соматичні і вірусні захворювання, використання α -інтерферону, аміодарону та ін.).

Специфічної терапії аутоімунних захворювань ЩЗ на сьогодні не існує. У хворих на АІТ з порушенням функції ЩЗ слід досягнути стану еутиреозу (цільових рівнів ТТГ) і підтримувати його впродовж усього перебігу хвороби. Це обумовлено тим, що при нормальному рівні ТТГ усі обмінні процеси відбуваються як у здорової людини. Необхідною також є метапрофілактика гіпотиреозу.

Слід пояснювати пацієнтам мету обстеження, лікування, очікуваний результат і відповідальність за його успішність. Тільки співпраця лікаря і пацієнта може гарантувати досягнення позитивного результату лікування.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■



 **1** таблетка
раз на добу

12+

TIRBIZOD

Тірбізод™

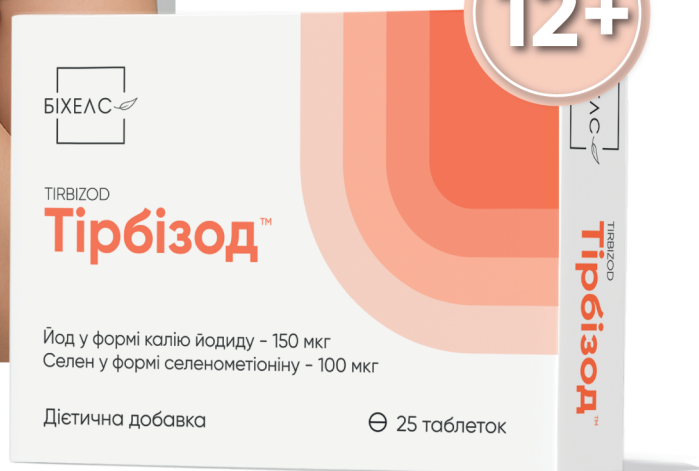
СКЛАД:



Селен
(у формі селенометіоніну) – 100 мкг



Йод
(у формі калію йодиду) – 150 мкг



Дієтична добавка Тірбізод™. Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку Тірбізод™ призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозиумах та семінарах з медичної тематики. Перед призначенням необхідно ознайомитись з листом-вкладенням всередині упаковки.

Багатогранність ефектів профілактики та лікування ЦД 2-го типу



Глюкофаж®
оригінальний метформін¹

Глюкофаж® XR
оригінальний метформін¹



1. <https://rx.ua/info/glyukofazh>

ЦД 2-го типу – цукровий діабет 2-го типу

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма. Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Побічні реакції. Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Р.п. МОЗ України. Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія і Merck, SL, Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармако нагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

UA-GLUC-IMI-122023-147
UA-GLUC-00004

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Merck

acino

УДК 616.379-008.64-053.89/.9-06:616.89-008.45/.46

Пашковська Н.В., Пашковський В.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Цукровий діабет та деменція: сучасні дані

Резюме. В огляді проаналізовано сучасні дані щодо епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей та підходів до лікування когнітивних порушень при цукровому діабеті (ЦД). ЦД визнаний незалежним фактором ризику розвитку деменції, зокрема хвороби Альцгеймера та судинної деменції з підвищенням ймовірності їх виникнення на 50–91 %. Механізм когнітивних розладів при ЦД включає інсулінорезистентність мозку, гіперглікемію, накопичення β -амілоїду, тау-патологію, окиснювальний стрес, судинну дисфункцію та нейрозапалення. Інсулінорезистентність порушує сигнальні шляхи (IRS-1/PI3K/AKT), сприяючи нейродегенерації, тоді як хронічна гіперглікемія пошкоджує ендотелій, прискорює атеросклероз та підвищує ризик деменції через ішемічні пошкодження нейронів. Згідно з клінічними рекомендаціями скринінг когнітивних порушень показаний всім особам з ЦД, старшим за 65 років (за наявності ознак ментальних змін — раніше) за допомогою психодіагностичних тестів. Діагностика також включає нейровізуалізацію, аналіз церебральної гемодинаміки, дослідження біомаркерів у спинномозковій рідині (β -амілоїд, тау-білок), перспективним є використання ПЕТ для амілоїду та тау-білка, а також маркерів нейронального пошкодження для раннього виявлення та стадіювання захворювання. Стратегія лікування має бути індивідуалізованою, з акцентом на контроль глікемії (ціль $HbA_{1c} < 8,0$ % у літніх), мінімізацію гіпо-/гіперглікемії та профілактику судинних ускладнень. Для лікування деменції рекомендовано поєднувати антидіабетичну терапію зі стандартними підходами: інгібіторами холінестерази, антагоністами NMDA-рецепторів або антиамілоїдними моноклональними антитілами. Ця стратегія спрямована на уповільнення прогресування когнітивного дефіциту та поліпшення якості життя пацієнтів. Метформін як патогенетичний протидіабетичний препарат відіграє ключову роль не лише у корекції глікемії, але й у лікуванні деменції, оскільки він зменшує амілоїдне навантаження, пригнічує запалення, активує AMPK-шлях, стимулює нейрогенез та поліпшує когнітивні функції навіть у пацієнтів без ЦД. Тривале застосування метформіну асоціюється зі зниженням ризику деменції на 29–84 % залежно від тривалості терапії, а комбінація з іншими препаратами може забезпечити синергію в уповільненні нейродегенерації. Профілактика деменції включає модифікацію способу життя (фізична активність, раціональне харчування), корекцію шкідливих звичок, уникання екологічних ризиків та контроль маси тіла, артеріального тиску, ліпідів крові.

Ключові слова: цукровий діабет; інсулінорезистентність; когнітивні порушення; деменція; огляд

Старіння населення — неминучий процес, що став однією з ключових рис сучасного світу. Досягнення медицини та поліпшення умов життя сприяють збільшенню тривалості життя, але водночас ведуть до зростання вікових захворювань, зокрема когнітивних порушень. Різні зміни — від легких розладів пам'яті до тяжких неврологічних станів — поступово позбавляють людину можливості повноцінно сприймати світ. Найглибшим їх

проявом є деменція — синдром, що стирає спогади, порушує мислення, орієнтацію та здатність до самостійного життя. У суспільстві, що невинно старіє, збереження ясності розуму та гідності людини в літньому віці стає не лише медичним, а й важливим соціальним завданням.

Деменція (або тяжкий нейрокогнітивний розлад), що переважно проявляється у людей похилого віку, стає все більш значущою проблемою, а випадки її ран-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Пашковська Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; тел.: +380 (50) 660-45-54

For correspondence: Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; phone: +380 (50) 660-45-54

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

нього виникнення (до 65 років) привертають дедалі більше уваги та потребують детального вивчення [1]. Щороку у світі діагностують понад 10 мільйонів нових випадків деменції, тобто один новий випадок кожні три секунди. За офіційними даними, кількість людей із деменцією у 2020 році перевищувала 55 мільйонів, і за прогнозами, цей показник майже подвоюватиметься кожні два десятиліття: до 2030 року очікується 78 мільйонів хворих, а до 2050 року — 139 мільйонів [2]. Основний приріст припадає на країни із низьким і середнім доходом.

Більшість випадків деменції (60–70 %) пов'язана із хворобою Альцгеймера (ХА) [3]. Це нейродегенеративне захворювання, основною ознакою якого є накопичення амілоїдних бляшок і тау-клубків у мозку, що спричиняє поступове погіршення когнітивних здібностей. Оскільки ХА має прихований початок і прогресуючий характер, вона швидко перетворюється на значний глобальний виклик.

За результатами досліджень, у 2023 році загальна чисельність людей із деменцією, продромальною та доклінічною стадіями ХА оцінювалася в 32, 69 і 315 мільйонів відповідно. Сукупно це становило 416 мільйонів осіб, що відповідало 22 % населення віком від 50 років [4]. При цьому ризик виникнення захворювання подвоюється кожні 5 років після 65 років, і приблизно 50 % пацієнтів з ХА є носіями алеля ε4 аполіпопротеїну Е (АРОЕ) [5]. Зростання поширеності деменції стає серйозним викликом для систем охорони здоров'я та соціального захисту. Пацієнти потребують постійного догляду, що лягає тягарем на родичів і медичний персонал. Витрати на лікування та підтримку хворих невпинно зростають, створюючи економічне навантаження на держави [2].

Проблему значно ускладнили виклики останніх років, зокрема пандемія SARS-CoV-2: когнітивні порушення спостерігаються у близько 20 % пацієнтів після перенесеного COVID-19 [6]. Військові дії в Україні також негативно впливають на ментальне благополуччя населення, сприяючи розвитку психічних розладів, зокрема депресії, тривожності та когнітивних порушень [7].

Стрімке збільшення кількості випадків деменції зумовлене, зокрема, збільшенням частоти факторів її розвитку, серед яких важливе місце посідає цукровий діабет (ЦД), що є одним з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань і офіційно діагностований у більш ніж пів мільярда жителів нашої планети [8].

ЦД визнаний незалежним фактором, що призводить до когнітивних порушень і значно підвищує ймовірність розвитку деменції, зокрема ХА та судинної деменції [9]. З огляду на тенденцію до зростання поширеності цього захворювання, значення діабету як фактора ризику для розвитку численних ускладнень, зокрема когнітивних порушень, залишається надзвичайно актуальним [8].

За результатами останнього метааналізу 14 досліджень із залученням даних понад 47 тисяч осіб, передчасне старіння мозку спричиняють ЦД, гіпертензія та

ожиріння. При цьому найбільший вплив має діабет ($d = 0,275$), що більше ніж удвічі перевищує ефект гіпертензії ($d = 0,113$) та ожиріння ($d = 0,112$). Це вказує на ЦД як основний фактор ризику змін у структурі мозку, які можуть призводити до когнітивного зниження та деменції [10].

Нещодавнє епідеміологічне дослідження на основі даних Global Burden of Disease засвідчило зростання поширеності ХА та інших деменцій, пов'язаних із підвищеним рівнем глюкози в крові, що спричинило значне збільшення смертності та втрати років життя з поправкою на інвалідність за останні десятиліття, особливо в країнах із високим рівнем доходу [11].

За результатами масштабних метааналізів, у осіб з ЦД ризик розвитку деменції протягом життя збільшується в середньому на 50 %, а в деяких дослідженнях цей показник сягає 91 %. Встановлено, що частота судинної деменції серед осіб із ЦД є майже удвічі вищою, ніж у загальній популяції [12], причому із суттєво більшою частотою у жінок [13].

Також зазначається значне зростання смертності серед пацієнтів з ЦД, що страждають на ХА [14].

Основну категорію осіб з когнітивними порушеннями становлять пацієнти з ЦД 2-го типу, що, з одного боку, пояснюється великим поширенням захворювання серед літніх людей (у близько 30 % осіб старше 65 років), а з іншого — прискоренням старіння мозку внаслідок зменшення утилізації ним глюкози через притаманну цьому різновиду діабету церебральну інсулінорезистентність, що створює хронічний дефіцит енергії та негативно позначається на структурі та функції головного мозку [15].

За результатами численних епідеміологічних, клінічних, нейровізуалізаційних і автопсійних досліджень при ЦД 2-го типу значно зростає частота як цереброваскулярних, так і нейродегенеративних змін у головному мозку [12, 15]. Також зазначається збільшення випадків деменції змішаного типу, зокрема поєднання судинної деменції та ХА [16]. Водночас встановлено підвищення поширеності помірних когнітивних порушень, частота яких, за окремими даними, при ЦД 2-го типу становить 45 % [17].

Встановлено, що ризик когнітивних порушень зростає вже на стадії предіабету, особливо у жінок, у яких спостерігається не лише більш ранній розвиток деменції, а й більш суттєві зміни в метаболізмі кори головного мозку [18]. Зазначається, що інсулінорезистентність нейронів призводить до їх значного пошкодження ще задовго до моменту офіційного діагностування ЦД 2-го типу [15].

До того ж порушення когнітивних функцій при ЦД перешкоджають адаптації пацієнта до захворювання, знижують рівень прихильності до лікування, ускладнюють виконання рекомендацій щодо дієти, прийому пероральних гіпоглікемізуючих засобів, інсулінотерапії, самоконтролю тощо. Це ускладнює досягнення оптимальної компенсації захворювання та збільшує ризик прогресування інвалідизуючих ускладнень, розвитку епізодів гіпоглікемії, а також підвищує серцево-судинний ризик і смертність [19].

Отже, раннє виявлення когнітивних порушень відіграє ключову роль у стратегії ведення пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки своєчасна профілактика є найдієвішим підходом для зниження ризику розвитку деменції та підтримання когнітивного здоров'я.

В оновлених стандартах надання медичної допомоги при ЦД Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2025) підкреслюється, що літні люди з діабетом мають підвищений ризик когнітивних порушень та потреби в інституційному догляді. Прояви можуть варіюватися від легких труднощів до втрати пам'яті та вираженого недоумства. Тому скринінг для раннього виявлення легких когнітивних порушень або деменції слід проводити для дорослих віком від 65 років під час першого візиту, щорічно та за необхідності [20].

Водночас ЦД є значущим фактором ризику деменції не тільки в осіб похилого, а й середнього віку, особливо у випадку ХА. Доведено, що ранній початок ЦД значно підвищує ймовірність розвитку деменції порівняно з його появою в літньому віці. Зокрема, кожне зниження віку дебюту на 5 років суттєво збільшує ризик когнітивних порушень у майбутньому [21]. Ця проблема набуває особливої актуальності, оскільки поширеність ЦД 2-го типу залишається високою, а захворюваність серед молоді зростає, що пов'язано із глобальним зростанням рівня ожиріння, малорухливим способом життя та незбалансованим харчуванням.

З огляду на це у стандартах ADA 2025 року зазначається, що скринінг когнітивних порушень при ЦД також має бути розглянутий незалежно від віку у разі значного погіршення клінічного стану пацієнта, зокрема через зростання труднощів з самообслуговуванням і дотриманням лікувальних рекомендацій. Це може включати помилки в дозуванні інсуліну, складнощі з підрахунком вуглеводів, пропуски прийому їжі та інсуліну, а також труднощі в розпізнаванні, запобіганні чи лікуванні гіпоглікемії. Пацієнти з позитивними результатами скринінгу на когнітивні порушення повинні пройти відповідну діагностичну оцінку, що включає направлення до фахівця з поведінкової медицини для офіційної когнітивної та нейропсихологічної діагностики [20].

Для скринінгу когнітивних порушень доступні кілька простих психодіагностичних тестів, як-от MMSE (мінітест стану психічного здоров'я), Mini-Cog (коротка шкала оцінки психічного статусу) або MoCA (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій), які можуть бути корисними для ідентифікації пацієнтів, що потребують нейропсихологічної оцінки, зокрема у випадку підозри на деменцію [20].

Наступним кроком після психодіагностичних тестів та збору анамнезу є клінічне обстеження, яке включає оцінку неврологічного статусу для виявлення можливих неврологічних порушень. Важливо виключити інші причини когнітивних порушень, такі як депресія, інфекційні захворювання, порушення обміну речовин або побічні ефекти ліків. Для цього проводяться лабораторні дослідження, включаючи загальний та біохімічний аналіз крові, оцінку рівня гормонів, вітамінів (B_{12} , фолієва кислота), а також тести на сифіліс та ВІЛ [22].

Нейровізуалізація, зокрема МРТ або КТ головного мозку у поєднанні з аналізом церебральної гемодинаміки, є ключовим етапом діагностики деменції, оскільки ЦД пов'язаний із розвитком атрофічних змін у головному мозку, зокрема в корі та ключових структурах лімбічної системи, які відіграють центральну роль у когнітивних функціях [23]. Нейровізуалізаційна діагностика дозволяє виявити структурні зміни, такі як атрофія мозку, інфаркти, ураження білої речовини або наявність інших патологій (пухлини, гематоми, гідроцефалія). У випадках підозри на певний тип деменції, наприклад ХА, можуть бути рекомендовані додаткові дослідження, такі як аналіз спинномозкової рідини для визначення біомаркерів (β -амілоїд, тау-білок) [22]. У 2024 році вийшли оновлені рекомендації Робочої групи Американської асоціації Альцгеймера (Alzheimer's Association) та Національного інституту зі старіння (NIA, США), які акцентують увагу на використанні біомаркерів для діагностики ХА. Вони рекомендують використовувати біомаркери Core 1, такі як амілоїд-ПЕТ, біомаркери цереброспінальної рідини (CSF) та фосфорильований тау-217 у плазмі, для виявлення патології на ранніх стадіях, навіть до появи клінічних симптомів. Біомаркери Core 2, включно з тау-ПЕТ та маркерами нейронального пошкодження (наприклад, NFL), допомагають уточнити стадію захворювання та прогноз [24]. Діагноз деменції встановлюється на основі міжнародних діагностичних критеріїв, як-от DSM-5 або ICD-10 [22].

Отже, своєчасна діагностика, ефективне лікування та профілактика когнітивних розладів є ключовими заходами для зниження ризику деменції у пацієнтів із ЦД. Водночас, як зазначено в стандартах ADA 2025 року, попри досягнення сучасної медичної науки, на даний момент не існує ефективних методів лікування когнітивних розладів у пацієнтів з ЦД, а клінічні випробування нових засобів, зокрема антиамілоїдних моноклональних антитіл для лікування ранньої ХА, які зменшують амілоїдний тягар у мозку та уповільнюють зниження когнітивних функцій, виявили помірну результативність з незрозумілими наслідками та можливими побічними ефектами [20].

З огляду на це основним завданням на сьогодні є розробка профілактичних заходів, орієнтованих на фактори ризику та механізми розвитку когнітивних порушень при ЦД, насамперед 2-го типу.

