



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 21, № 3, 2025

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 21, № 3, 2025

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

3



*“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, № 3, 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, № 3, 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 24.04.2025 р., протокол № 9*

*Ресстрація: 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. 13,02

Тираж 3000 прим. Зам. 2025-iej-147.

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, № 3, 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" (24.04.2025, Protocol № 9)*

*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 13,02

Circulation 3000. Order 2025-iej-147.

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. Standl 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
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Паньків В.І., Сергієнко О.О.</i> Особливості короточасної варіабельності серцевого ритму у внутрішньо перемішених осіб, хворих на цукровий діабет 2-го типу	8	<i>V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, V.I. Pankiv, A.A. Serhiyenko</i> Features of short-term heart rate variability in internally displaced people with type 2 diabetes mellitus	8
<i>Федоров С.В., Геращенко С.Б., Козлова І.В., Белінський М.В., Геращенко А.С., Ройко Г.Д., Вагиль С.А.</i> Кардіопротекторні ефекти інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу в пацієнтів із раком молочної залози та супутнім цукровим діабетом, які отримують хіміотерапію	18	<i>S.V. Fedorov, S.B. Herashchenko, I.V. Kozlova, M.V. Bielinskyi, A.S. Herashchenko, H.D. Roiko, S.A. Vahyl</i> Cardioprotective effects of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors in patients with breast cancer and concomitant type 2 diabetes mellitus undergoing chemotherapy	18
<i>Шаєнко З.О., Мороховець Г.Ю.</i> Діагностичне та прогностичне значення запальних індексів у пацієнтів із предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу	24	<i>Z.O. Shaienko, H.Yu. Morokhovets</i> Diagnostic and prognostic value of inflammatory indices in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus	24
<i>Бойко В.В., Кричак В.В., Сочнева А.Л., Ткаченко В.В.</i> Ендоскопічне лікування доброякісних рубцевих стенозів трахеї	30	<i>V.V. Boyko, V.V. Krytsak, A.L. Sochnieva, V.V. Tkachenko</i> Endoscopic treatment of benign cicatricial tracheal stenoses	30
<i>Дідушко О.М., Костицька І.О., Чернявська І.В., Артеменко Н.Р., Романів Т.В.</i> Ефективність застосування фітотерапії та мінералів при лікуванні дисфункцій щитоподібної залози	38	<i>O.M. Didushko, I.O. Kostitska, I.V. Cherniavska, N.R. Artemenko, T.V. Romaniv</i> Herbal and mineral composition for the management of thyroid dysfunction	38
<i>Бакалюк Т.Г., Макаrchuk Н.Р., Стельмах Г.О., Паньків В.І., Павлович Л.Б., Білоус О.Д., Камишна І.І.</i> Дані ROC-аналізу та предиктори ефективності реабілітації у хворих на цукровий діабет 2-го типу	43	<i>T.H. Bakaliuk, N.R. Makarchuk, H.O. Stelmakh, V.I. Pankiv, L.B. Pavlovych, O.D. Bilous, I.I. Kamyshna</i> ROC analysis data and predictors of rehabilitation effectiveness in patients with type 2 diabetes mellitus	43
<i>Фоміна І.М., Гавриш Т.В., Маліков К.С., Іванова Ю.В., В'юн Т.І., В'юн С.В., М'ясоєдов К.В., Битяк С.Ю., Радзішевська Є.Б.</i> Використання термопластично екструдованих зернових продуктів у харчовій підтримці хворих на хронічний панкреатит із порушеннями метаболізму	50	<i>I.M. Fomina, T.V. Gavrish, K.S. Malikov, Yu.V. Ivanova, T.I. Viun, S.V. Viun, K.V. Miasoiedov, S.Yu. Bytiak, Ye.B. Radzishevsk</i> Use of thermoplastically extruded cereal products in nutrition support of patients with chronic pancreatitis and metabolic disorders	50