Згідно з результатами численних досліджень когнітивні порушення при ЦД 2-го типу розвиваються під впливом комплексу факторів і механізмів [25] (рис. 1). Гіперглікемія пошкоджує судини та нервові клітини, сприяючи утворенню А β -амілоїду. Інсулінорезистентність порушує метаболізм нейронів через дисфункцію ключових сигнальних шляхів, таких як субстрат рецептора інсуліну 1 (IRS1), фосфатидилинозитол-3-кіназа (PI3K), протеїнкіназа В (АКТ) та глікогенсинтазкіназа-3 β (GSK3 β). Ці порушення призводять до зниження передачі сигналів інсуліну в мозку, що сприяє накопиченню тау-білка та утворенню нейрофібрилярних клубків. Крім того, дизрегуляція шляху мішені рапаміцину в клітинах (mTOR), який контролює клітинне зростання, метаболізм і автофагію, погіршує клітин-

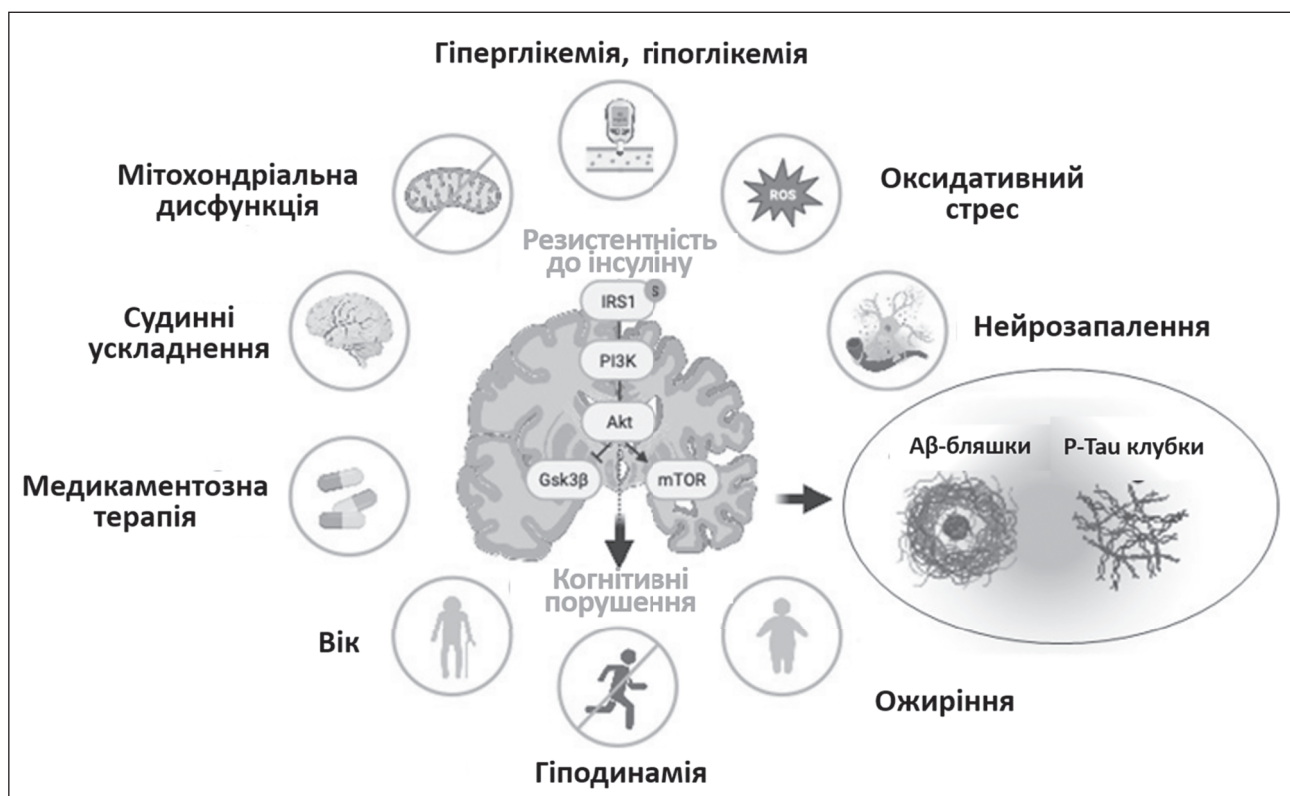


Рисунок 1. Фактори ризику когнітивних порушень при цукровому діабеті 2-го типу (адаптовано з [25])

ний гомеостаз і сприяє накопиченню токсичних білків. Дисфункції мітохондрій знижують енергозабезпечення клітин, а оксидативний стрес пошкоджує нейрони через вільні радикали. Дія поглиблюється внаслідок формування кінцевих продуктів глікації (AGEs) та нейрозапалення. Судинні ускладнення, такі як атеросклероз і хвороба малих судин, ведуть до церебральної ішемії та гіпоксії, а гострі порушення мозкового кровообігу значно погіршують когнітивні функції. Гіпоглікемія, особливо часті або тяжкі епізоди, також може спричиняти ураження нейронів і погіршувати когнітивні функції. Старіння прискорює ці процеси, а ожиріння та низька фізична активність підсилюють запальні реакції та метаболічні порушення. Медикаментозна терапія також може мати побічні ефекти, які впливають на мозок.

Зрештою, причина когнітивних порушень при ЦД 2-го типу є багатофакторною, але ключову роль відіграє інсулінорезистентність, зокрема церебральна.

Клінічні спостереження вказують на тісний зв'язок між когнітивними порушеннями у пацієнтів з ЦД 2-го типу та підвищенням рівня інсулінорезистентності [26]. Рівень когнітивного зниження корелює не тільки з порушеннями вуглеводного обміну, а й з іншими елементами метаболічного синдрому, які виникають через інсулінорезистентність. Зокрема, останній метааналіз шести когортних досліджень із сімома вибірками, що охопили 484 994 учасники, виявив ризик щодо розвитку ХА для артеріальної гіпертензії та гіперглікемії [27]. В іншому дослідженні у пацієнтів з ХА різні ступені когнітивних порушень асоціювалися із зайвою вагою, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією та

іншими факторами. Автори зазначають, що наявність метаболічного синдрому значно збільшує імовірність прогресування когнітивних розладів від початкових стадій до деменції, а його біомаркери можуть бути корисними для оцінки швидкості погіршення когнітивних функцій [28].

Раніше вважалося, що мозок не чутливий до інсуліну, оскільки він не бере участі у поглинанні глюкози в ЦНС. Проте сучасні дослідження підтвердили, що інсулін у високих концентраціях присутній у мозку та регулює численні церебральні функції. Інсулінова сигналізація критично важлива для когнітивних процесів, адже гіпокамп і енторинальна кора, багаті на інсулінові рецептори, беруть участь у формуванні пам'яті, уваги та виконавчих функцій. Інсулін разом із інсуліноподібним фактором росту-1 не лише підтримує глюкозний метаболізм, а й чинить нейропротекторну дію, запобігаючи пошкодженням від ішемії, β -амілоїдної токсичності та окиснювального стресу. З віком його концентрація та чутливість рецепторів знижуються [29]. Порушення в будь-якій ланці інсулінового шляху можуть негативно впливати на когнітивні функції [30].

У численних роботах підтверджується зв'язок між когнітивною дисфункцією при ЦД 2-го типу та ХА, що пов'язують з інсулінорезистентністю головного мозку. Це явище сприяє нейродегенеративним процесам, що дало підстави науковцям розглядати деменцію як «діабет мозку» або «діабет 3-го типу» [29]. Підтримку цієї гіпотези надають спостереження, що у пацієнтів з ХА рівень інсуліну та кількість його рецепторів у зонах мозку, відповідальних за навчання і пам'ять, значно відрізняються від показників здорових осіб.

Порушення інсулінової сигналізації внаслідок інсулінорезистентності тісно пов'язане з аполіпропротеїном Е і сприяє патологічним процесам, таким як утворення амілоїдних бляшок, що негативно впливає на когнітивні функції, зокрема на короткочасну та довготривалу пам'ять. Основні механізми цього процесу включають гіперфосфорилування білка тау, накопичення β -амілоїду та посилення окиснювального стресу. Ці фактори призводять до мітохондріальної дисфункції, яка порушує енергетичний баланс клітин, сприяє нейрональному апоптозу та зростанню секреції прозапальних цитокінів. У результаті запускається каскад нейродегенеративних процесів, які пошкоджують структуру та функцію мозку. Зумовлена інсулінорезистентністю підвищена продукція аміліну із відкладенням його депозитів у мозку також відіграє важливу роль у розвитку когнітивних порушень [29–31].

Результати більшості досліджень переконливо доводять, що *хронічна гіперглікемія*, зумовлена недостатнім контролем ЦД, значно збільшує ризик розвитку і прогресування деменції [32, 34, 35]. Підвищений рівень глюкози у крові запускає низку патологічних процесів, включаючи утворення вільних радикалів, неферментативне глікозилювання білків, активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та накопичення кінцевих продуктів глікації. Ці механізми викликають ендотеліальну дисфункцію, порушення властивостей крові та ураження дрібних судин головного мозку (церебральна хвороба малих судин). Крім того, інсулінорезистентність і підвищений рівень інсуліну в крові сприяють розвитку дисліпідемії, підвищенню артеріального тиску та атеросклерозу судин мозку. У результаті ці фактори та механізми призводять до зменшення об'єму сірої речовини, мікроструктурних змін і атрофії білої речовини та порушення когнітивних функцій [25, 29, 33].

У пацієнтів з ЦД обох типів продемонстрований тісний зв'язок рівня глікемії та глікованого гемоглобіну (HbA1c) з порушеннями вищих мозкових функцій. Зокрема, за даними дослідження ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes trial), підвищений рівень HbA1c пов'язаний із зниженням когнітивних функцій [32]. Проте зростання показника глікемії натще в цьому та інших дослідженнях не корелювало з погіршенням результатів психодіагностичних тестів [34], тоді як високий рівень середньодобової глікемії асоціювався зі зростанням ризику деменції [35]. На думку науковців, це є свідченням негативного впливу на когнітивні функції саме хронічної гіперглікемії, а не одиничного сплеску рівня глюкози у крові.

Також з'ясовано, що зниження функціональної активності β -клітин, яке веде до недостатньої секреції інсуліну, негативно впливає на пізнавальні здібності та сприяє розвитку когнітивних порушень [36].

З іншого боку, надмірне зниження рівня глюкози в крові підвищує ризик гіпоглікемії та негативно впливає на когнітивні функції. Оскільки мозок використовує глюкозу як основне джерело енергії, постій-

ний її дефіцит може призводити до структурних змін, зокрема до атрофії кори головного мозку та гіпокампа, які відіграють ключову роль у процесах пам'яті та навчання.

Дослідження ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) виявило зв'язок між гіпоглікемією та зменшенням об'єму мозку [37]. За даними масштабного метааналізу із залученням даних понад 1,4 мільйона пацієнтів, гіпоглікемія підвищує ризик розвитку деменції у хворих на ЦД на 44 % [38]. У дослідженні ET2DS (The Edinburgh Type 2 Diabetes Study) було встановлено, що як минулі, так і нові епізоди гіпоглікемії пов'язані зі значними когнітивними порушеннями [39]. Крім того, гостра гіпоглікемія може викликати серцево-судинні кризи та порушення кровообігу через активацію симпатoadреналової системи та гормональну дизрегуляцію. Ці процеси разом із ендотеліальною дисфункцією, окиснювальним стресом, порушенням імунної регуляції та активацією апоптозу підвищують ризик ішемії та судинних ускладнень.

Крім того, когнітивні порушення можуть значно підвищувати ризик гіпоглікемії, оскільки у пацієнтів знижується прихильність до терапії, що проявляється у недотриманні дієтичних рекомендацій або неправильному дозуванні ліків. Наприклад, результати дослідження ADVANCE продемонстрували, що тяжкі когнітивні дисфункції подвоюють імовірність розвитку гіпоглікемії [40]. До того ж порушення когнітивних функцій ускладнюють своєчасне розпізнавання симптомів гіпоглікемії, що може призвести до затримки медичної допомоги, підвищуючи ризик серйозних наслідків, зокрема падінь, серцево-судинних ускладнень та інших загрозливих для життя станів [37, 41]. Зокрема, у межах дослідження GERODIAB було встановлено, що через два роки рівень смертності серед пацієнтів із показником MMSE < 24 був удвічі вищим, ніж у тих, хто мав вищий результат тесту [41].

Таким чином, для профілактики розвитку та прогресування когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД 2-го типу ключовим є забезпечення ефективного контролю вуглеводного обміну, зменшення інсулінорезистентності та збереження функцій β -клітин. Особливу увагу слід приділяти мінімізації ризику гіпоглікемії, яка може погіршувати нейрометаболічні процеси, підвищувати ймовірність деменції та судинних ускладнень. Це досягається шляхом ретельного глікемічного контролю, індивідуалізації цільових рівнів глюкози та корекції терапії з урахуванням когнітивного статусу пацієнта.

Провідне значення у зниженні ризику розвитку деменції має модифікація способу життя. Відповідно до рекомендацій ВООЗ регулярна фізична активність, відмова від паління, обмеження вживання алкоголю, контроль маси тіла, збалансоване харчування та підтримка нормального рівня артеріального тиску, холестерину і глюкози у крові сприяють зменшенню ймовірності цього захворювання [2].

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз визначили 61 модифікований фактор ризику деменції, серед яких ключову роль відіграють низький рівень освіти, гіпертензія, втрата слуху, недостатня фізична

активність і ожиріння. Ці фактори особливо значущі для країн із низьким і середнім рівнем доходу [42]. Для підтримки когнітивних функцій важливими є *інтелектуальні та емоційні навантаження*, регулярні вправи на розвиток пам'яті, зокрема вивчення іноземних мов, розгадування кросвордів і головоломок, а також запам'ятовування важливих дат, телефонних номерів чи віршованих текстів.

Фізична активність має включати щоденні заняття, такі як ранкова зарядка, піші прогулянки на свіжому повітрі, плавання, легкий біг та велосипедні поїздки. Аналіз восьми клінічних випробувань за участю 884 осіб продемонстрував суттєвий вплив фізичних вправ на когнітивні функції у пацієнтів із ЦД 2-го типу та когнітивними порушеннями. Регулярна фізична активність не лише поліпшувала виконавчі функції, а й сприяла зниженню рівня HbA1c та глюкози в крові натще на 10–15 % [43]. Цьогорічний масштабний метааналіз 29 досліджень за участю 1 453 561 особи, серед яких 68 497 мали ХА, виявив, що інтенсивні фізичні навантаження зменшують ризик розвитку цього захворювання на 26 %. Дослідження взаємозв'язку між дозою фізичної активності та ефектом показало, що кожні додаткові 10 метаболічних годин вправ на тиждень сприяють зниженню ймовірності хвороби на 15 %. Найвищий рівень захисту відзначено у людей з індексом маси тіла менше 25 (зменшення ризику на 35 %), осіб віком понад 75 років (на 43 %) та тих, хто не має алеля APOE ε4 (на 28 %) [44].

Важливим аспектом є раціональне харчування, що передбачає виключення з раціону смажених, жирних та копчених страв, обмеження споживання солі та цукру, а також надання переваги овочам, фруктам, нежирним сортам м'яса та риби, кашам і кисломолочним продуктам. Необхідно забезпечити достатнє надходження вітамінів, особливо групи В. У рандомізованому контрольованому дослідженні DIRECT PLUS було виявлено, що середземноморська та «зелена» середземноморська дієти, багаті на поліфеноли, значно уповільнюють старіння мозку, зменшуючи вікову атрофію мозку на ~50 % за 18 місяців. Дослідження показало, що поліпшення контролю рівня глюкози в крові та інсулінорезистентності є ключовими факторами, які сприяють нейропротективним ефектам цих дієт. Зокрема, зниження рівня HbA1c було пов'язане зі зменшенням атрофії гіпокампа, таламуса, хвостатого ядра та мозочка [45].

Що стосується впливу факторів навколишнього середовища, то останній метааналіз продемонстрував, що забруднення повітря (дрібні тверді частинки, діоксид азоту, оксиди азоту, чадний газ), хронічний шум, зміни в робота та тютюновий дим пов'язані з підвищеним ризиком загальної деменції та її підтипів, зокрема ХА і судинної деменції. На думку авторів, зменшення забруднення повітря та контроль за впливом тютюнового диму можуть бути ефективними заходами громадського здоров'я для зниження ризику деменції [46].

Також наголошується на важливості обмеження вживання алкоголю. Метааналіз із залученням результатів 17 досліджень, що охопив понад 80 тисяч осіб,

показав, що помірне вживання алкоголю (до 30 г/день) було пов'язане зі зниженим ризиком когнітивних порушень, тоді як перевищення цього рівня підвищувало ризик. Для деменції найнижчий ризик спостерігався при вживанні до 15 г/день, а вищі дози збільшували ймовірність її розвитку на 23 %. Отримані результати підтверджують, що легке або помірне споживання алкоголю може мати нейропротективний ефект [47].

Особливу увагу слід приділяти нормалізації ваги, оскільки надмірна маса тіла та ожиріння можуть посилювати інсулінорезистентність, погіршувати стан судинної системи, що підвищує ризик деменції [48]. На сьогодні ожиріння середнього віку визнане ключовим модифікованим фактором ризику деменції у США, випереджаючи такі фактори, як низький рівень фізичної активності, тютюнопаління, депресія, недостатня освіта, ЦД, гіпертензія та втрата слуху [49].

Як вже зазначалося, хронічна гіперглікемія відіграє важливу роль у виникненні церебральних порушень при діабеті, тому ефективне управління рівнем глюкози є важливим для профілактики розвитку та прогресування когнітивних розладів при ЦД. Однак питання щодо переваг досягнення максимальної компенсації глікемії при ЦД 2-го типу залишається дискусійним.

Встановлено, що задовільний контроль рівня глюкози пов'язаний з менш вираженими порушеннями когнітивних функцій. Наприклад, у рамках китайського довгострокового дослідження CHARLS було виявлено, що у літніх пацієнтів з ЦД, які отримували активне лікування, когнітивні функції були кращими порівняно з людьми без діабету [50]. Водночас дослідження ACCORD MIND, проведене в 52 клінічних центрах Північної Америки за участю близько 3000 пацієнтів із ЦД 2-го типу, не показало значного поліпшення когнітивних функцій при інтенсивному контролі рівня глюкози [51]. Крім того, такий жорсткий контроль, особливо у літніх людей, може бути ризикованим через можливість виникнення гіпоглікемічних епізодів, що негативно впливають на когнітивні здібності.

Таким чином, підхід до лікування та профілактики когнітивних порушень при ЦД має бути адаптований індивідуально, щоб мінімізувати ризик як гіперглікемії, так і гіпоглікемії, а також бути ефективним у запобіганні розвитку судинних ускладнень.

Згідно зі стандартами ADA 2025 року *для осіб похилого віку з когнітивними порушеннями рекомендовано встановлювати менш жорсткі цілі з контролю глікемії, зокрема підтримувати рівень HbA1c менше ніж 8,0 %* [52].

Останнім часом широко вивчається вплив виду гіпоглікемізувальної терапії на пізнавальні функції пацієнтів з різними варіантами когнітивних порушень і деменції. Оскільки результати багатьох досліджень надали переконливі докази ролі інсулінорезистентності в розвитку когнітивних порушень при ЦД 2-го типу, найбільш перспективними цукрознижувальними засобами для запобігання їх розвитку визнані препарати з групи сенситайзерів інсуліну [53].

Для пацієнтів із ЦД 2-го типу, які потребують ініціації або інтенсифікації цукрознижувальної терапії для досягнення та/або підтримки індивідуальних глі-

кемічних цілей, найбільш широко використовуваним і традиційно рекомендованим препаратом першої лінії є метформін, який був впроваджений у клінічну практику близько 70 років тому і на сьогодні є найбільш вивченим протидіабетичним препаратом [54].

Експерти ADA зазначають, що *метформін демонструє високу ефективність і безпеку, має доступну вартість, є значно поширеним і знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень, серцево-судинних подій і смертності. На сьогодні це єдиний препарат, рекомендований для лікування переддіабету*, який разом із зміною способу життя довів свою ефективність у профілактиці ЦД 2-го типу [55].

За результатами дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), призначення метформіну дозволяє знизити рівень глюкози у крові на 20 % та зменшити HbA1c на 1,5 %. Лікування метформіном також суттєво зменшує ризик розвитку макросудинних ускладнень, таких як смерть, пов'язана з діабетом, а також від інших причин і діабетичних ускладнень. Це єдиний препарат, який продемонстрував зниження смертності від інфаркту міокарда на 39 % та від інсульту на 41 %. Причому, за даними посттрайлового моніторингу, ефективність метформіну не зменшувалася протягом 24 років після завершення випробувань [56]. Через це метформін увійшов до переліку основних життєво важливих лікарських засобів, рекомендованих ВООЗ.

Ключовий механізм дії метформіну полягає у зменшенні глюкози, яка виробляється печінкою, що веде до зниження рівня глікемії. Він також підвищує кількість та афінність інсулінових рецепторів, активує транспортери глюкози та сприяє їх транспортуванню на клітинну мембрану. Це збільшує поглинання глюкози печінкою, м'язами та жировими клітинами, а також стимулює синтез глікогену в печінці. Метформін сповільнює всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті, що знижує постпрандіальну глікемію. Крім того, препарат має анорексигенний ефект через вплив на метаболізм ГПП-1, який регулює харчову поведінку [54, 57].

Метформін активує АМФ-кіназу, що відіграє ключову роль у перенесенні глюкози через мембрану за допомогою GLUT4 та окисненні вільних жирних кислот, що сприяє обмеженню калорійності харчування і уповільнює біологічне старіння. Препарат також знижує рівень вільних жирних кислот, тригліцеридів, загального холестерину та атерогенних ліпопротеїнів, а також перешкоджає проникненню ліпідів в атероматозні бляшки. Він позитивно впливає на ендотеліальну функцію, діастолічну функцію серця, зменшує глікацію, окиснювальний стрес і агрегацію тромбоцитів, а також уповільнює диференціацію моноцитів у макрофаги, поліпшуючи релаксацію судин і чинячи гіпотензивний ефект [53, 54, 58]. Тривале використання метформіну пов'язане зі зниженим ризиком інсульту та полегшеним його перебігом [59].

Окрім серцево-судинних переваг, зростає кількість доказів, що свідчать про корисність метформіну при низці інших захворювань, зокрема при раку, когнітивних порушеннях і деменції. Крім того, препарат

продемонстрував свою ефективність у лікуванні таких станів, як синдром полікістозних яєчників, остеопороз, пародонтит, запальні захворювання кишечника, неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID-19, а також він має потенціал як засіб проти старіння загалом [57].

Метформін розглядається як перспективний геропротектор завдяки своїй здатності впливати на обмін речовин та клітинні процеси, пов'язані з віковими захворюваннями. Останнє дослідження, опубліковане в журналі Cell, підтверджує, що метформін уповільнює молекулярні механізми старіння та поліпшує стан тканин і органів. У дослідженні на макаках-крабейдах довготривале введення метформіну (20 мг/кг на добу протягом 3,3 року, що відповідає 10 рокам у людей) призвело до уповільнення молекулярних годинників старіння. Наприклад, у мозку (лобова доля) вік ДНК-метиловання зменшився приблизно на 6 років, у легенях та нирках — 5 років, у печінці — 4 роки, а у шкірі — на 3 роки. Також метформін уповільнив транскриптомне старіння в різних тканинах, зокрема у мозку, де спостерігалось поліпшення стану нейронів, мікроглії, астроцитів та олігодендроцитів [60].

Геропротективна дія метформіну відбувається насамперед через активацію AMPK, що нормалізує енергетичний обмін клітин, знижує оксидативний стрес і поліпшує функцію мітохондрій. Він також активує шлях Nrf2, який регулює експресію антиоксидантних генів, таких як HO-1, NQO-1 та SOD3, що допомагає знизити рівень реактивних форм кисню (ROS). Крім того, метформін відновлює рівень H3K9me3 — маркера старіння, що сприяє уповільненню клітинного старіння [61].

У дослідженні, опублікованому в журналі Aging Cell, проведено ранжування схвалених FDA препаратів як потенційних геротерапевтичних засобів на основі їхньої ефективності у боротьбі зі старінням. Метформін — один із найбільш досліджених препаратів — займає провідну позицію серед геротерапевтичних засобів, отримавши високу оцінку 11 з 12, що підкреслює його значний потенціал у цій галузі [62]. Цьогорічне інноваційне дослідження з використанням платформи AgeXtend на основі штучного інтелекту також підтвердило геропротекторний потенціал метформіну [63].

Зараз триває понад 20 клінічних випробувань, спрямованих на вивчення геропротекторних властивостей метформіну [64]. Одним із найамбітішніших проєктів є Targeting Aging with Metformin (TAME), що планує охопити понад 3000 осіб віком 65–79 років для оцінки впливу метформіну на уповільнення старіння [65].

Метформін демонструє багатогранну дію, впливаючи на ключові механізми розвитку церебральних ускладнень при ЦД. Він ефективно контролює хронічну гіперглікемію, знижує інсулінорезистентність, гіперінсулінемію та дефіцит інкретинів. Крім того, препарат позитивно впливає на ліпідний обмін, зменшує запалення судинної стінки, поліпшує ендотеліальну функцію та знижує оксидативний стрес. Метформін також запобігає порушенням реологічних властивостей крові та гострим порушенням мозкового кровообігу, маючи при цьому низький ризик виник-

нення гіпоглікемічних реакцій. Його протизапальна, антиоксидантна та проавтофагічна дія робить його ефективним у профілактиці нейродегенеративних ускладнень та інших неврологічних розладів [57, 58, 66]. Ці унікальні властивості метформіну зумовили зростання інтересу до його використання в лікуванні захворювань, пов'язаних із когнітивними порушеннями. Науковці активно досліджують його потенціал у поліпшенні когнітивних функцій та запобіганні нейродегенеративним процесам.

Дослідження останніх років підтверджують, що метформін має нейроспецифічні властивості, які сприяють уповільненню прогресування церебральних ускладнень при діабеті та забезпечують ноотропний ефект [67]. Препарат здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо впливати на центральну нервову систему [68].

Нейропротективна дія метформіну зумовлена активацією AMPK-залежних шляхів та інгібуванням сигналізації mTOR у нервових клітинах. Це стимулює ангиогенез, нейрогенез, індукцію автофагії та зменшення нейрозапалення [67]. На тлі застосування препарату спостерігається збільшення нейротрофічних факторів у мозку, підвищення нейрогенезу в гіпокампі, зменшення нейронального апоптозу та оксидативного стресу. Крім того, метформін відновлює когнітивні функції шляхом пригнічення поділу мітохондрій та зниження оксидативного стресу [69].

Метформін ефективно пригнічує утворення β -амілоїду, знижує фосфорилювання та рівень тау-білків, що запобігає розвитку та прогресуванню ХА [57, 58, 68]. Дослідження показали, що препарат зменшує експресію та активність β -секретази BACE1, яка бере участь в утворенні β -амілоїду, що призводить до зниження його продукції [70]. Ці механізми сприяють поліпшенню просторової пам'яті та зменшенню втрати нейронів у експериментальних моделях.

У нещодавньому дослідженні шури з експериментальною ХА, які отримували метформін, продемонстрували поліпшення пам'яті, зниження рівня окиснювального стресу та зменшення відкладення β -амілоїду. Крім того, препарат поліпшив нейромедіаторні функції та відновив інсулінову сигналізацію, що підкреслює його потенціал у лікуванні ХА [71].

Важливою властивістю метформіну є його здатність знижувати активність ацетилхолінестерази, яка відповідає за розпад ацетилхоліну — нейромедіатора, що відіграє ключову роль у процесах навчання та пам'яті [72]. Крім того, препарат поліпшує відновлення нервових клітин після інсульту, пригнічуючи утворення пероксинітриду [73].

Ці дані підкреслюють значний потенціал метформіну як засобу для лікування та профілактики нейродегенеративних захворювань і когнітивних порушень, що підтверджується результатами клінічних досліджень.

Всебічний аналіз даних експериментальних і клінічних досліджень дозволив W. Cui et al. (2024) [74] запропонувати детальний огляд впливу метформіну на когнітивні функції та нейродегенеративні процеси (рис. 2).

Автори підкреслюють, що метформін демонструє значний потенціал як антидементний засіб, впливаючи як на поведінкові, так і на молекулярні аспекти функціонування мозку. На поведінковому рівні метформін сприяє поліпшенню просторової референсної пам'яті, що дозволяє краще орієнтуватися в просторі та запам'ятовувати локації об'єктів. Крім того, препарат підвищує виконавчу пам'ять, що важливо для планування та виконання складних завдань. Також відмічається збільшення локомоторної активності та поліпшення моторної координації, що свідчить про позитивний вплив на загальну рухову функцію та якість життя.

На молекулярному рівні метформін проявляє численні захисні ефекти. Він знижує рівень β -амілоїду, що є ключовим фактором у профілактиці ХА. Препарат також пригнічує апоптоз нейронів, зберігаючи цілісність нейронної мережі. Важливим механізмом є зниження інсулінорезистентності нейронів, що сприяє нормалізації метаболічних процесів у мозку. Крім того, метформін пригнічує активність ацетилхолінестерази, підвищуючи рівень ацетилхоліну, який відіграє ключову роль у процесах пам'яті та навчання. Метформін також зменшує оксидантний стрес і нейрозапалення, що захищає нейрони від пошкоджень і запальних процесів, які часто супроводжують нейродегенеративні захворювання. Препарат поліпшує мітохондріальну функцію, оптимізуючи енергетичний обмін у клітинах, що важливо для підтримання нейронної активності. Крім того, він нормалізує процеси автофагії, сприяючи видаленню пошкоджених клітинних компонентів.

Також варто додати, що препарат поліпшує ендотеліальну функцію, ліпідний обмін, що зменшує ризик атеротромботичних ускладнень і забезпечує краще кровопостачання мозку. Ці дані підкреслюють багатогранний вплив метформіну на когнітивні функції та нейродегенеративні процеси, що робить його перспективним засобом для профілактики та лікування деменції.

Останні клінічні дослідження підтверджують, що метформін має значний потенціал у зниженні ризику розвитку деменції. Цей ефект особливо виражений у пацієнтів із ЦД 2-го типу, проте дослідження також вказують на його корисність у осіб без діабету.



Рисунок 2. Метформін як антидементний засіб: поведінкові та молекулярні ефекти (адаптовано з [74])

У пацієнтів із ЦД 2-го типу метформін демонструє значний захисний ефект щодо когнітивних порушень та деменції [25, 75–77]. Згідно з дослідженням M. Sun et al. (2024), тривале застосування метформіну асоціюється зі зниженням ризику деменції, причому цей ефект є дозозалежним. Пацієнти, які приймали високі дози препарату (≥ 1 добова доза на день), мали найбільш виражений захисний ефект зі скоригованим співвідношенням ризиків 0,34 (95% ДІ: 0,33–0,36) [75].

Метааналіз, який охопив понад 3 мільйони учасників, підтвердив, що захисний ефект метформіну щодо деменції стає очевидним приблизно через 3 роки лікування та зберігається протягом 8 років спостереження. Цей ефект був особливо виражений у західних популяціях, тоді як у східних країнах він був менш помітним [76].

Дослідження S. Zimmerman et al. (2023) підкреслило важливість тривалого застосування метформіну. У когорті з 12 220 пацієнтів, які припинили лікування метформіном, спостерігалось збільшення частоти випадків деменції незалежно від змін рівня HbA1c або застосування інсуліну. Це свідчить про те, що припинення терапії метформіном може суттєво підвищити ризик нейродегенеративних захворювань [77].

У продовженому обсерваційному дослідженні за участю 1393 пацієнтів було встановлено, що метформін особливо ефективний у зниженні ризику деменції у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які не мають нейропсихіатричних розладів і не вживають нестероїдних протизапальних засобів [78].

Проспективне дослідження The Sydney Memory and Ageing Study продемонструвало, що літні люди з діабетом, які приймали метформін, мали повільніше зниження когнітивних функцій і у 5,29 раза нижчий ризик розвитку деменції порівняно з тими, хто його не використовував [79]. Аналогічні тенденції були продемонстровані в масштабному обсерваційному дослідженні з даними понад 67 тисяч жителів Тайваню, у якому прийом метформіну асоціювався зі зниженням ризику розвитку деменції [80].

Існує кілька інтервенційних досліджень, які оцінюють вплив метформіну на когнітивні функції та деменцію в осіб без діабету. У плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю осіб без діабету з легкими когнітивними порушеннями або легкою деменцією щоденна доза 2000 мг метформіну протягом 8 тижнів була пов'язана зі сприятливим впливом на виконавчу функцію, навчання, пам'ять та увагу [81].

У менделівському рандомізованому дослідженні, у якому взяли участь 527 138 європейців середнього віку, з яких 71 880 мали ХА, було показано, що застосування метформіну може призвести до зниження ризику ХА серед населення незалежно від наявності цукрового діабету. Основними механізмами захисного ефекту визначено вплив на мітохондріальний комплекс 1 та ген NDUFA2, які сприяють зниженню ризику деменції [82].

Метформін демонструє значний потенціал у профілактиці нейродегенеративних захворювань, зокрема ХА. Цьогорічний мережевий метааналіз, який охо-

пив 26 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 7361 особи, показав, що препарат є найефективнішим у зниженні рівня β -амілоїду [83]. У масштабному дослідженні, проведеному у США, при застосуванні метформіну в осіб з ЦД похилого віку (до аналізу включено дані понад 6 тисяч пацієнтів) ризик розвитку нейродегенеративних захворювань, у тому числі ХА, хвороби Хантінгтона, Паркінсона та слабоумства, через 2 роки знизився на 29 %, у період від 2 до 4 років — на 41 %, при застосуванні понад 4 роки — на 84 % порівняно з особами, які не отримували препарат [84].

Дослідження, опубліковане у Journal of Alzheimer's Disease (2025), проаналізувало вплив різних ліків на когнітивне зниження у 15 428 пацієнтів із ХА. Використовуючи кластерний аналіз, вчені виявили, що метформін мав найсильніший позитивний вплив на когнітивні функції, збільшуючи ймовірність потрапляння до кращого когнітивного кластера у 2,08 раза (95% ДІ: 1,35–3,33) [85].

Таким чином, метформін демонструє значний захисний ефект щодо розвитку деменції у пацієнтів із ЦД 2-го типу, особливо при тривалому та регулярному застосуванні. Його дозозалежний вплив та здатність знижувати амілоїдне навантаження роблять його перспективним засобом для профілактики нейродегенеративних захворювань.

Багато дослідників наголошує на перевагах метформіну у підтримці когнітивних функцій порівняно з іншими гіпоглікемізуючими засобами, зокрема препаратами сульфонілсечовини та інсуліном (особливо при застосуванні базально-болусних режимів). На думку науковців, це пов'язано з меншою ймовірністю гіпоглікемічних епізодів, які можуть погіршувати когнітивні здібності [50, 86].

Останніми роками з'являється все більше доказів щодо позитивного впливу на мозковий метаболізм та когнітивні функції інших груп антидіабетичних препаратів, таких як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори дипептилпептидази-4 та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу. Перспективним є їх комбіноване застосування з метформіном, що забезпечує синергійний ефект у профілактиці когнітивних порушень. Це досягається шляхом поліпшення інсулінової чутливості, зменшення окиснювального стресу та запалення, оптимізації метаболізму глюкози в мозку, а також зниження накопичення амілоїду та тау-білків. Такі механізми дії роблять метформін ключовим елементом у стратегіях збереження когнітивного здоров'я [53, 87, 88].

У стандартах ADA 2025 року зазначається, що в аспекті когнітивних порушень, особливо в осіб старшого віку, важливого значення набуває підвищення прихильності до лікування, зокрема шляхом спрощення схем лікування, зниження кратності призначення лікувальних засобів, оскільки пацієнти цієї категорії нерідко просто забувають про необхідність чергового прийому препарату [20]. Тому оптимальним гіпоглікемізуючим препаратом для запобігання когнітивним порушенням і їх лікування у хворих на ЦД 2-го типу

є метформін у пролонгованій формі з модифікованим уповільненим вивільненням, який призначається лише один раз на добу. Окрім забезпечення прихильності пацієнтів до лікування, цей препарат має кращу переносимість, зокрема низьку частоту шлунково-кишкових розладів [89].

Сучасне медикаментозне лікування помірних когнітивних порушень та деменції при ЦД базується на індивідуалізованому підході, з урахуванням типу деменції, стадії захворювання та коморбідних станів. Основні групи препаратів включають інгібітори холінестерази (донепезил, ривастигмін, галантамін), які поліпшують когнітивні функції при ХА, деменції з тільцями Леві та змішаних формах, але можуть викликати побічні ефекти (нудота, блювання). Антагоністи NMDA-рецепторів (мемантин) використовуються для лікування помірної та тяжкої стадій хвороби Альцгеймера, зменшуючи когнітивне зниження та поведінкові порушення, часто в комбінації з інгібіторами холінестерази [90].

Моноклональні антитіла (лечанемаб, адуканумаб) призначаються на ранніх стадіях хвороби Альцгеймера з підтвердженим накопиченням амілоїду. Вони знижують рівень амілоїду та уповільнюють когнітивне зниження, але мають ризик побічних ефектів (набряк мозку, мікрокрововиливи). Чи принесуть ці препарати чисту користь людям похилого віку з діабетом, ще належить визначити [20, 91].

Для лікування судинної деменції при ЦД застосовуються підходи, спрямовані на контроль артеріального тиску, ліпідного обміну та профілактику інсульту [59, 92].

Таким чином, комплексний підхід, що включає ранню діагностику, ефективний контроль глікемії, модифікацію факторів ризику та застосування сучасних лікарських засобів, є ключовим для зниження ризику розвитку деменції та підтримання когнітивного здоров'я у пацієнтів із ЦД.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Внесок авторів. Пашковська Н.В. — концепція, результати огляду, написання тексту, рецензування та редагування; Пашковський В.М. — результати огляду, рецензування та редагування.