*Літовченко Т.А., Гончарова О.А., Войтюк А.О.,
Завальна О.П., Флоріян В.А., Сухоносова О.Ю.*
Вплив статевих гормонів на перебіг
епілепсії в молодих чоловіків 59

Господарська Х.О., Господарський І.Я.
Рецидивуючий фурункульоз у пацієнтів
з цукровим діабетом 1-го типу:
імунопатологія та можливості
медикаментозної корекції 65

Лисий М.П.
Активність аргіназо-NO-синтазної системи
та зміни в системі NO в сироватці
периферичної крові у вагітних
із затримкою росту плода 71

*Семенюк Л.М., Паньків В.І.,
Козачук Є.С., Крижановська О.І.*
Визначення зв'язку між особливостями
гормонального тла й ознаками
жіночої сексуальної дисфункції у жінок
з ендометріозом та без нього
у прогнозі успішності гестації 77

*T.A. Litovchenko, O.A. Goncharova, A.O. Voitiuk,
O.P. Zavalna, V.A. Florikyan, O.Yu. Sukhonosova*
Sex hormones influence
on epilepsy in young men 59

Kh.O. Hospodarska, I.Ya. Hospodarskyy
Recurrent furunculosis in patients
with type 1 diabetes mellitus:
immunopathology and possibilities
of drug correction 65

M.P. Lysyy
Activity of the arginase-NO synthase system
and changes in the NO system
in peripheral blood serum of pregnant women
with fetal growth restriction 71

*L.M. Semeniuk, V.I. Pankiv,
Ye.S. Kozachuk, O.I. Kryzhanovska*
Determining the relationship between
hormonal background characteristics
and signs of female sexual dysfunction
in women with and without endometriosis
in the prediction of gestational success 77

Огляд

Бобок Н.М.
Терапевтичні стратегії, наслідки
та перспективи застосування агоністів
рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 85

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Епігенетичний вплив довгих некодуючих РНК
на розвиток інсулінорезистентності
при метаболічно асоційованій жировій
хворобі печінки (частина 2) 93

Review

N.M. Bobok
Therapeutic strategies, consequences
and prospects of glucagon-like
peptide-1 agonists 85

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Epigenetic influence of long non-coding RNAs
on the development of insulin resistance
in metabolically associated fatty liver disease
(part 2) 93

Клінічний випадок

*Болгарська С.В., Лютянська Н.,
Проценко М., Ліщишина Ю.*
Гіпонатріємія внаслідок надниркової
недостатності та синдрому неадекватної
секреції антидіуретичного гормону:
клінічні випадки 103

*Сафонова О.В., Маркевич Ю.О., Урбанович А.М.,
Маркевич М.-Ю.Ю., Сафонов А.С.*
Рецидив синдрому Сіппла 107

Clinical Case

*S.V. Bolgarska, N. Liutianska,
M. Protsenko, Yu. Lishchyshyna*
Hyponatremia due to adrenal insufficiency
and the syndrome of inappropriate
antidiuretic hormone secretion:
clinical cases 103

*O.V. Safonova, Yu.O. Markevych, A.M. Urbanovych,
M.-Yu.Yu. Markevych, A.S. Safonov*
Recurrence of Sipple syndrome 107

Шановні читачі!



Менеджмент цукрового діабету удосконалився після того, як було запропоновано рекомендувати цільовий «час у діапазоні» 3,7–9,9 ммоль/л (для рівнів глюкози, отриманих за допомогою постійного моніторингу глюкози (CGM)). У консенсусній заяві, опублікованій у 2019 році, рекомендовано намагатися досягти більше ніж 70 % часу в зазначеному діапазоні для більшості людей із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) з модифікаціями для певних підгруп. Верхня межа в 9,9 ммоль/л перевищує типовий поріг у 7,7 ммоль/л після прийому їжі для більшості людей, які не хворіють на ЦД, але була обрана з практичних міркувань і для мінімізації ризику гіпоглікемії.