Список літератури

- Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:937486. doi: 10.3389/fnagi.2022.937486.
- World Health Organization. Dementia. WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's Association. Available from: <https://www.alz.org/>.
- Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement.* 2023;19(2):658–670. doi: 10.1002/alz.12694.
- Pierce AL, Kawas CH. Dementia in the oldest old: Beyond Alzheimer disease. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002263. doi: 10.1371/journal.pmed.1002263.
- Zeng N, Zhao YM, Yan W, et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic. *Mol Psychiatry.* 2023;28(1):423–433. doi: 10.1038/s41380-022-01614-7.
- Kalaitzaki A, Goodwin R, Kurapov A, et al. The mental health toll of the Russian-Ukraine war across 11 countries. *Psychiatry Res.* 2024;342:116248. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116248.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: IDF; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944.
- Selitsner M, Dietze LMF, McWhinney SR, Hajek T. Cardiometabolic risk factors and brain age: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2025;50(2):E102–E111. doi: 10.1503/jpn.240105.
- Ilic I, Jakovljevic V, Zivanovic Macuzic I, et al. Trends in Global Burden of Alzheimer's Disease and Other Dementias Attributable to High Fasting Plasma Glucose, 1990–2021. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(11):1783. doi: 10.3390/medicina60111783.
- Cao F, Yang F, Li J, et al. The relationship between diabetes and the dementia risk: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):101. doi: 10.1186/s13098-024-01346-4.
- Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men. *Diabetes Care.* 2016;39(2):300–307. doi: 10.2337/dc15-1588.
- Waqas SA, Ali D, Khan TM, et al. Trends in Alzheimer's-Related Mortality Among Type 2 Diabetes Patients in the United States. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2025;8(2):e70032. doi: 10.1002/edm2.70032.
- Antal B, McMahon LP, Sultan SF, et al. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline. *Elife.* 2022;11:e73138. doi: 10.7554/eLife.73138.
- Xiao X, Xiang S, Xu Q, et al. Comorbidity among inpatients with dementia. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(3):659–667. doi: 10.1007/s40520-023-02349-3.
- You Y, Liu Z, Chen Y, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671–685. doi: 10.1007/s00592-020-01648-9.
- Sundermann EE, Thomas KR, Bangen KJ, et al. Prediabetes is associated with brain hypometabolism and cognitive decline. *Front Neurol.* 2021;12:551975. doi: 10.3389/fneur.2021.551975.
- Gungabissoon U, Broadbent M, Perera G, et al. The Impact of Dementia on Diabetes Control. *J Am Med Dir Assoc.* 2022;23(9):1555–1563. doi: 10.1016/j.jamda.2022.04.045.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S266–S282. doi: 10.2337/dc25-S013.
- Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA.* 2021;325(16):1640–1649. doi: 10.1001/jama.2021.4001.
- Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy "Dementsiia". Kyiv: MOZ Ukrainy; 2016. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_ykpm_dem.pdf.
- Shen D, Huang X, Diao Z, et al. Association of individual-based morphological brain network alterations with cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *Front Neurol.* 2025;15:1519397. doi: 10.3389/fneur.2024.1519397.

24. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-5169. doi: 10.1002/alz.13859.
25. Schwartz SS, Herman ME, Tun MTH, et al. The double life of glucose metabolism: brain health, glycemic homeostasis, and your patients with type 2 diabetes. *BMC Med*. 2024;22(1):582. doi: 10.1186/s12916-024-03763-8.
26. Laws SM, Gaskin S, Woodfield A, et al. Insulin resistance is associated with reductions in specific cognitive domains. *Sci Rep*. 2017;7(1):9766. doi: 10.1038/s41598-017-09577-4.
27. Feng Y, Cheng L, Zhou W, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2025;23(1):30-40. doi: 10.1089/met.2024.0155.
28. Pillai JA, Bena J, Bekris L, et al. Metabolic syndrome biomarkers relate to rate of cognitive decline. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):54. doi: 10.1186/s13195-023-01203-y.
29. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
30. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, et al. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2687. doi: 10.3390/ijms23052687.
31. Xie L, Lockhart C, Bowers SR, et al. Structural Analysis of Amylin and Amyloid β Peptide Signaling in Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2025;15(1):89. doi: 10.3390/biom15010089.
32. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function. *Diabetes Care*. 2009;32(2):221-226. doi: 10.2337/dc08-1153.
33. Pashkovska N. Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus: prospects for the use of metformin. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2023;19(3):215-224. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1274.
34. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Jia Y, et al. Associations of the glycaemic control of diabetes with dementia. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1503-1513. doi: 10.2147/CIA.S319633.
35. Crane PK, Walker R, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1863-1864. doi: 10.1056/NEJMc1311765.
36. Guo M, Jia J, Zhang J, et al. Association of β -cell function and cognitive impairment. *BMC Neurol*. 2022;22(1):232. doi: 10.1186/s12883-022-02755-6.
37. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes. *Diabetologia*. 2018;61(9):1956-1965. doi: 10.1007/s00125-018-4668-1.
38. Huang L, Zhu M, Ji J. Association between hypoglycemia and dementia in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):31. doi: 10.1186/s13098-022-00799-9.
39. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):507-515. doi: 10.2337/dc13-1540.
40. De Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2009;52(11):2328-2336. doi: 10.1007/s00125-009-1484-7.
41. Bauduceau B, Doucet J, Le Floch JP, et al. Cardiovascular events and geriatric scale scores. *Diabetes Care*. 2014;37(1):304-311. doi: 10.2337/dc13-1540.
42. Stephan BCM, Cochrane L, Kafadar AH, et al. Population attributable fractions of modifiable risk factors for dementia. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(6):e406-e421. doi: 10.1016/S2666-7568(24)00061-8.
43. Li X, Chen B, Liu X, et al. Effects of exercise on cognitive function and glycated hemoglobin A1c. *Geriatr Gerontol Int*. 2025;25(2):148-159. doi: 10.1111/ggi.15061.
44. Jiang Y, Jin Z, Wang H, et al. A dose-response meta-analysis of physical activity and the risk of Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2025;272(4):256. doi: 10.1007/s00415-025-12960-1.
45. Pachter D, Kaplan A, Tsaban G, et al. Glycemic control contributes to the neuroprotective effects of Mediterranean diets. *Am J Clin Nutr*. 2024;120(5):1029-1036. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.09.013.
46. Jones A, Ali MU, Mayhew A, et al. Environmental risk factors for all-cause dementia. *Environ Res*. 2025;270:121007. doi: 10.1016/j.envres.2025.121007.
47. Zarezaadeh M, Mahmoudinezhad M, Faghfour AH, et al. Alcohol consumption in relation to cognitive dysfunction and dementia. *Ageing Res Rev*. 2024;100:102419. doi: 10.1016/j.arr.2024.102419.
48. Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovska O. Obesity and Alzheimer's disease. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2020;16(1):3-9. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199121.
49. Slomski A. Obesity Is Now the Top Modifiable Dementia Risk Factor in the US. *JAMA*. 2022;328(1):10. doi: 10.1001/jama.2022.10645.
50. Wu K, Liu H, Zheng J, et al. Diabetes Treatment Is Associated With Better Cognitive Function. *Front Aging Neurosci*. 2022;13:753129. doi: 10.3389/fnagi.2021.753129.
51. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of randomization to intensive glucose lowering on brain structure and function. *Lancet Neurology*. 2011;10(11):969-977. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
52. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S216-S229. doi: 10.2337/dc23-S013.
53. Pashkovska NV. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of hypoglycemic therapy. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2018;14(1):76-85. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127097 (in Ukrainian).
54. Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: Past, Present, and Future. *Curr Diab Rep*. 2024;24(6):119-130. doi: 10.1007/s11892-024-01539-1.
55. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S181-S206. doi: 10.2337/dc25-S009.
56. Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control. *Lancet*. 2024;404(10448):145-155. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3.
57. Naseri A, Sanaie S, Hamzehzadeh S, et al. Metformin: new applications for an old drug. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022;34(2):151-160. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0252.
58. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2421-2429. doi: 10.2147/DDDT.S141675.
59. Pashkovska N, Pashkovskyy V. Insulin resistance and stroke. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024;20(1):80-86. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1367.
60. Yang Y, Lu X, Liu N, et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys. *Cell*. 2024;187(22):6358-6378. doi: 10.1016/j.cell.2024.05.021.
61. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060-1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.

62. Kulkarni AS, Aleksic S, Berger DM, et al. Geroscience-guided repurposing of FDA-approved drugs to target aging. *Aging Cell*. 2022;21(4):e13596. doi: 10.1111/accel.13596.
63. Arora S, Mittal A, Duari S, et al. Discovering geroprotectors through the explainable artificial intelligence-based platform AgeXtend. *Nat Aging*. 2025;5(1):144-161. doi: 10.1038/s43587-024-00763-4.
64. Abou Zaki R, El-Osta A. Metformin: decelerates biomarkers of aging clocks. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9:319. doi: 10.1038/s41392-024-02046-1.
65. AFAR. Targeting Aging with Metformin (TAME) Trial. Available from: <https://www.afar.org/tame-trial>.
66. Chow E, Yang A, Chung CHL, et al. A Clinical Perspective of the Multifaceted Mechanism of Metformin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(4):442. doi: 10.3390/ph15040442.
67. Madhu LN, Kodali M, Shetty AK. Promise of metformin for preventing age-related cognitive dysfunction. *Neural Regen Res*. 2022;17(3):503-507. doi: 10.4103/1673-5374.320971.
68. Li N, Zhou T, Fei E. Actions of Metformin in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8281. doi: 10.3390/ijms23158281.
69. Hu Y, Zhou Y, Yang Y, et al. Metformin Protects Against Diabetes-Induced Cognitive Dysfunction. *Front Pharmacol*. 2022;13:832707. doi: 10.3389/fphar.2022.832707.
70. Hettich MM, Matthes F, Ryan DP, et al. The anti-diabetic drug metformin reduces BACE1 protein level. *PLoS One*. 2014;9(7):e102420. doi: 10.1371/journal.pone.0102420.
71. Abosharaf HA, Elsonbaty Y, Tousson E, et al. Metformin effectively alleviates the symptoms of Alzheimer in rats. *Metab Brain Dis*. 2024;40(1):41. doi: 10.1007/s11011-024-01422-8.
72. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Mateusiak Ł, et al. Metformin and Its Sulfenamide Prodrugs Inhibit Human Cholinesterase Activity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7303096. doi: 10.1155/2017/7303096.
73. Bibi F, Ullah I, Kim MO, et al. Metformin attenuate PTZ-induced apoptotic neurodegeneration. *Pak J Med Sci*. 2017;33(3):581-585. doi: 10.12669/pjms.333.11996.
74. Cui W, Lv C, Geng P, et al. Novel targets and therapies of metformin in dementia. *Front Pharmacol*. 2024;15:1415740. doi: 10.3389/fphar.2024.1415740.
75. Sun M, Chen WM, Wu SY, et al. Metformin in elderly type 2 diabetes mellitus: dose-dependent dementia risk reduction. *Brain*. 2024;147(4):1474-1482. doi: 10.1093/brain/awad366.
76. Kuate Defo A, Bakula V, Pisaturo A, et al. Diabetes, antidiabetic medications and risk of dementia. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(2):441-462. doi: 10.1111/dom.15331.
77. Zimmerman SC, Ferguson EL, Choudhary V, et al. Metformin Cessation and Dementia Incidence. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2339723. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39723.
78. Tang H, Guo J, Shaaban CE, et al. Heterogeneous treatment effects of metformin on risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2024;20(2):975-985. doi: 10.1002/alz.13480.
79. Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2691-2701. doi: 10.2337/dc20-0892.
80. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, et al. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(10):1299-1305. doi: 10.1093/gerona/glu073.
81. Koenig AM, Mechanic-Hamilton D, Xie SX, et al. Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(2):107-113. doi: 10.1097/WAD.0000000000000202.
82. Zheng J, Xu M, Walker V, et al. Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2022 Oct;65(10):1664-1675. doi: 10.1007/s00125-022-05743-0.
83. Cai Z, Zhong J, Zhu G, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic agents in Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;100111. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100111.
84. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, et al. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):77-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.002.
85. Grau-Jurado P, Mostafaei S, Xu H, et al. Medications and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2025;103(3):931-940. doi: 10.1177/13872877241307870.
86. Ji S, Zhao X, Zhu R, et al. Metformin and the risk of dementia. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221109454. doi: 10.1177/20406223221109454.
87. Li Z, Lin C, Cai X, et al. Anti-diabetic agents and the risks of dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):272. doi: 10.1186/s13195-024-01645-y.
88. García-Lluch G, Marseglia A, Royo LM, et al. Associations between antidiabetic medications and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2025;103(3):758-774. doi: 10.1177/13872877241304995.
89. Tan J, Wang Y, Liu S, et al. Long-acting metformin vs. metformin immediate release in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2021 May 17;12:669814. doi: 10.3389/fphar.2021.669814.
90. Bokhari SA, Qassem T, Al-Ayyat D, et al. The 2024 clinical practice guidelines on the pharmacological management of BPSD. *Middle East Curr Psychiatry*. 2025;32(1). doi: 10.1186/s43045-024-00495-6.
91. Cummings JL. Maximizing the benefit and managing the risk of anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease: Strategies and research directions. *Neurotherapeutics*. 2025 Mar 20:e00570. doi: 10.1016/j.neurot.2025.e00570.
92. Ng S, Hornblass A, Habibi P, Ikramuddin S, Chen J, Feng W, Cai D. Updates on vascular dementia. *Stroke Vasc Neurol*. 2025 Feb 24:svn-2025-004048. doi: 10.1136/svn-2025-004048.

Отримано/Received 09.02.2025

Рецензовано/Revised 12.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2025 ■

Information about authors

Natalia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergy and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: npashkovska@gmail.com; phone: +380 (50) 660-45-54; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Valeriy Pashkovskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurological Diseases, Psychiatry, and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: Pashkovskiy.Valeriy@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6066-371X>

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' contributions. Natalia Pashkovska — study concept, writing the manuscript, research results, reviewing and editing; Valeriy Pashkovskyy — research results; reviewing and editing.

N.V. Pashkovska, V.M. Pashkovskyy
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Diabetes and dementia: current data

Abstract. This review analyzes current data on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, and approaches to the treatment of cognitive impairments in diabetes mellitus (DM). DM is recognized as an independent risk factor for dementia, particularly Alzheimer's disease and vascular dementia, increasing their likelihood by 50–91 %. The mechanism of cognitive disorders in DM includes brain insulin resistance, hyperglycemia, beta-amyloid accumulation, tau pathology, oxidative stress, vascular dysfunction, and neuroinflammation. Insulin resistance disrupts signaling pathways (IRS-1/PI3K/AKT), contributing to neurodegeneration, while chronic hyperglycemia damages the endothelium, accelerates atherosclerosis, and increases the risk of dementia due to ischemic neuronal damage. According to clinical guidelines, cognitive impairment screening is recommended for all individuals with DM over 65 years old (earlier if mental changes are observed) using psychodiagnostic tests. Diagnosis also includes neuroimaging, cerebral hemodynamics analysis, and cerebrospinal fluid biomarker testing (beta-amyloid, tau protein), while PET scans for amyloid and tau, along with neuronal damage markers, are promising for early detection and staging of the disease. Treatment strategies should be

individualized, focusing on glycemic control (target HbA1c < 8.0 % in the elderly), minimizing hypo-/hyperglycemia, and preventing vascular complications. Dementia treatment involves combining antidiabetic therapy with standard approaches: cholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, or anti-amyloid monoclonal antibodies. This strategy aims to slow cognitive decline and improve patient quality of life. Metformin, as a pathogenetically relevant antidiabetic drug, plays a key role not only in glycemic control but also in dementia treatment, as it reduces amyloid burden, suppresses inflammation, activates the AMPK pathway, stimulates neurogenesis, and improves cognitive function even in non-diabetic patients. Long-term metformin use is associated with a 29–84 % reduced risk of dementia, depending on therapy duration, and its combination with other drugs may provide synergy in slowing neurodegeneration. Dementia prevention includes lifestyle modifications (physical activity, healthy diet), correction of harmful habits, avoiding environmental risks, and controlling body weight, blood pressure, and lipid levels.

Keywords: diabetes mellitus; insulin resistance; cognitive impairment; dementia; review

Глюкофаж® і Глюкофаж® XR — оригінальні препарати метформіну з клінічним досвідом застосування понад 65 років. Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують лікарські засоби компанії Asino — звичайний метформін (Глюкофаж®) і препарат пролонгованого вивільнення (Глюкофаж® XR). Глюкофаж® і Глюкофаж® XR чинять антигіперглікемічний ефект завдяки декільком механізмам: зменшення продукування глюкози в печінці, зміни обміну глюкози та мікробіому кишечника, активація АМФК та транспортної здатності усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT). Слід зауважити, що Глюкофаж® XR — оригінальний препарат, показаний не тільки для лікування діабету 2-го типу, але і для його профілактики.

UA-GLUC-PUB-042025-166

UDC 616.36-003.826-008.9-053.2:577.213/.216:577.175.72-027.252 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1522>

O.E. Abaturov¹, V.S. Berezenko^{2,3}, A.O. Nikulina¹
¹ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Epigenetic influence of long non-coding RNAs on the development of insulin resistance in metabolically associated fatty liver disease (part 1)

Abstract. Insulin resistance (IR) of metabolic origin is a pathological condition, which is based on a decrease in the metabolic response of insulin-sensitive cells to insulin stimulation. It often accompanies metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) and is the pathogenetic basis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). MAFLD is associated with a high risk of developing T2DM, its presence increases the likelihood of T2DM by approximately two times during the next five years of the patient's life. Long non-coding RNAs are directly involved in the development of IR, the determination of the level of their expression can significantly increase the effectiveness of diagnosis and prognosis of the disease. Today, among the assumptions explaining the mechanisms of IR development, the lipocentric and glucocentric hypotheses dominate. The lipocentric hypothesis is based on the idea that IR is a consequence of the lipotoxic effect of excessive intracellular content of free fatty acids and their derivatives (diacylglycerol, ceramides). The glucocentric hypothesis postulates that the development of IR is due to recurrent manifestations of hyperglycemia, which are accompanied by the generation of advanced glycation end products. Insulin-resistant liver tissue is characterized by increased activity of gluconeogenesis, depletion of glycogen depot and decreased secretion of triglycerides. Hepatic steatosis leads to the development of IR, which is accompanied by increased activity of gluconeogenesis. Selective hepatic IR is the primary event in the systemic disruption of the insulin-associated signaling pathway, which subsequently leads to the development of IR of peripheral tissues. Numerous long non-coding RNAs, such as H19, MALAT1, MEG3, MIAT, SRA, and others, are involved in the development of hepatic insulin resistance in MAFLD. Long non-coding RNAs, the expression level of which increases in case of the development of hepatic insulin resistance, are Blnc1, EPB41L4A-AS1, H19, HCG18, HOTAIR, HOTTIP, LncARSR, MAYA, MALAT1, MIAT, NONMMUT031874.2. At the same time, long non-coding RNAs, the expression level of which decreases hepatic insulin resistance, are represented by B4GALT1-AS1/LncSHGL, MEG3.

Keywords: children; obesity; metabolically associated fatty liver disease; long non-coding RNAs; literature review

Introduction

Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) usually occurs in obese children and adolescents. Currently, one in three children in the United States is overweight or obese [1]. Metabolically associated fatty liver disease is highly associated with the development of insulin resistance (IR) and gluconeogenesis, which contribute to an unfavorable course of the disease [2–5]. Insulin resistance is characterized by a decrease in cellular sensitivity to insulin. Insulin

resistance is characterized by the presence of basal and post-prandial hyperglycemia in fasting and after meals, hyperinsulinemia, and elevated levels of glycated hemoglobin, due to the inability of target tissues to adequately utilize glucose in response to insulin stimulation. Insulin resistance often accompanies MAFLD and is the pathogenetic basis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) [6]. The development of IR leads to an unfavorable course of MAFLD and the occurrence of metabolic disorders. It has been demonstrated that MAFLD

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олексіївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; тел.: +380 (99) 978-16-59

For correspondence: Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59

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

is associated with a high risk of developing type 2 diabetes, the presence of MAFLD increases the risk of developing type 2 diabetes during the next five years of the patient's life by approximately two times [7–9]. Long non-coding RNA (lncR) is directly involved in the development of IR, the determination of the level of their expression can significantly increase the efficiency of diagnosis and prognosis of the disease.

1. General ideas about insulin resistance of metabolic origin

Insulin resistance of metabolic origin is a pathological condition, which is based on a decrease in the metabolic response of insulin-sensitive cells to insulin stimulation. There are two types of IR, caused by disorders of insulin reception and signal transduction along intracellular signaling pathways, and IR, the development of which is due to the influence of insulin antagonists or counterinsular hormones [10].

Currently, the lipocentric and glucocentric hypotheses dominate among the hypotheses explaining the mechanisms of IR development [11]. The lipocentric hypothesis is based on the idea that IR is a consequence of the lipotoxic effect of excessive intracellular content of free fatty acids (FFA) and their derivatives (diacylglycerol, ceramides). Lipotoxic effects of fats activate serine/threonine phosphokinase C (PKC) and induce endoplasmic reticulum stress. PKC activation leads to phosphorylation of serine residues of insulin receptor substrate (IRS) molecules, which interrupts insulin signaling

via the PI3K/AKT molecular cascade [12–14]. Endoplasmic reticulum stress is accompanied by further activation of the unfolded protein response (UPR), which activates threonine/serine c-Jun-N-terminal kinases (JNK), which inhibit the insulin receptor (INSR) and IRS, and induces an inflammatory response [15–17].

The glucocentric hypothesis postulates that the development of IR is caused by recurrent episodes of hyperglycemia, which are accompanied by the generation of advanced glycation end products (AGE). Advanced glycation end products are a heterogeneous group of chemical compounds that are usually formed by non-enzymatic condensation between carbonyl groups of reducing sugars and free amino groups of nucleic acids, proteins, or lipids (Table 1) [18].

In humans and animals, AGE formation occurs continuously under physiological conditions, but the rate of their formation increases significantly under conditions of high glucose concentration and oxidative stress [18]. Advanced glycation end products exert their inherent effects by interacting with several cellular receptors, which induce numerous intracellular signaling pathways (Table 2) [19].

It has been established that AGE are involved in the development of IR due to their influence on molecular components of the insulin signaling pathway and its regulators, including phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K), mitogen-activated protein kinase (MAPK), etc. The interaction of AGEs with their key cellular receptor — receptor for advanced glycation end products (RAGE) activates

Table 1. Classification of AGE [18]

Origin	Precursor	Molecular weight	Toxicity
Endogenous	Glucose derivatives (Glu-AGE)	Low (LMW AGE)	Non-toxic
Exogenous (dietary, dAGE)	Derivatives of fructose (Fru-AGE)		
	Derivatives of glycolaldehyde (Glycol-AGE)	High (HMW AGE)	Toxic (TAGEs)
	Derivatives of glycolaldehyde (Glycer-AGE)		
	Derivatives of methylglyoxal (MGO-AGE)		
	Glyoxal derivatives (GO-AGE)		
	Derivatives of 3-deoxyglucosone (3-DG-AGE)		

Table 2. Human cell surface receptors for AGE [19]

Receptor type	Receptor name	Ligands
RAGE	RAGE	S100A12, S100B, amyloid-β peptide precursor (ABPP), oligonucleotides
Scavenger, class H	Stabilin-1	Acetylated low-density lipoprotein (AcLDL), Gram-positive and Gram-negative bacteria
	Stabilin-2	Hyaluronic acid, heparin, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, procollagen propeptides, oligonucleotides, phosphatidylserine, bacteria
Scavenger, class A	SR-AI	Modified low-density lipoproteins
Scavenger, class B	SR-BI	Phospholipids, cholesterol (high-density lipoproteins), cholesterol ester, lipoproteins
Scavenger, class E	OxLDL receptor 1	Oxidatively modified low-density lipoproteins (oxLDL), HSP70 protein
AGE-Rs	AGE-R1	Subunit of the oligosaccharyltransferase complex (48 kDa)
	AGE-R2	Regulatory subunit of β-glucosidase 2
	AGE-R3	Galactose-specific lectin that binds IgE

MAPK/ERK-, TGF- β -, JNK- and NF- κ B-associated signaling pathways, which leads to increased oxidative stress and the development of inflammation, increasing the severity of IR [20–22].

2. The role of long non-coding RNAs in the development of insulin resistance in MAFLD

Insulin resistance, as a phenomenon based on impaired insulin signal perception and transduction, can manifest as hepatic IR and peripheral tissue IR (adipose and muscle tissue). IR can also be selective, since different INSR-associated signaling pathways are characterized by different sensitivity to insulin stimulation. Thus, in the case of hepatic IR, insulin does not suppress hepatic glucose production, but stimulates lipogenesis, which leads to hyperglycemia, hyperlipidemia, and hepatic steatosis [16].

2.1. The role of long non-coding RNAs in the development of hepatic insulin resistance in MAFLD

2.1.1. Features of insulin signal transduction in hepatocytes

Elevated blood glucose levels trigger the release of insulin from the pancreas. Insulin subsequently binds to INSR, promoting glucose influx into the cell. The insulin receptor belongs to the type II receptor tyrosine kinase (RTK) family, which also includes the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) and the insulin receptor related receptor (INSRR) [23]. The insulin receptor consists of two homodimers formed by α - and β -subunits. Insulin binds to the α -subunit of INSR and causes autophosphorylation of the β -subunit, which induces phosphorylation of tyrosine residues of the insulin receptor substrates IRS1 and IRS2. In hepatocytes, IRS1 plays a more significant role in insulin signaling than IRS2. IRS1 and IRS2 substrates activate phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PIK3). In turn, PIK3 kinase phosphorylates phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate-(PIP2), catalyzing the formation of phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3). Subsequently, PIP3, associated with the inner lipid bilayer of the cell plasma membrane, recruits serine/threonine kinases: 3-phosphoinositide dependent protein kinase-1 (PDK1) and AKT serine/threonine kinase (AKT/PKB) to the plasma membrane [23, 24]. Having reached the inner surface of the plasma membrane, the PDK1 kinase phosphorylates AKT, which mediates the enhancement of the process of glucose uptake by the cell, inhibition of glucose synthesis, activation of lipogenesis and glycogen synthesis. Active AKT kinase phosphorylates FoxO (forkhead box O) transcription factors, components of the mTOR-associated signaling pathway, glycogen synthase kinase 3 β , α (GSK3 β , GSK3 α). Activation of components of IRS-associated signaling pathways, such as the kinase aPRKC, a small G-protein RAB, which is associated with the IRS/PDK1/AKT2 signaling cascade, stimulates the translocation of solute carrier family 2 member 4 (SLC2A4/GLUT4) from intracellular storage vesicles to the plasma membrane of the cell. An increase in the number of SLC2A4/GLUT-4 integrated into the cytoplasmic membrane enhances the flow of glucose into cells and reduces glycemia. In the state of satiety, insulin in-

hibits the transcription of gluconeogenic genes, especially those mediated by FoxO transcription factors. AKT-dependent phosphorylation of FoxO1 suppresses the expression of glucose-6-phosphatase (G6P) and phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, mitochondrial (PCK2/PEPCK2), which leads to inhibition of gluconeogenesis. AKT stimulates mechanistic target of rapamycin kinase (mTORC1), which is involved in increasing the activity of *de novo* lipogenesis by activating sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP1c). Under the influence of insulin-associated signaling, not only the expression of the *SREBP1c* gene increases, but also its proteolytic cleavage in the liver is activated. After proteolytic cleavage, the mature N-terminal fragment of *SREBP1c* translocates to the cell nucleus, where it binds to the SRE of the promoter of target genes. Increased intracellular glucose induces the activation of the transcription factor ChREBP, which is involved in *de novo* lipogenesis. Phosphorylation of GSK3 kinases converts them into an inactive form, which promotes the activation of glycogen synthase (GS), thereby causing the deposition of glucose as glycogen. Thus, insulin secreted in response to hyperglycemia promotes glycogen synthesis and activation of lipogenesis, but inhibits gluconeogenesis and glycogenolysis (Fig. 1).

Insufficient insulin secretion at low serum glucose concentrations is accompanied by activation of gluconeogenesis and glycogenolysis, contributing to an increase in serum glucose levels [23–29].

2.1.2. Manifestations of hepatic insulin resistance

Hepatic IR is characterized by decreased hepatic glycogen stores and triglyceride secretion from hepatocytes, combined with increased gluconeogenesis. Hepatocyte insulin receptor subunit gene knockout mice exhibit increased expression of gluconeogenic genes, fasting hyperglycemia, and glucose intolerance [15]. The liver plays a central role in glycemic regulation by maintaining the balance between cellular glucose uptake, storage, and release. When serum glucose levels increase in response to insulin, hepatocytes increase the activity of glucose uptake into the cell and its conversion into glycogen and triglycerides, while under conditions of hypoglycemia, the mechanisms of gluconeogenesis and glycogen breakdown are activated in the liver. It should be noted that during prolonged fasting, hepatic gluconeogenesis is the main source of endogenous glucose, which plays a key role in maintaining serum glucose levels. Hepatic steatosis leads to the development of IR, which is accompanied by increased gluconeogenesis activity. In turn, dysregulation of glucose metabolism in the liver contributes to the progression of hepatic steatosis in patients with MAFLD [30–32]. Insulin-resistant liver tissue is characterized by increased gluconeogenesis, glycogen depletion, and decreased triglyceride secretion [16]. Selective hepatic IR is the primary event in the systemic disruption of the insulin-associated signaling pathway, which subsequently leads to the development of peripheral tissue IR [33].

2.1.3. Pool of long non-coding RNAs involved in the development of hepatic insulin resistance

Numerous lncRs, such as H19, MALAT1, MEG3, MIAT, SRA, and others, are involved in the development of hepatic insulin resistance in MAFLD (Table 3) [34–36].

Table 3. Long noncoding RNAs associated with hepatic insulin resistance in MAFLD

LncRs	Action	Literary source
<i>Increased expression in the liver</i>		
Blnc1	Activation of the EDF1/NR1H3/SREBP-1C pathway	[37]
CTD-2517M22.14	Sponging of miR-346; miR-1306-5p; miR-18a-3p; miR-1914-5p, which activates MAPK and induces the development of IR	[38]
CTD-3014M21.1	Sponging of miR-324-5p, miR-2478, which activates MAPK and induces IR development	[38]
CTD-2600O9.2	Sponging of miR-486-3p, which activates MAPK and induces IR development	[38]
EPB41L4A-AS1	Inhibition of expression and increased endocytosis of SLC2A4/GLUT4	[39]
H19	Increasing the activity of gluconeogenesis	[34]
HCG18	Sponging of miR-197-3p, induction of insulin resistance by increasing IL-1 β and IL-18 receptor expression	[40]
HOTAIR	Inhibition of SIRT1 signaling pathway	[41]
HOTTIP	Induction of increased WNT7A expression by inhibiting IR	[42]
HOXB-AS3 (homo sapiens (human) HOXB cluster antisense RNA 3; 611 nt URS000075E8D0_9606)	Sponging of PC-5p-36422_6, which activates MAPK and induces IR development, regulates SREBP1 mRNA expression	[38]
LAMA5-AS1 (homo sapiens (human) LAMA5 antisense RNA 1; 838 nt URS000075ED30_9606)	Sponging of miR-18a-3p; miR-516b-5p; miR-763-p3, which activates MAPK and induces the development of IR	[38]
LncARSR	Activation of IRS2 signaling pathway, increasing insulin sensitivity	[43]
MALAT1	Promoting overexpression of IL-1 β , IL-6, TNF- α , which induce JNK kinases and PKC, which inhibit insulin signaling	[35]
MIAT	Decreased activity of the PI3K/AKT-associated signaling pathway	[35]
MIR4435-2HG (homo sapiens (human) MIR4435-2 host gene; 3,887 nt URS0000A77756_9606)	Sponging of miR-149-3p_L; miR-1304-3p; miR-452-5p, which activates MAPK and induces IR development	[38]
NONMMUT031874.2	Activation of SOCS3	[44]
RP5-1057I20.5 (homo sapiens (human) novel transcript, antisense to HDAC7; 546 nt URS0000776E03_9606)	Sponging of miR-23b-5p, miR-185-3p, miR-642a-5p, which activates MAPK and induces the development of IR	[38]
<i>Decreased expression in the liver</i>		
B4GALT1-AS1/LncSHGL	Decreased activity of the PI3K/AKT-associated signaling pathway in hepatocytes	[45]
MEG3	Activation of the MEG3-EZH2-SIRT6 axis is associated with suppression of lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance	[46]

2.1.3.1. Long non-coding RNAs whose expression levels increase in the event of hepatic insulin resistance

Blnc1. The development of MAH is accompanied by an increase in the expression level of brown fat lncRNA 1 (Blnc1; 759 nt URS0000DBDC4C_9606). It has been shown that the lncR Blnc1 has the ability to directly interact with endothelial differentiation related factor 1 (EDF1), which facilitates the recruitment and coactivation of nuclear receptor subfamily 1 group H member 3/liver X receptor (NR1H3/LXR α), which promotes triglyceride synthesis and causes the development of hepatic IR. In mice with a knockout of the *Blnc1* gene in hepatocytes on a diet enriched with fructose, cholesterol, and trans fats, liver weight and cholesterol and triglyceride content in hepatocytes were lower than in wild-type mice [37].

EPB41L4A-AS1. It was found that the expression of homo sapiens (human) EPB41L4A antisense RNA 1 (EPB41L4A-AS1; 1,194 nt URS000075CCBD_9606) is ab-

normally increased in liver tissue of patients with T2DM and in skeletal muscle myocytes of individuals with IR. It is believed that lncR EPB41L4A-AS1 suppresses crotonylation of the chromatin site H3K27cr in the promoter region of the glucose transporter SLC2A4/GLUT4, enhances lysine acetylation in the promoter region of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 β (PGC-1 β) gene, which leads to inhibition of SLC2A4/GLUT4 expression and glucose influx activity into the cell. Also, lncR EPB41L4A-AS1, interacting with lysine acetyltransferase 2A (KAT2A), promotes acetylation of H3K27 and H3K14 sites in the promoter region of the thioredoxin-interacting protein gene, and increases the endocytosis activity of the SLC2A4/GLUT4 transporter and, as a result, reduces glucose transport from the extracellular space into the cell [39].

H19. The long non-coding RNA H19 plays a significant role in regulating the activity of the insulin signaling cascade in hepatocytes, and overexpression of lncR H19, observed

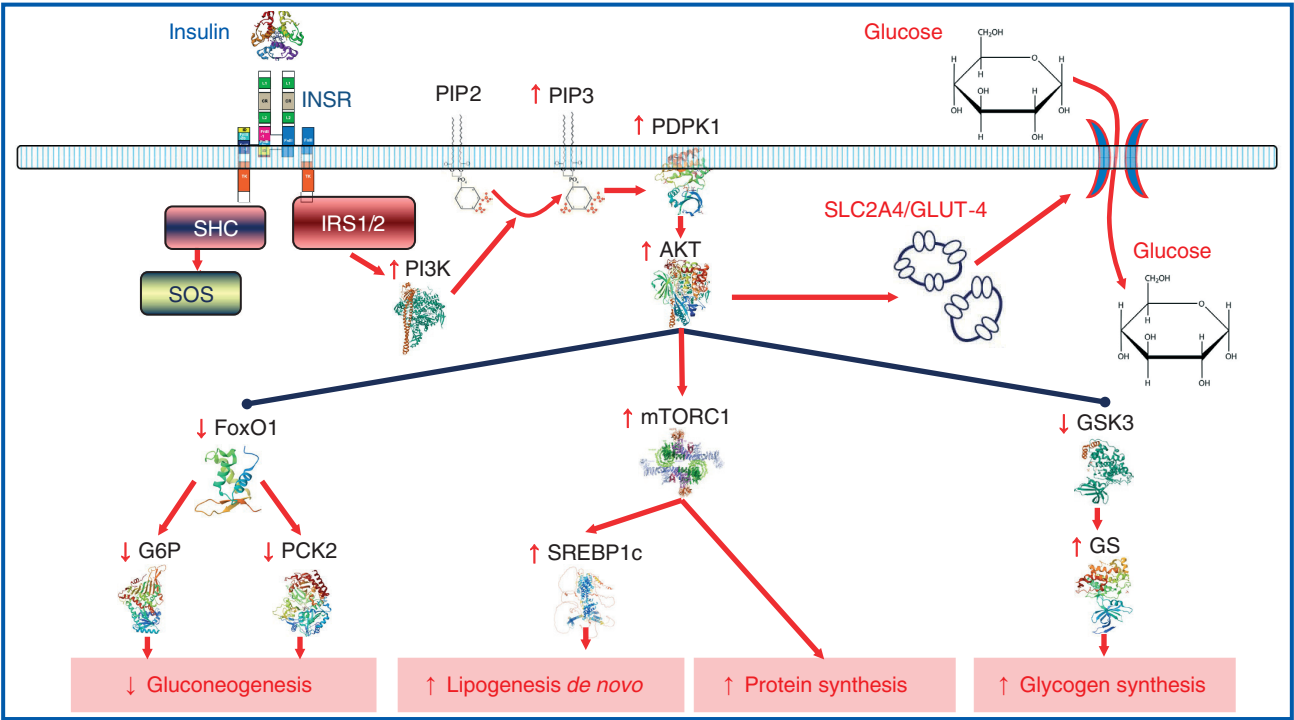


Figure 1. Effect of insulin on glucose and lipid metabolism in hepatocytes

Notes (here and in Fig. 2): red arrows — activation; blue lines — inhibition; molecular models adapted from the Protein Data Bank.

in MAHD, contributes to the development of IR [34]. It has been demonstrated that in patients with type 2 diabetes and in mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet (HFD), there is an increased expression of lncR H19 in the liver, which is due to hypomethylation of CpG islands in the H19 gene promoter and a decrease in folate concentration [47, 48]. Overexpression of lncR H19 in liver tissue increases

fasting serum insulin and glucose levels. Long non-coding RNA H19 induces hypomethylation of the hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4α) gene promoter, which leads to increased expression of the gene and, as a result, increased expression of the gluconeogenic genes PCK/PEPCK and G6P. The HNF4α factor, directly binding to DNA, regulates the expression of genes involved in the metabolism of bile