Проте новіші пристрої для введення інсуліну та сучасні препарати інсуліну дозволили людям з ЦД1 досягти абсолютно нормальних рівнів глюкози — тобто 3,7–7,7 ммоль/л — протягом більш тривалого періоду

без надмірного ризику гіпоглікемії. Тож чи повинен цей «час у нормальному діапазоні» стати новою терапевтичною мішенню?

У березні 2025 року ендокринологи обговорювали це питання на конференції Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD). Справді, можна досягнути часу у нормальному діапазоні за допомогою сучасної технології автоматизованої системи доставки інсуліну. В одному дослідженні, опублікованому в Diabetes Care, за участю реальних користувачів (13 461 особа із ЦД1) гібридної замкнутої системи AID Minimed 780G після оптимізації налаштувань час перебування в діапазоні 7,7–9,9 ммоль/л суттєво не змінився (приблизно на 25 % в обидва проміжки). Кількість часу, проведеного в умовах гіпоглікемії, не збільшилася при використанні системи 780G, навіть дещо знизившись з 0,6 до 0,4 %.

До того ж встановлена кореляція між часом у діапазоні і зниженням частоти ускладнень, пов'язаних з ЦД. Одним із прикладів є дослідження людей з ЦД1, у яких кожне 5% зниження часу в діапазоні асоціювалося зі збільшенням на 28 % шансів виникнення діабетичної ретинопатії. А в перехресному дослідженні 808 дорослих із ЦД1 кожні 10 % збільшення часу в діапазоні асоціювалися зі зниженням частоти діабетичної ретинопатії, нефропатії, периферичної нейропатії та інсульту. У проспективному дослідженні за участю 6061 людини з ЦД2 нижчий час у діапазоні був пов'язаний зі значно вищим рівнем смертності від усіх причин.

За останнє десятиліття відбулася значна еволюція медикаментів, включно з агоністами глюкагоноподібного пептиду 1 та інгібіторами натрій-глюкозного ко-транспортера 2, які допомагають нормалізувати рівень глюкози, разом зі сплеском виробництва комерційно доступних систем допомоги. Дослідження 2024 року щодо використання CGM у 3840 осіб із ЦД2, які не приймали інсулін, показало 17% збільшення часу в діапазоні протягом одного року, що призвело до того, що стандарти медичної допомоги Американської діабетичної асоціації 2025 року рекомендують розглянути CGM для цієї популяції.

З іншого боку, на конференції зверталася увага, що час у діапазоні хоча і повинен мотивувати пацієнтів, але не бути основною метою лікування, зважаючи на доступність його досягнення. Відомо, що у знаковому дослідженні контролю діабету та ускладнень (DCCT) у пацієнтів із ЦД1 ризик ретинопатії та інших мікросудинних ускладнень знизився, оскільки рівні HbA1c знижувалися в середньому з 9 до 7 % за допомогою інтенсивної інсулінотерапії порівняно з учасниками, які отримували стандартне лікування. Але при рівнях HbA1c нижче за 7 % переваги ставали менш вираженими, а ризик гіпоглікемії зростав.

Що стосується якості життя, 80 % людей з ЦД відчують себе «обмеженими» своїм станом, виходячи з нещодавно опублікованої «Шкали обмежень діабету».

Вона складається з шести пунктів, які оцінюють час, витрачений на думки про діабет: більше, ніж хотілося б; бажання перекусити, щоб уникнути низького рівня цукру в крові; відчуття обмеження щодо фізичних вправ і обмеження в їжі, щодо «вільності жити своїм життям так, як я хочу».

Безумовно, необхідні додаткові дослідження різних підгруп людей з ЦД, а також розробка нових стандартів CGM, консенсус щодо офіційної назви мети діапазону 3,7–7,7 ммоль/л. У будь-якому разі необхідно досягати фізіологічного діапазону рівня глюкози без підвищення ризику гіпоглікемії.