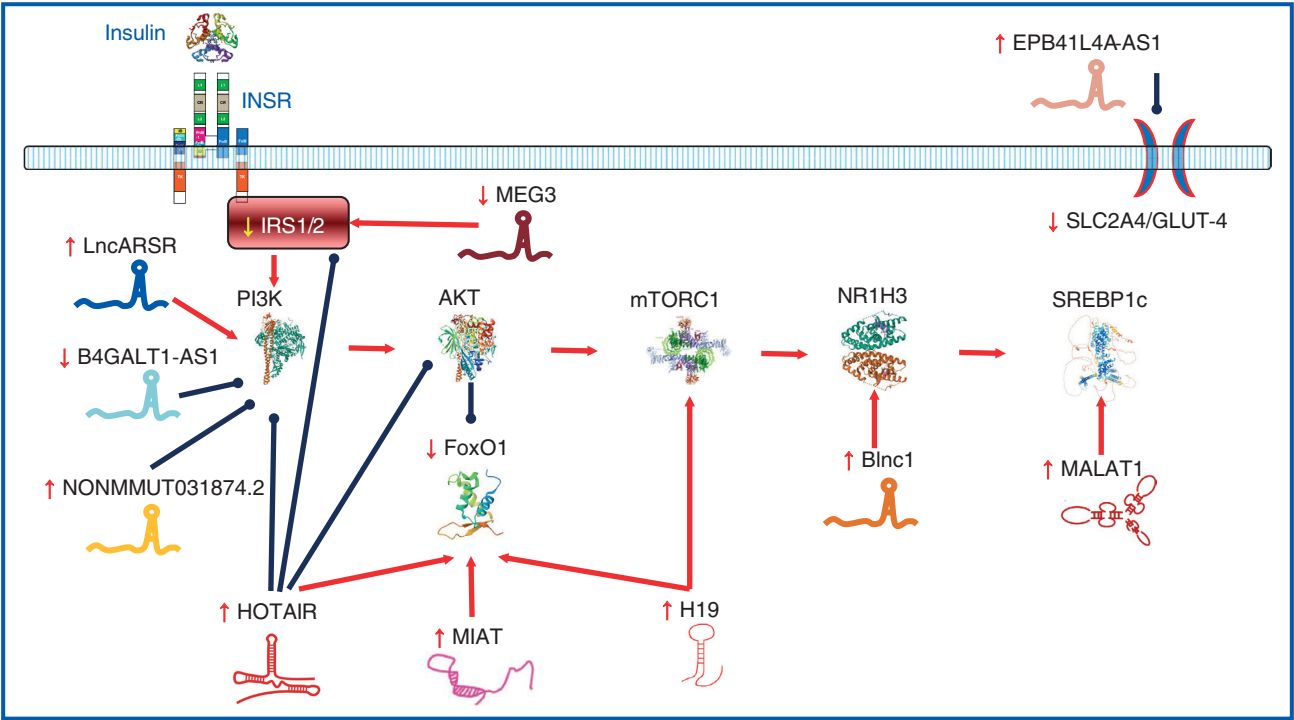


Figure 2. The influence of lncR on the development of hepatic insulin resistance

acids, lipids, and glucose. Mutations in the HNF4 α gene induce the development of diabetes in adolescents and adults. It has been shown that the HNF4 α factor plays a key role in the proliferation of β -cells of pancreatic islets. The development of IR does not cause β -cell proliferation in mice with a knockout of the Hnf4 α gene [49]. Also, overexpression of lncR H19 in Hepa1-6 cells, contributing to the preservation of the FoxO1 factor in the cell nucleus, enhances the expression of PCK1/PEPCK1 and gluconeogenesis [50].

HCG18. The development of IR in patients with MAHCP is accompanied by increased expression of the lncR human leukocyte antigen complex group 18 (HCG18; 6,820 nt UR-S000075CE1F_9606), which acts as an endogenous sponge for miR-197-3p. Analysis of the luciferase activity of the 3'UTR showed that miR-197-3p directly binds to the IL-1 β receptor, which is one of the key molecules of the inflammatory pathways. Also, bioinformatic analysis showed that the target of miR-197 is IL-18. Exogenous expression of miR-197 significantly suppresses the expression of IL-18 at both the mRNA and protein levels in THP-1 cells. It is likely that the lncR HCG18 induces insulin resistance by increasing the expression of the IL-1 β receptor and IL-18, which inhibit the reception and transduction of the insulin signal [51, 52].

HOTAIR. Insulin resistance and type 2 diabetes are accompanied by a significant increase in the expression of HOX transcript antisense RNA (HOTAIR). The long non-coding RNA HOTAIR promotes the development of IR, reduces the activity of the PI3K/AKT signaling pathway, enhances the expression of SIRT1 and increases the expression of the factor FoxO1 (forkhead box O1) [53]. Decreased SIRT1 expression leads to: 1) activation of protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1) transcription, which is a negative regulator of the insulin signal transduction cascade; 2) reduction of insulin-induced deacetylation substrate IRS-2; 3) reduction of AKT deacetylation activity, which is required for membrane localization and activation of AKT. HOTAIR-mediated inhibition of SIRT1 mRNA expression activity is believed to play one of the key roles in the pathogenesis of hepatic IR [41, 54–56]. Overexpression of the lncR HOTAIR results in a reduction in the pools of a number of miRs, such as miR-17-5p, miR-20a-5p, miR-214-3p, and miR-222-3p, which target the phosphatase and tensin homolog (PTEN) gene. The reduction in the inhibitory pressure of these miRs leads to the overexpression of the mRNA of the PTEN protein, which has the ability to inhibit the PI3K/AKT signaling pathway and, as a result, to a decrease in the activity of glucose uptake by hepatocytes [56–61]. At the same time, HOTAIR-mediated reduction of FoxO1 activity leads to an increase in gluconeogenesis [62].

HOTTIP. The distal transcript of HOXA distal transcript antisense RNA (HOTTIP) promotes the progression of type 2 diabetes. The lncR HOTTIP has been shown to sequester miR-423-5p, which targets wingless-type MMTV integration site family member 7A (WNT7A). Upregulation of WNT7A expression prevents the development of IR [42]. WNT7A has been shown to inhibit excessive autophagy and inflammation, which contribute to elevated glycemia [63].

LncARSR. In patients with MAJC, increased expression of the lncRNA activated RCC with sunitinib resistance (lncARSR; 1,187 nt URS00026A271B_9606) has been ob-

served [64]. The long non-coding RNA lncARSR binds to yes associated protein 1 (YAP1), inhibits its phosphorylation, and promotes subsequent nuclear translocation of YAP1. YAP1 is a proline-rich phosphoprotein that is a member of the Hippo-associated signaling pathway. Activation of YAP1 translocation results in increased expression of the insulin receptor substrate IRS2. YAP1/TAZ expression has been shown to be positively correlated with IRS2 mRNA expression. Decreased lncARSR expression can lead to a decrease in the IRS2 pool and cause hepatic IR [43, 65]. Thus, increased lncARSR expression in MAJD increases the efficiency of insulin signal perception. However, it should be noted that MAJD is characterized by a significant decrease in IRS2 expression while maintaining adequate IRS1 expression. Maintaining IRS1 expression leads to activation of lipogenesis, and decreased IRS2 expression leads to activation of gluconeogenesis due to increased expression of G6P, PCK2 [66].

MAYA. Long non-coding RNA, lncRNA MIST-1/2 antagonizing for YAP activation (MAYA), the level of which increases with the development of hepatic steatosis, is associated with hepatic IR [67].

MALAT1. In a condition characterized by hyperglycemia and high levels of VFA, overexpression of the three-helical metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) is observed. It is likely that hyperglycemia induces a global inhibition of DNMT activity, which leads to hypomethylation of CpG islands in the MALAT1 gene promoter and causes overexpression of the MALAT1 lncR. The MALAT1 transcript indirectly induces the production of pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF- α , which cause the activation of JNK and PKC, which have the ability to inhibit intracellular insulin signal transduction [11, 35, 68, 69].

MIAT. The homo sapiens (human) myocardial infarction associated transcript (MIAT; 10,078 nt UR-S00026A259D_9606), or Gomafu transcript, gene is located on chromosome 22q12.1. The evolutionarily conserved MIAT transcript is concentrated exclusively in the nucleus and is not exported to the cytoplasm of the cell [70]. The expression of lncR MIAT is highly sensitive to the influence of various factors, in particular, such as angiotensin II, isoproterenol, hypoxia and various infectious agents. Cardiovascular diseases, including myocardial infarction, myocardial hypertrophy, diabetic, dilated cardiomyopathy, atrial fibrillation, are characterized by the highest level of lncR MIAT concentration in the blood serum [71]. Also, the level of lncR MIAT expression is increased in IR. Overexpression of lncR MIAT in liver tissue leads to basal hyperglycemia even in mice with hypotrophy [72].

The long non-coding RNA MIAT functions as an endogenous sponge for miR-22-3p, miR-29a-3p, miR-29b, miR-29c, miR-139-5p, miR-141, miR-145, miR-150-5p, miR-155-5p, miR-203a, miR-214, miR-302, miR-520d-3p [73].

The decrease in the activity of the miR-29 pool, caused by the sequestering action of lncR MIAT, is accompanied by the activation of PI3K expression and increased activity of gluconeogenesis mechanisms. Thus, in experimental animals with organ-specific knockout of miR-29a, miR-29c, activation of PI3K expression is observed, which leads to

hypoglycemia after exogenous insulin administration [74]. Overexpression of the miR-29 family (miR-29a, miR-29b, miR-29c) in the liver of HFD-induced diabetic and obese mice suppresses the expression of PCK2/PEPCK2, G6P and PGC-1 α mRNA [75]. Members of the miR-29 family interact with the transcription factor gene FoxA2, the promoter sequence of which has binding sites for miR-29a and miR-29b. It has been demonstrated that the level of FoxA2 mRNA expression increases together with miR-29 in liver tissues of mice in prediabetic models, and suppression of FoxA2 expression suppresses the expression of miR-29a, miR-29b and miR-29c [76]. Also, a target of miR-29c is lysyl oxidase-like 2 (LOXL2), which catalyzes the oxidative deamination of lysine residues and hydroxylysine in tropocollagen and tropoelastin [77]. The lysyl oxidase LOXL2 is characterized by high levels of expression in the development of hepatic IR. Increased LOXL2 activity is observed in patients with IBD and type 2 diabetes, as well as in experimental animals with IR induced by a high-fructose diet. Increased LOXL2 activity is associated with an increase in the transcriptional activity of the FoxO1 factor and increased gluconeogenesis [78]. MIAT-mediated sequestration of miR-139-5p results in increased expression of the miR-139-5p target, FoxO1, enhancing gluconeogenesis [70]. The reduction in the pool of functionally active miR-150 is accompanied by increased serum concentrations of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6, with subsequent activation of JNK kinases, leading to the development of IR [79].

Furthermore, lncR MIAT downregulates anti-inflammatory miRs, which may lead to activation of serine/threonine kinases such as JNK, which inhibits signal transduction through the PI3K/AKT pathway [80].

NONMMUT031874.2. It has been shown that in patients with type 2 diabetes and in mice receiving a HFD, a significant increase in the expression level of mus musculus long non-coding RNA (NONMMUT031874; 22,483 nt UR-S00009C4056_10090) is noted. The long non-coding RNA NONMMUT031874.2, sequestering miR-7054-5p, promotes an increase in the activity of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), which causes the development of IR. SOCS3 protein is thought to mediate hepatic IR; however, the absence of SOCS3 in hepatocytes may induce the production of proinflammatory cytokines, leading to the development of systemic IR. Interestingly, metformin inhibits the expression of NONMMUT031874.2, which increases the sensitivity of cells to insulin. Inhibition of SOCS3 is accompanied by increased activity of the PI3K/AKT signaling pathway, inhibition of gluconeogenesis in the liver, and ultimately, increased sensitivity of hepatocytes to insulin [44, 81].

2.1.3.2. Long non-coding RNAs whose expression levels are reduced during the development of hepatic insulin resistance

B4GALT1-AS1/lncSHGL. Decreased expression of homo sapiens (human) beta-1,4-galactosyltransferase 1 antisense RNA 1 (B4GALT1-AS1) leads to suppression of PI3K expression in hepatocytes, which causes the development of IR [45]. Also, the long non-coding RNA B4GALT1-AS1 can absorb miR-30e and miR-144-3p, the targets of which are the transcription factor SRY-box 9 (SOX9) and Zinc finger

E-box binding homeobox 1 (ZEB1), respectively [82]. Metabolic-associated steatohepatitis, which occurs with signs of IR, has been shown to be accompanied by increased expression of SOX9 [83]. In addition, the lncR B4GALT1-AS1 interacts with YAP and human antigen R (HuR) proteins. HuR is a ubiquitously expressed RNA-binding protein that binds and stabilizes AU-rich mRNAs encoding proto-oncogenes, growth factors, and cell cycle regulators. HuR knockout mice on a HFD diet develop IR and obesity with adipocyte hypertrophy in white adipose tissue due to reduced expression of adipose triglyceride lipase (ATGL) [84].

MEG3. The development of metabolic-associated hepatic IR is accompanied by a decrease in the expression level of the maternally expressed gene (MEG3) transcript. Knockout of the Meg3 gene is accompanied by a decrease in the level of phosphorylated AKT in liver and skeletal muscle tissues, but not in white adipose tissue cells in obese mice. Also, in mice with a knockout of the Meg3 gene, a decrease in the level of phosphorylated β -subunits of the insulin receptor of hepatocytes is noted [85]. Overexpression of the lncR MEG3 suppresses the process of lipid accumulation in hepatocytes of mice receiving HFD. The long non-coding RNA MEG3, promoting ubiquitinylation and degradation of EZH2, activates SIRT6, which has hepatoprotective properties [46]. Furthermore, increased expression of MEG3 in HepG2 cells enhances IR by downregulating miR-185-5p, which targets early growth response protein 2 (EGR2). Increased expression of EGR2 mRNA mediated by lncR MEG3 induces JAK2/STAT3/SOCS-1 signaling pathway, leading to decreased efficiency of insulin signal transduction [86].

At the same time, it has been shown that HFD can lead to increased expression of lncR MEG3 in mouse hepatocytes through histone acetylation [87]. Also, lncR MEG3 inactivates miR-302a-3p, which targets CREB-regulated transcriptional coactivator 2 (CRTC2). MEG3-induced inactivation of miR-302a-3p has been shown to increase the expression levels of CRTC2, PGC-1 α , and the gluconeogenic genes PCK/PEPCK and G6P in primary hepatocytes [88, 89]. The topical effect of lncR on the insulin-associated signaling pathway leading to the development of hepatic IR is presented in Fig. 2.

Conclusions

Long non-coding RNAs are actively involved in the regulation of various biological processes. Aberrant expression of lncRs may be a key molecular driver of the development of various human pathologies, including metabolic diseases, in particular, obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension, dyslipidemia and metabolic-associated fatty liver disease. Selective hepatic insulin resistance is the primary event in the systemic disruption of the insulin-associated signaling pathway, which subsequently leads to the development of IR of peripheral tissues. Numerous lncRs, such as H19, MALAT1, MEG3, MIAT, SRA and others, are involved in the development of hepatic insulin resistance in MAFLD. Long non-coding RNAs, the expression level of which increases in the case of the development of hepatic insulin resistance: Blnc1, EPB41L4A-AS1, H19, HCG18, HOTAIR, HOTTIP, lncARSR, MAYA, MALAT1, MIAT, NONMMUT031874.2. At the same time, long non-coding

RNAs, the expression level of which decreases in the development of hepatic insulin resistance are: B4GALT1-AS1/LncSHGL, MEG3.

It is believed that the development of drugs that regulate the expression of lncR will open new prospects for the prevention and treatment of IR, including in MAFLD [9, 90].

References

1. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017 Feb;92(2):251–265. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017.
2. Alipoor B, Nikouei S, Rezaeinejad F, et al. Long non-coding RNAs in metabolic disorders: pathogenetic relevance and potential biomarkers and therapeutic targets. *J Endocrinol Invest.* 2021 Oct;44(10):2015–2041. doi: 10.1007/s40618-021-01559-8.
3. Abaturov A, Nikulina A. Predicting metabolically unhealthy obesity in children. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(suppl 3):495. doi: 10.1159/000541189.
4. Scapatucci S, D'Adamo E, Mohn A, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Apr 6;12:639548. doi: 10.3389/fendo.2021.639548.
5. Mastromauro C, Polidori N, Giannini C. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in obese youth with insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Opin Pediatr.* 2022 Aug 1;34(4):414–422. doi: 10.1097/MOP.0000000000001138.
6. Da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, et al. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep.* 2020 Oct;8(19):e14607. doi: 10.14814/phy2.14607.
7. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, et al. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8):4156. doi: 10.3390/ijms22084156.
8. Marušić M, Paić M, Knobloch M, et al. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb 17;2021:6613827. doi: 10.1155/2021/6613827.
9. Tkach S, Pankiv V, Dorofeev A. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023;19(3):194–199. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1271.
10. Pearson T, Wattis JA, King JR, et al. The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bull Math Biol.* 2016 Jun;78(6):1189–217. doi: 10.1007/s11538-016-0181-1.
11. Mittra S, Bansal VS, Bhatnagar PK. From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome. *Drug Discov Today.* 2008 Mar;13(5–6):211–8. doi: 10.1016/j.drudis.2008.01.006.
12. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:277–304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12.
13. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, et al. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7):2632. doi: 10.3390/ijms21072632.
14. James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Nov;22(11):751–771. doi: 10.1038/s41580-021-00390-6.
15. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN, et al. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):370–8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31823e76e7.
16. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022 Jan;46(1):15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
17. Ajoolabady A, Liu S, Klionsky DJ, et al. ER stress in obesity pathogenesis and management. *Trends Pharmacol Sci.* 2022 Feb;43(2):97–109. doi: 10.1016/j.tips.2021.11.011.
18. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules.* 2022 Apr 4;12(4):542. doi: 10.3390/biom12040542.
19. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, et al. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells.* 2022 Apr 12;11(8):1312. doi: 10.3390/cells11081312.
20. Gill V, Kumar V, Singh K, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules.* 2019 Dec 17;9(12):888. doi: 10.3390/biom9120888.
21. Portero-Otin M, de la Maza MP, Uribarri J. Dietary Advanced Glycation End Products: Their Role in the Insulin Resistance of Aging. *Cells.* 2023 Jun 21;12(13):1684. doi: 10.3390/cells12131684.
22. Parwani K, Mandal P. Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy. *Arch Physiol Biochem.* 2023 Feb;129(1):95–107. doi: 10.1080/13813455.2020.1797106.
23. Choi E, Bai XC. The Activation Mechanism of the Insulin Receptor: A Structural Perspective. *Annu Rev Biochem.* 2023 Jun 20;92:247–272. doi: 10.1146/annurev-biochem-052521-033250.
24. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133–2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
25. Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.
26. Abaturov OE, Nikulina AO. Metabolically associated fatty liver disease in children. *Dnipro: Lira;* 2021. 724 p. (in Ukrainian).
27. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1;6(1):a009191. doi: 10.1101/cshperspect.a009191.
28. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020 Jul 31;2020:3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
29. Li X, Hu S, Cai Y, et al. Revving the engine: PKB/AKT as a key regulator of cellular glucose metabolism. *Front Physiol.* 2024 Jan 8;14:1320964. doi: 10.3389/fphys.2023.1320964.
30. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Oct;13(10):572–587. doi: 10.1038/nrendo.2017.80.
31. Fu Y, Wang Z, Qin H. Examining the Pathogenesis of MAFLD and the Medicinal Properties of Natural Products from a Metabolic Perspective. *Metabolites.* 2024 Apr 12;14(4):218. doi: 10.3390/metabo14040218.
32. Scoditti E, Sabatini S, Carli F, et al. Hepatic glucose metabolism in the steatotic liver. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 May;21(5):319–334. doi: 10.1038/s41575-023-00888-8.
33. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021 May;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315.

34. Pielok A, Marycz K. Non-Coding RNAs as Potential Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Hepatic Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 11;21(11):4182. doi: 10.3390/ijms21114182.
35. Tello-Flores VA, Beltrán-Anaya FO, Ramírez-Vargas MA, et al. Role of Long Non-Coding RNAs and the Molecular Mechanisms Involved in Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 6;22(14):7256. doi: 10.3390/ijms22147256.
36. Yang W, Lyu Y, Xiang R, et al. Long Noncoding RNAs in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 16;23(24):16054. doi: 10.3390/ijms232416054.
37. Zhao XY, Xiong X, Liu T, et al. Long noncoding RNA licensing of obesity-linked hepatic lipogenesis and NAFLD pathogenesis. *Nat Commun.* 2018 Jul 30;9(1):2986. doi: 10.1038/s41467-018-05383-2.
38. Lin M, Mao ZJ. lncRNA-mRNA competing endogenous RNA network in IR-hepG2 cells ameliorated by APBBR decreasing ROS levels: a systematic analysis. *PeerJ.* 2020 Feb 24;8:e8604. doi: 10.7717/peerj.8604.
39. Liao W, Xu N, Zhang H, et al. Persistent high glucose induced EPB41L4A-AS1 inhibits glucose uptake via GCN5 mediating crotonylation and acetylation of histones and non-histones. *Clin Transl Med.* 2022 Feb;12(2):e699. doi: 10.1002/ctm2.699.
40. Xia Y, Zhang Y, Wang H. Upregulated lncRNA HCG18 in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Regulatory Effect on Insulin Resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Dec 3;14:4747-4756. doi: 10.2147/DMSO.S333431.
41. Li M, Guo Y, Wang XJ, et al. HOTAIR participates in hepatic insulin resistance via regulating SIRT1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Nov;22(22):7883-7890. doi: 10.26355/eurrev_201811_16414.
42. Cao Q, Zhang X, Xie F, et al. Long-noncoding RNA HOXA transcript at the distal tip ameliorates the insulin resistance and hepatic gluconeogenesis in mice with gestational diabetes mellitus via the microRNA-423-5p/wingless-type MMTV integration site family member 7A axis. *Bioengineered.* 2022 May;13(5):13224-13237. doi: 10.1080/21655979.2022.2076982.
43. Chi Y, Gong Z, Xin H, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma by promoting YAP1 and activating the IRS2/AKT pathway. *J Transl Med.* 2020 Mar 13;18(1):126. doi: 10.1186/s12967-020-02225-y.
44. Zhang ZM, Liu ZH, Nie Q, et al. Metformin improves high-fat diet-induced insulin resistance in mice by downregulating the expression of long noncoding RNA NONMMUT031874.2. *Exp Ther Med.* 2022 May;23(5):332. doi: 10.3892/etm.2022.11261.
45. Wang J, Yang W, Chen Z, et al. Long Noncoding RNA lncSHGL Recruits hnRNPA1 to Suppress Hepatic Gluconeogenesis and Lipogenesis. *Diabetes.* 2018 Apr;67(4):581-593. doi: 10.2337/db17-0799.
46. Zou D, Liu L, Zeng Y, et al. lncRNA MEG3 up-regulates SIRT6 by ubiquitinating EZH2 and alleviates nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Death Discov.* 2022 Mar 7;8(1):103. doi: 10.1038/s41420-022-00889-7.
47. Tkach S, Pankiv V, Krushinska Z. Features of type 2 diabetes combined with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease under conditions of chronic stress. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(1):18-24. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1353
48. Alrefai AA, Khader HF, et al. Evaluation of the expression levels of lncRNAs H19 and MEG3 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2023 Jul;50(7):6075-6085. doi: 10.1007/s11033-023-08569-0.
49. Li Z, Zheng D, Zhang T, et al. The roles of nuclear receptors in cholesterol metabolism and reverse cholesterol transport in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun.* 2023 Dec 15;8(1):e0343. doi: 10.1097/HJC9.0000000000000343.
50. Wu HY, Cheng Y, Jin LY, et al. Paternal obesity impairs hepatic gluconeogenesis of offspring by altering Igf2/H19 DNA methylation. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Jun 1;529:111264. doi: 10.1016/j.mce.2021.111264.
51. Chen L, Li C, Peng Z, et al. miR-197 Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Hepatitis B Virus-Infected Patients. *Gut Liver.* 2013 May;7(3):335-42. doi: 10.5009/gnl.2013.7.3.335.
52. Akkaya-Ulum YZ, Akbaba TH, Tavukcuoglu Z, et al. Familial Mediterranean fever-related miR-197-3p targets IL1R1 gene and modulates inflammation in monocytes and synovial fibroblasts. *Sci Rep.* 2021 Jan 12;11(1):685. doi: 10.1038/s41598-020-80097-4.
53. Niknam N, Nikooei S, Ghasemi H, et al. Circulating Levels of HOTAIR- lncRNA Are Associated with Disease Progression and Clinical Parameters in Type 2 Diabetes Patients. *Rep Biochem Mol Biol.* 2023 Oct;12(3):448-457. doi: 10.61186/rbmb.12.3.448.
54. Zhou S, Tang X, Chen HZ. Sirtuins and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Dec 6;9:748. doi: 10.3389/fendo.2018.00748.
55. Perisset S, Potilinski MC, Gallo JE. Role of lnc-RNAs in the Pathogenesis and Development of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 11;24(18):13947. doi: 10.3390/ijms241813947.
56. Geng C, Xue Y, Yang JH et al. SIRT1 Mediates Sestrin1-Induced Improvement in Hepatic Insulin Resistance. *Biomed Environ Sci.* 2022 Jan 20;35(1):79-83. doi: 10.3967/bes2022.011.
57. Zhou L, Wang L, Hu X, et al. PTEN in propofol-induced insulin resistance in mouse primary hepatocytes. *Exp Ther Med.* 2018 Dec;16(6):4831-4835. doi: 10.3892/etm.2018.6815.
58. Shaker OG, Abdelaleem OO, Mahmoud RH, et al. Diagnostic and prognostic role of serum miR-20b, miR-17-3p, HOTAIR, and MALAT1 in diabetic retinopathy. *IUBMB Life.* 2019 Mar;71(3):310-320. doi: 10.1002/iub.1970.
59. Khokhar M, Roy D, Modi A, et al. Perspectives on the role of PTEN in diabetic nephropathy: an update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020 Nov;57(7):470-483. doi: 10.1080/10408363.2020.1746735.
60. Li YZ, Di Cristofano A, Woo M. Metabolic Role of PTEN in Insulin Signaling and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Aug 3;10(8):a036137. doi: 10.1101/cshperspect.a036137.
61. Kaur P, Kotru S, Singh S, et al. Role of miRNAs in the pathogenesis of T2DM, insulin secretion, insulin resistance, and β cell dysfunction: the story so far. *J Physiol Biochem.* 2020 Nov;76(4):485-502. doi: 10.1007/s13105-020-00760-2.
62. Gu L, Ding X, Wang Y, et al. Spexin alleviates insulin resistance and inhibits hepatic gluconeogenesis via the FoxO1/PGC-1 α pathway in high-fat-diet-induced rats and insulin resistant cells. *Int J Biol Sci.* 2019 Nov 1;15(13):2815-2829. doi: 10.7150/ijbs.31781.
63. Wang W, Zhang F, Yan X, et al. Wnt7a regulates high autophagic and inflammatory response of epidermis in high-glucose environment. *Burns.* 2020 Feb;46(1):121-127. doi: 10.1016/j.burns.2019.07.025.
64. Zhang M, Chi X, Qu N, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes hepatic lipogenesis via Akt/SREBP-1c pathway and contributes to the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Apr 30;499(1):66-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.127.
65. Jeong SH, Kim HB, Kim MC, et al. Hippo-mediated suppression of IRS2/AKT signaling prevents hepatic steatosis and liver cancer. *J Clin Invest.* 2018 Mar 1;128(3):1010-1025. doi: 10.1172/JCI95802.
66. Honma M, Sawada S, Ueno Y, et al. Selective insulin resistance with differential expressions of IRS-1 and IRS-2 in human

- NAFLD livers. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Sep;42(9):1544-1555. doi: 10.1038/s41366-018-0062-9.
67. Yuan P, Qi X, Song A, et al. *LncRNA MAYA promotes iron overload and hepatocyte senescence through inhibition of YAP in non-alcoholic fatty liver disease*. *J Cell Mol Med*. 2021 Aug;25(15):7354-7366. doi: 10.1111/jcmm.16764.
68. Biswas S, Thomas AA, Chen S, et al. *Chakrabarti S. MALAT1: An Epigenetic Regulator of Inflammation in Diabetic Retinopathy*. *Sci Rep*. 2018 Apr 25;8(1):6526. doi: 10.1038/s41598-018-24907-w.
69. Klimczak S, Śliwińska A. *Epigenetic regulation of inflammation in insulin resistance*. *Semin Cell Dev Biol*. 2024 Feb 15;154(Pt C):185-192. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.09.004.
70. Naveed A, Fortini E, Li R, et al. *Long non-coding RNAs and nuclear body formation and function*. In: Khalil A, ed. *Molecular Biology of Long Non-Coding RNAs*. Cham, Switzerland: Springer; 2019. 65-84.
71. Yang C, Zhang Y, Yang B. *MIAT, a potent CVD-promoting lncRNA*. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Dec 18;79(1):43. doi: 10.1007/s00018-021-04046-8.
72. Yan C, Li J, Feng S, et al. *Long noncoding RNA Gomafu upregulates Foxo1 expression to promote hepatic insulin resistance by sponging miR-139-5p*. *Cell Death Dis*. 2018 Feb 19;9(3):289. doi: 10.1038/s41419-018-0321-7.
73. Ghafouri-Fard S, Azimi T, Taheri M. *Myocardial Infarction Associated Transcript (MIAT): Review of its impact in the tumorigenesis*. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:111040. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111040.
74. Dooley J, Garcia-Perez JE, Sreenivasan J, et al. *The microRNA-29 Family Dictates the Balance Between Homeostatic and Pathological Glucose Handling in Diabetes and Obesity*. *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):53-61. doi: 10.2337/db15-0770.
75. Macvanin MT, Gluvic Z, Bajic V, et al. *Novel insights regarding the role of noncoding RNAs in diabetes*. *World J Diabetes*. 2023 Jul 15;14(7):958-976. doi: 10.4239/wjd.v14.i7.958.
76. Kurtz CL, Peck BC, Fannin EE, et al. *MicroRNA-29 fine-tunes the expression of key FOXA2-activated lipid metabolism genes and is dysregulated in animal models of insulin resistance and diabetes*. *Diabetes*. 2014 Sep;63(9):3141-8. doi: 10.2337/db13-1015.
77. Qu Y, Xiao H, Xiao W, et al. *Upregulation of MIAT Regulates LOXL2 Expression by Competitively Binding MiR-29c in Clear Cell Renal Cell Carcinoma*. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(3):1075-1087. doi: 10.1159/000491974.
78. Dongiovanni P, Meroni M, Baselli GA, et al. *Insulin resistance promotes Lysyl Oxidase Like 2 induction and fibrosis accumulation in non-alcoholic fatty liver disease*. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jun 7;131(12):1301-1315. doi: 10.1042/CS20170175.
79. Ying W, Tseng A, Chang RC, et al. *miR-150 regulates obesity-associated insulin resistance by controlling B cell functions*. *Sci Rep*. 2016 Feb 1;6:20176. doi: 10.1038/srep20176.
80. Calderari S, Diawara MR, Garaud A, et al. *Biological roles of microRNAs in the control of insulin secretion and action*. *Physiol Genomics*. 2017 Jan 1;49(1):1-10. doi: 10.1152/physiolgenomics.00079.2016.
81. Torisu T, Sato N, Yoshiga D, et al. *The dual function of hepatic SOCS3 in insulin resistance in vivo*. *Genes Cells*. 2007 Feb;12(2):143-54. doi: 10.1111/j.1365-2443.2007.01044.x.
82. Ahvaz S, Amini M, Yari A, et al. *Downregulation of long noncoding RNA B4GALT1-AS1 is associated with breast cancer development*. *Sci Rep*. 2024 Feb 7;14(1):3114. doi: 10.1038/s41598-023-51124-x.
83. Elseweidy MM, Ali AE, Hassanin SM, et al. *Empagliflozin ameliorates liver fibrosis in NASH rat model via targeting hepatic NF-κB/SOX9/OPN signaling and osteocalcin level*. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2024 May;397(5):3449-3459. doi: 10.1007/s00210-023-02826-6.
84. Li J, Gong L, Liu S, et al. *Adipose HuR protects against diet-induced obesity and insulin resistance*. *Nat Commun*. 2019 May 30;10(1):2375. doi: 10.1038/s41467-019-10348-0.
85. Cheng X, Shihabudeen Haider Ali MS, Moran M, et al. *Long non-coding RNA Meg3 deficiency impairs glucose homeostasis and insulin signaling by inducing cellular senescence of hepatic endothelium in obesity*. *Redox Biol*. 2021 Apr;40:101863. doi: 10.1016/j.redox.2021.101863.
86. Chen DL, Shen DY, Han CK, et al. *LncRNA MEG3 aggravates palmitate-induced insulin resistance by regulating miR-185-5p/Egr2 axis in hepatic cells*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jun;23(12):5456-5467. doi: 10.26355/eurrev_201906_18215.
87. Zhu X, Wu YB, Zhou J, et al. *Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jan 8;469(2):319-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.11.048.
88. Abaturov OE, Nikulina AO. *Posttranslational modifications of histones associated with the development of metabolically associated fatty liver disease. Part 1. General provisions*. *Gastroenterology*. 2024;58(3):210-221. doi: 10.22141/2308-2097.58.3.2024.626 (in Ukrainian).
89. Zhu X, Li H, Wu Y, et al. *CREB-upregulated lncRNA MEG3 promotes hepatic gluconeogenesis by regulating miR-302a-3p-CRTC2 axis*. *J Cell Biochem*. 2019 Mar;120(3):4192-4202. doi: 10.1002/jcb.27706.
90. Abaturov A, Nikulina A, Nikulin D. *Single Nucleotide Variants of the PNPLA3 Gene are Important Genetic Modifiers for the Progression of Metabolically Unhealthy Obesity in Children*. *Metabolism — Clinical and Experimental*. 2023;142(Suppl):155450. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155450.

Received 29.11.2024

Revised 28.01.2025

Accepted 03.02.2025

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Valentyna S. Berezhenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valentynaberezhenko@gmail.com; Head of the Department of Pediatric Hepatology and Comorbid Diseases in Children, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

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 work is a fragment of the research of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University "Prediction of the development of childhood diseases associated with civilization" (No. 0120U101324), "Precision approaches to the diagnosis and treatment of somatic and endocrine diseases in children" (No. 0123U105100).

Абатуров О.Є.¹, Березенко В.С.^{2,3}, Нікуліна А.О.¹

¹ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Епігенетичний вплив довгих некодуючих РНК на розвиток інсулінорезистентності при метаболічно асоційованій жировій хворобі печінки (частина 1)

Резюме. Інсулінорезистентність (ІР) метаболічного генезу є патологічним станом, в основі якого лежить зниження метаболічної відповіді інсулін-чутливих клітин на стимуляцію інсуліном. Вона часто супроводжує метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки (МАЗХП) і є патогенетичною основою цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. МАЗХП пов'язана з високим ризиком ЦД 2-го типу, її наявність збільшує ймовірність виникнення ЦД 2-го типу протягом наступних п'яти років життя хворого приблизно в два рази. У розвитку ІР безпосередню участь беруть довгі некодуючі РНК, визначення рівня експресії яких може суттєво підвищити ефективність діагностики й прогнозу захворювання. На сьогодні серед припущень, що пояснюють механізми виникнення ІР, домінують ліпоцентрична та глюкоцентрична гіпотези. В основі ліпоцентричної гіпотези лежить уявлення про те, що ІР є наслідком ліпотоксичної дії надлишкового внутрішньоклітинного вмісту вільних жирних кислот та їхніх похідних (діацилгліцерин, цераміди). Глюкоцентрична гіпотеза постулює, що розвиток ІР зумовлений рецидивуючими проявами гіперглікемії, які супроводжуються утворенням кінцевих продуктів глікування.

Інсулінорезистентна тканина печінки характеризується підвищенням активності глюконеогенезу, виснаженням глікогенового депо та зниженням секреції тригліцеридів. Стеатоз печінки призводить до розвитку ІР, що асоціюється з посиленням активності глюконеогенезу. Селективна ІР печінки є первинною подією в системному порушенні інсулін-асоційованого сигнального шляху, викликаючи в подальшому ІР периферичних тканин. У розвитку печінкової інсулінорезистентності при МАЗХП беруть участь численні некодуючі РНК, як-от H19, MALAT1, MEG3, MIAT, SRA та інші. Довгі некодуючі РНК, рівень експресії яких підвищується в разі інсулінорезистентності печінки: Blncl, EPB41L4A-AS1, H19, HCG18, HOTAIR, HOTTIP, LncARSR, MAYA, MALAT1, MIAT, NONMMUT031874.2. У той же час довгі некодуючі РНК, рівень експресії яких знижується при розвитку інсулінорезистентності печінки, представлені B4GALT1-AS1/LncSHGL, MEG3.