Вітання читачам із середньовічного міста Бамберг на півночі Баварії! Його ще називають німецькою Венецією, адже тут можна пропливти на гондолі старовинними каналами. Бамберг зумів зберегти зовнішність Середньовіччя, адже йому дивом вдалося вціліти під час Другої світової війни. У ньому гармонійно поєднуються готика та бароко, сучасність та традиції, релігійні споруди та освітні заклади. Досі місто овіяне легендами, казками і навіть містикою. Вони надають йому особливого шарму. Малювничі краєвиди, автентичний характер і якась найвища сила, яка віддано оберігає місто, створюють у Бамбергу особливу атмосферу.

Стара ратуша вражає з першого погляду калейдоскопом стилів (фахверк, бароко, готика). Будівництво ратуші свого часу стало каменем спотикання між городянами та єпископом. Мудрі жителі на аргумент правителя «тільки не на моїй землі» знайшли унікальне рішення. Вони спорудили штучний острів на річці і вже на ньому звели бажаний об'єкт. Ратуша стоїть на воді як компроміс, і від цього лише привабливіша.

З побажанням вам і вашим рідним оптимізму й виправданих надій на краще, щоб усе омріяне стало реальністю, а будь-яка справа завершилася успіхом,

**головний редактор професор
Володимир Іванович Паньків ■**

УДК 616.12-008.31

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.3.2025.1534>

Сергієнко В.О.¹, Сегін В.Б.¹, Паньків В.І.², Сергієнко О.О.¹
¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

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

Особливості короткочасної варіабельності серцевого ритму у внутрішньо переміщених осіб, хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Внутрішньо переміщені особи (ВПО) часто стикаються з багатьма як фізичними, так і психологічними проблемами. Тривога і депресія, що притаманні ВПО, прогнозують повільне одужання і збільшують ризик посттравматичного стресового розладу і смертності. Дисфункція вегетативної нервової системи часто поєднується з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, кардіальною автономною нейропатією (КАН). **Мета:** провести аналіз особливостей короткочасної варіабельності серцевого ритму (ВСР) у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено три групи, з них 16 практично здорових осіб (1-ша, контроль), пацієнти з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН (м. Львів і область, 2-га, $n = 16$) і ВПО, хворі на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН (3-тя, $n = 16$). У пацієнтів не виявлено клінічних симптомів КАН, а вік, стать, тривалість ЦД 2-го типу, ІМТ, глікований HbA1c значуще не відрізнялись ($p > 0,05$). Субклінічну КАН діагностували згідно з результатами тестів кардіоваскулярних рефлексів і опитувальника «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (COMPASS 31). Досліджували й аналізували результати короткочасної ВСР тривалістю 5 хв. **Результати.** У пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН спостерігається статистично значуще підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Одночасно виявлено вірогідне зниження значень середньої тривалості інтервалів R-R (mRR); відсотка послідовних NN-інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%); рівнів високочастотного компонента кардіоритму (HF) і нормованої одиниці спектра високочастотного компонента (HF_{norm}). У ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН порівняно із 2-ю групою спостерігається подальше значуще збільшення ЧСС: $86,19 \pm 82,3$ [69,0; 121,0] уд/хв; зниження mRR: $709,56 \pm 93,45$ [496,0; 871,0] мс; квадратного кореня із середніх квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів NN (RMSSD): $17,56 \pm 9,06$ [5,0; 41,0] мс; pNN50%: $2,56 \pm 4,66$ [0; 17] %; низькочастотного компонента кардіоритму (LF): $626,56 \pm 428,50$ [156,0; 1358,0] мс²; HF: $143,81 \pm 111,68$ [10,0; 363,0] мс²; відсотка HF у загальному спектрі ВСР (HF%) : $10,44 \pm 8,15$ [2,0; 26,0], а також зростання нормованої одиниці спектра низькочастотного компонента (LF_{norm}): $79,81 \pm 14,25$ [54,0; 96,0] норм.од.; відсотка дуже низькочастотного компонента кардіоритму (VLF): $47,5 \pm 18,69$ [12,0; 86,0] %. **Висновки.** У ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН зафіксовано зниження загальної потужності ВСР, а також помітне домінування симпатичного компонента. Це свідчить про активізацію адаптаційних реакцій організму у відповідь на стресові ситуації. Використання короткочасного аналізу ВСР може бути як економічно вигідним, так і науково обґрунтованим підходом для ранньої діагностики КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Отримані дані можуть стати основою для створення ефективних стратегій профілактики, а також нових методів своєчасної діагностики та терапії ВПО, хворих на ЦД 2-го типу.