Ключові слова: діти; ожиріння; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; довгі некодуючі РНК; літературний огляд

L. Markin¹, M. Malachynska², O. Korytko¹
¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Perinatal Centre, Lviv, Ukraine

Martial law in Ukraine as a risk factor for gestational disorders

Abstract. *The war in Ukraine brings new challenges to primary care and mental health services all over Europe. Although for most European citizens, the date of the war outburst is February 24, 2022, the war in Ukraine, with all the consequences for the civil population, including pregnant and postpartum women, started in 2014. A study conducted in 2016 demonstrated that 34.8 % of pregnant women displaced internally had post-traumatic stress disorder. Another study showed an increased risk of reactive and personal anxiety, depressive manifestations, autonomic dysfunction, insomnia, and the risk of premature termination of pregnancy among war-affected population. Pregnant women who have been forced to relocate within their own country report increased levels of reactive (by 3.3 times) and personal (by 2.6 times) anxiety compared to pregnant women who were not internally displaced. However, to date, there are no publications on changes in pregnant women and mothers of newborn children during the full-scale war in Ukraine. Stress can be the most toxic influence related to health and disease and may be associated with instrumental deliveries, medical and psychiatric diseases. It is recognized that stress during pregnancy has lifelong detrimental consequences in offspring. The intrauterine period of life may be a time of major susceptibility for developing embryos and fetuses. Future studies should investigate potential associations between maternal stress during pregnancy and development of both psychiatric and medical diseases. Stress should be carefully operationalized and include the protective role of resilience. In light of relevant evidence, it is recommended for pregnant women to be asked how stressed they are feeling at every antenatal appointment, as well as about their coping strategies. Assessing the levels of stress in pregnant women may contribute to the implementation of tailored interventions aimed at reducing it. Further needs to be done on this topic to help pregnant women and improve the health of the following generation.*

Keywords: *pregnancy; psychological stress; physiological stress; embryonic and fetal development; diseases; cortisol; martial law*

United Nations Population Fund estimated that about 265,000 Ukrainian women were pregnant when the war broke out in February 2022. Eighty thousand women were expected to give birth in the subsequent 3 months in Ukraine or abroad. The current migratory situation in Ukraine varies [1]. The number of women fleeing the country, returning to Ukraine, and remaining in Ukraine even though the ongoing hostilities is difficult to estimate. However, it can be concluded that many Ukrainian women have experienced and will experience stress and/or possible adverse consequences (or trauma) related to the war and forced migration [2].

Even in non-war conditions, the perinatal period (from pregnancy to the first year after the baby is born) is a vulnerable time *per se*. It is estimated that 1 in 5 women will develop a perinatal mental disorder, which implies that the onset and recurrence of mental health disorders during this period is very high [3]. The consequences of war and migration can be particularly damaging for mothers and babies. Studies have shown that the trauma of war or moving to a new area can have long-term negative effects on mental health, leading to an increased risk of depression and post-traumatic stress disorder (PTSD) [4, 5].

It is also important to note that experiencing war can increase the chances of having a difficult pregnancy and delivery, as well as negative experiences related to childbirth [6]. Along the same lines, exposure to armed conflict can lead to premature birth and babies with low birth weight [7]. However, the likelihood of premature births, stillbirths, and miscarriages increases when there is direct exposure to conflict. For instance, the negative effects often stem from being exposed to a toxic environment with pollutants, radiation, exhaust fumes, or even water or food that has been contaminated in a war zone [8].

Additionally, emerging research has found that women who fled from the Ukraine war experience significant changes in their status, including a loss of a previous lifestyle, daily contact with friends and relatives, financial losses, changes in perinatal health care associated with limited access to health care, and difficulties in finding a health professional (doctor or midwife) that meets all the medical needs [9, 10]. Additionally, these women report having limited social support (lack of friends, relatives) and live in isolation as a result of being an immigrant (external refugee); research has found that lack of social support (perceived or actual) is a significant risk factor for developing several mental illnesses during the perinatal period [11]. Another risk factor for mental health is the individual adaptation to a new life in the host country.

The war in Ukraine brings new challenges to primary care and mental health services all over Europe [12]. Although for most European citizens, the date of the war outbreak is 24 February 2022, the war in Ukraine, with all the consequences for the civil population, including pregnant and postpartum women, started in 2014. A study conducted in 2016 [13] demonstrated PTSD frequency in 34.8 % of pregnant women displaced internally. Another study showed an increased risk of reactive and personal anxiety, depressive manifestations, autonomic dysfunction, insomnia [14], and the risk of premature termination of pregnancy among war-affected population [15].

Pregnant women who have been forced to relocate within their own country display a high amount of both reactive and personal anxiety. In pregnant women who were internally displaced, reactive anxiety was 3.3 times higher, and personal anxiety was 2.6 times higher than in pregnant women who were not internally displaced [16]. However, to date, there are no publications on changes in pregnant women and mothers of newborn children during the full-scale war in Ukraine.

Stress can be the most toxic influence related to health and disease [17] and may be associated with instrumental deliveries, medical diseases and psychiatric diseases [18]. It is recognized that maternal stress during pregnancy has lifelong detrimental consequences in offspring. The intra-uterine period of life may be a time of major susceptibility for developing embryos and fetuses [19].

Stress increases the transfer of maternal cortisol through the placenta to the developing fetus, which can cause long-lasting modifications in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis after birth [20]. The HPA is responsible for the stress response in humans through the increase of cortisol levels. The hypothalamus releases corticotrophin-releasing hormone (CRH) as part of the biological stress response.

CRH promotes the production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the pituitary, which prompts cortisol to leave the adrenal glands. During pregnancy, cortisol can partially cross the placenta from the mother to the fetus [21].

Maternal stress during pregnancy can program the function of the HPA axis in the offspring. Fetal programming is a process by which the environment shapes the development of the HPA axis, and consequently the fetus' brain and peripheral organs. Fetal programming is associated with a variety of diseases later in life in response to the exposure to high levels of cortisol [22]. Further mediators are associated with the transfer of maternal stress to the fetus.

Previous studies have reported associations between maternal stress diseases in offspring [23]. Nevertheless, some studies have failed to find any conclusive association between maternal stress and negative outcomes in infants [24]. These inconsistencies between studies may be related to divergences in how to conceptualize and measure stress throughout pregnancy or how to measure disease outcomes across studies. The theoretical framework of stress emphasizes the associations between the person and the environment, including psychological stress, the cognitive appraisal the person performs, and the HPA axis [25]. Based on this foundational theory, the operational definition of maternal stress during pregnancy was introduced as a concept comprised of specific stressors (stressful and catastrophic events occurring during pregnancy), appraisals (evaluation of those stressors), and stress responses [26].

Although there is a strong association between maternal stress and low birthweight and prematurity, the proportion of prenatal stress responsible for infants' later psychiatric and medical diseases remains unknown [27]. Additionally, there is still conflicting evidence regarding the existence of a critical window of time on the link between maternal stress and detrimental child outcomes [28]. The exact time when maternal stress impacts the developing fetus remains a challenge. The most sensitive period in pregnancy for the influx of maternal stress is inconclusive.

Maternal stress during pregnancy is associated with the presence of autism, obesity and infant colic in the offspring. The effect of maternal stress during pregnancy is significant. Maternal stress during pregnancy seems to have a higher effect on psychiatric than medical diseases. The overall risk of a psychiatric disease in individuals exposed to maternal stress during pregnancy was close to one and a half times higher than that for those fetuses not exposed to maternal stress during pregnancy [29].

Maternal stress can modify the function of the HPA axis in the offspring and is associated with impulsivity, increased attention deficit, conduct disorder, and aggression which might increase the ability to fight intruders and predators [30].

Stress can disturb brain pathways and neural circuits [31]. Certain dysfunctions in the HPA axis, responsible for the release of cortisol when the pregnant woman is exposed to high levels of stress, may cause hormonal imbalances and alter the release of neurotransmitters [32]. The HPA axis may play a key role in the development of psychiatric diseases through the changes high cortisol levels can cause on neurotransmitters related to mental health, such as dopamine, serotonin, and noradrenaline.

Future studies should investigate potential associations between maternal stress during pregnancy and development of both psychiatric and medical diseases. Stress should be carefully operationalized and include the protective role of resilience [26, 33].

In light of relevant evidence, it is recommended pregnant women to be asked for how stressed they are feeling at every antenatal appointment, as well as their coping strategies [34]. Assessing the levels of stress pregnant women have may contribute to the implementation of tailored interventions aimed at reducing those levels of stress. Further needs to be done on this topic to help pregnant women and improve the health of the following generation.

References

- Rodríguez-Muñoz MF, Chrzan-Dętkoś M, Uka A, García-López HS, Krupelnyska L, et al. The impact of the war in Ukraine on the perinatal period: Perinatal mental health for refugee women (pmh-rw) protocol. *Front Psychol*. 2023 Mar 13;14:1152478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1152478.
- Kurapov A, Danyliuk I, Loboda A, Kalaitzaki A, Kowatsch T, Klimash T, Predko V. Six months into the war: a first-wave study of stress, anxiety, and depression among in Ukraine. *Front Psychiatry*. 2023 May 10;14:1190465. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1190465.
- Legazpi PCC, Rodríguez-Muñoz MF, Olivares-Crespo ME, Izquierdo-Méndez N. Review of suicidal ideation during pregnancy: risk factors, prevalence, assessment instruments and consequences. *Psicol Reflex Crit*. 2022 May 24;35(1):13. doi: 10.1186/s41155-022-00220-4.
- Palace M, Zamazij O, Terbeck S, Boksztanin A, Berezowski T, Gurbisz D, Szejka L. Mapping the factors behind ongoing war stress in Ukraine-based young civilian adults. *Appl Psychol Health Well Being*. 2024 Aug;16(3):868-885. doi: 10.1111/aphw.12493.
- Shalimova A, Stoenoiu MS, Cubała WJ, Burnier M, Persu A, Narkiewicz K. The impact of war on the development and progression of arterial hypertension and cardiovascular disease: protocol of a prospective study among Ukrainian female refugees. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jan 11;10:1324367. doi: 10.3389/fcvm.2023.1324367.
- Buchcik J, Kovach V, Adedeji A. Mental health outcomes and quality of life of Ukrainian refugees in Germany. *Health Qual Life Outcomes*. 2023 Mar 9;21(1):23. doi: 10.1186/s12955-023-02101-5.
- Predoiu R, Piotrowski A, Makarowski R, Sygit-Kowalkowska E, Boe O, et al. Stress, resilience and sense of self-efficacy among Ukrainian, Polish, Romanian, and Slovak women during the Russian invasion of Ukraine. *Psychiatr Pol*. 2024 Oct 31;58(5):863-880. doi: 10.12740/PP/188199.
- Serbeniuk A, Kaminskiy V, Kumpanenko Y, Vash-Margita A, Malysheva I. The impact of the war in Ukraine on the reproductive health of female military personnel. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Nov;163(2):409-415. doi: 10.1002/ijgo.14990.
- Zasiekina L, Martyniuk A. War-related continuous traumatic stress as a potential mediator of associations between moral distress and professional quality of life in nurses: a cross-sectional study in Ukraine. *BMC Nurs*. 2025 Jan 6;24(1):16. doi: 10.1186/s12912-024-02668-4.
- Chrzan-Dętkoś M, Murawska NE. "We are in this together" — Polish midwives' reflections on perinatal care for Ukrainian women after the outbreak of war. *Health Psychol Rep*. 2023 Apr 17;11(3):177-187. doi: 10.5114/hpr/161996.
- Marcos-Nájera R, Rodríguez-Muñoz MF, Soto Balbuena C, Olivares Crespo ME, Izquierdo Méndez N, Le HN, Escudero Gomis A. *The Prevalence and Risk Factors for Antenatal Depression Among Pregnant Immigrant and Native Women in Spain*. *J Transcult Nurs*. 2020 Nov;31(6):564-575. doi: 10.1177/1043659619891234.
- Dale E, Novak J, Dmytriev D, Demeshko O, Habicht J. Resilience of Primary Health Care in Ukraine: Challenges of the Pandemic and War. *Health Syst Reform*. 2024 Dec 31;10(1):2352885. doi: 10.1080/23288604.2024.2352885.
- Shkodina AD, Chopra H, Singh I, Ahmad S, Boiko DI. Healthcare system amidst the war in Ukraine. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jul 31;80:104271. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104271.
- Mamas MA, Martin GP, Grygier M, Wadhera RK, Mallen C, et al. Indirect impact of the war in Ukraine on primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in Poland. *Pol Arch Intern Med*. 2024 Jun 27;134(6):16737. doi: 10.20452/pamw.16737.
- Epstein A, Lim R, Johannigman J, Fox CJ, Inaba K, et al. Putting Medical Boots on the Ground: Lessons from the War in Ukraine and Applications for Future Conflict with Near-Peer Adversaries. *J Am Coll Surg*. 2023 Aug 1;237(2):364-373. doi: 10.1097/XCS.0000000000000707.
- Barten DG, Tin D, Granholm F, Rusnak D, van Osch F, Ciotton G. Attacks on Ukrainian healthcare facilities during the first year of the full-scale Russian invasion of Ukraine. *Confl Health*. 2023 Dec 8;17(1):57. doi: 10.1186/s13031-023-00557-2.
- Montero-López E, Santos-Ruiz A, García-Ríos MC, Rodríguez-Blázquez M, Rogers HL, Peralta-Ramírez MI. The relationship between the menstrual cycle and cortisol secretion: Daily and stress-invoked cortisol patterns. *Int J Psychophysiol*. 2018 Sep;131:67-72. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2018.03.021.
- Breedth J, Comasco E, Hellgren C, Papadopoulos FC, Skalkidou A, Poromaa IS. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness, startle response, and sensorimotor gating in late pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Aug;106:1-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.008.
- Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55-64. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7.
- Brunton PJ, Russell JA, Douglas AJ. Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. *J Neuroendocrinol*. 2008 Jun;20(6):764-76. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01735.x.
- Rinne GR, Hartstein J, Guardino CM, Dunkel Schetter C. Stress before conception and during pregnancy and maternal cortisol during pregnancy: A scoping review. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Jul;153:106115. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106115.
- Caparros-Gonzalez RA, Lynn F, Alderdice F, Peralta-Ramírez MI. Cortisol levels versus self-report stress measures during pregnancy as predictors of adverse infant outcomes: a systematic review. *Stress*. 2022 Jan;25(1):189-212. doi: 10.1080/10253890.2022.2059348.
- McGuinn LA, Tamayo-Ortiz M, Rosa MJ, Harari H, Osorio-Valencia E, et al. The influence of maternal anxiety and cortisol during pregnancy on childhood anxiety symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 May;139:105704. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105704.
- Carbone JT, Hicks LM, Brown S, Saini EK, Dayton CJ. Adverse Childhood Experiences: Associations with a Blunted Cortisol Stress Response During Pregnancy. *Matern Child Health J*. 2023 Aug;27(8):1293-1300. doi: 10.1007/s10995-023-03651-2.
- Sánchez-Rubio M, Abarzúa-Catalán L, Del Valle A, Méndez-Ruette M, Salazar N, et al. Maternal stress during pregnancy alters circulating small extracellular vesicles and enhances their targeting to

the placenta and fetus. *Biol Res.* 2024 Sep 28;57(1):70. doi: 10.1186/s40659-024-00548-4.

26. Bush NR, Savitz J, Coccia M, Jones-Mason K, Adler N, et al. Maternal Stress During Pregnancy Predicts Infant Infectious and Non-infectious Illness. *J Pediatr.* 2021 Jan;228:117-125.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.041.

27. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Oct;117:26-64. doi: 10.1016/j.neubio-rev.2017.07.003.

28. Pascal R, Casas I, Genero M, Nakaki A, Youssef L, et al. Maternal Stress, Anxiety, Well-Being, and Sleep Quality in Pregnant Women throughout Gestation. *J Clin Med.* 2023 Nov 26;12(23):7333. doi: 10.3390/jcm12237333.

29. Berthelon M, Kruger D, Sanchez R. Maternal stress during pregnancy and early childhood development. *Econ Hum Biol.* 2021 Dec;43:101047. doi: 10.1016/j.ehb.2021.101047.

30. Coussons-Read ME. Effects of prenatal stress on pregnancy and human development: mechanisms and pathways. *Obstet Med.* 2013 Jun;6(2):52-57. doi: 10.1177/1753495X12473751.

31. Polanska K, Krol A, Merecz-Kot D, Jurewicz J, Makowiec-Dabrowska T, et al. Maternal stress during pregnancy and neurodevelopmental outcomes of children during the first 2 years of life. *J Paediatr Child Health.* 2017 Mar;53(3):263-270. doi: 10.1111/jpc.13422.

32. Pankiv V, Yuzvenko T, Mykhalchysyn G. Relationships between diabetes distress and biomarkers in people with type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2025;20(8):639-642. doi: 10.22141/2224-0721.20.8.2024.1472.

33. Clayborne ZM, Zou R, Gilman SE, Khandaker GM, Fell DB, Colman I, El Marroun H. Associations between prenatal maternal stress, maternal inflammation during pregnancy, and children's internalizing and externalizing symptoms throughout childhood. *Brain Behav Immun.* 2023 Nov;114:165-172. doi: 10.1016/j.bbi.2023.08.017.

34. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine.* 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008.

Received 08.01.2025

Revised 06.03.2025

Accepted 10.03.2025 ■

Information about authors

Leonid Markin, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0237-7808>

Mariya Malachynska, PhD, Associate Professor, Director, Lviv Regional Perinatal Centre, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-9812-9802>

Olexandr Korytko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: Oles.korytko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>

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

Маркін Л.¹, Малачинська М.², Коритко О.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Львівський обласний перинатальний центр, м. Львів, Україна

Воєнний стан в Україні як фактор ризику гестаційних розладів

Резюме. Воєнний стан і війна в Україні приносять нові виклики первинній медичній допомозі та службам психічного здоров'я по всій Європі. Хоча для більшості громадян Європи датою початку війни є 24 лютого 2022 року, війна в Україні з усіма наслідками для цивільного населення, включно з вагітними та породіллями, почалася у 2014 році. Дослідження, проведене у 2016 році, продемонструвало, що 34,8 % внутрішньо переміщених вагітних жінок мають посттравматичний стресовий розлад. В іншій роботі показано підвищений ризик реактивної та особистісної тривожності, депресивних проявів, вегетативної дисфункції, безсоння і ризик передчасного переривання вагітності серед постраждалого від війни населення. Вагітні жінки, які були змушені переїхати в межах країни, демонструють вищу реактивну (у 3,3 раза) й особистісну (у 2,6 раза) тривожність, ніж вагітні, яких не було внутрішньо переміщено. Проте на сьогодні немає публікацій про зміни в стані вагітних жінок і матерів новонароджених дітей під час повномасштабної війни

в Україні. Стрес може бути найбільш токсичним фактором, що має вплив на здоров'я, і асоціюватися з інструментальними пологами, медичними та психіатричними захворюваннями. Визнано, що стрес під час вагітності має згубні наслідки для нащадків протягом усього життя. В огляді літератури наведено результати досліджень, в яких вивчаються потенційні зв'язки між стресом під час вагітності та розвитком різних захворювань. З огляду на відповідні докази рекомендується опитувати вагітних жінок про те, наскільки вони відчувають стрес, на кожному допологовому прийомі, а також про стратегії його подолання. Оцінка рівня стресу може сприяти впровадженню індивідуальних втручань, спрямованих на його зниження. Необхідно продовжити роботу над цією темою, щоб допомогти вагітним жінкам і поліпшити здоров'я наступного покоління.
Ключові слова: вагітність; психологічний стрес; фізіологічний стрес; ембріональний та внутрішньоутробний розвиток; захворювання; кортизол; воєнний стан

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSIMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

Ліцензія МОЗ України: серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

ДРУГЕ
ВИДАННЯ

ДРУГЕ ВИДАННЯ, ДОПОВНЕНЕ
ТА ПЕРЕРОБЛЕНЕ. **ВЖЕ У ПРОДАЖУ!**

AKSIMED.UA



(044) 390-0055