Ключові слова: внутрішньо переміщені особи; цукровий діабет 2-го типу; кардіальна автономна нейропатія; короткочасна варіабельність серцевого ритму

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

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

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, кафедра ендокринології, проректор з наукової роботи, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: serhiyenko@gmail.com; тел.: +380 (98) 746-33-15

For correspondence: Victoria A. Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15

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

Вступ

Останні статистичні дані про внутрішньо перемішених осіб (ВПО) на глобальному рівні свідчать про тісний зв'язок цього явища із тривалими збройними конфліктами. Зокрема, значний відсоток ВПО у світі припадає на регіони, які перебувають у стані війни. Зокрема, повідомляється, що більшість ВПО у світі походить із країн, охоплених війною [1, 2]. У науковій літературі надто часто ігнорується те, що ВПО, які стикаються з багатьма як фізичними, так і психологічними проблемами, часто використовують як «зброю війни» [3, 4]. Відомо, що понад 20 % вимушено перемішених українців страждають на серцево-судинні захворювання (ССЗ), а кожен двадцятий — на цукровий діабет (ЦД) [5]. Крім того, разом із додатковим стресовим фактором, викликаним пандемією COVID-19, російське вторгнення в Україну призвело до сплеску розладів психічного здоров'я, включаючи порушення сну, тривогу, депресію та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [6].

Добре задокументовано, що тривога і депресія прогнозують повільне одужання і збільшують ризик смертності від ССЗ [7, 8]. Можливим поясненням цього може бути хронічне порушення функціональної цілісності серця внаслідок тривалої дисрегуляції вегетативної нервової системи (ВНС) [8, 9].

Дисфункція ВНС поєднується з численними патофізіологічними станами і захворюваннями, зокрема артеріальною гіпертензією, метаболічним синдромом, порушенням толерантності до глюкози/ЦД 2-го типу, розвитком кардіальної автономної нейропатії (КАН) [10, 11].

КАН визначається як порушення серцево-судинного вегетативного контролю в осіб з ЦД після виключення інших причин [12]. Вважається, що КАН пов'язана з виникненням діабету, але вегетативна дисфункція поширена вже в предіабетичному стані та прогресує під час маніфестного ЦД 2-го типу [13, 14]. Результати нещодавнього систематичного огляду свідчать, що поширеність КАН коливається від 9 до 39 % серед людей з предіабетом [15]. КАН при ЦД 2-го типу вважається незалежним чинником ризику смертності від ССЗ [10, 16]. З огляду на вплив КАН на якість життя пацієнтів із ЦД 2-го типу, існуючі на сьогодні рекомендації пропонують проводити пошук вегетативних симптомів у будь-якого пацієнта [17]. Однак топографічне розташування ВНС не дає змоги провести пряме її фізіологічне тестування, а отже, необхідно використовувати непрямі вимірювання.

Золотий стандарт у діагностиці КАН базується на результатах тестів кардіоваскулярних рефлексів (cardiovascular autonomic reflex tests, CART's). Однак CART's потребують спеціального обладнання, володіння методиками та більшої співпраці з пацієнтом, а також можуть бути недостатньо чутливими, щоб виявити субклінічні порушення функціонального стану ВНС [18]. Зокрема, у пацієнтів з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН нерідко діагностується пригнічення варіабельності серцевого ритму (ВСР), яке, однак, часто залишається невиявленим за допомогою CART's [19].

24-годинний холтерівський запис ЕКГ є золотим стандартом у стратифікації ризику пацієнтів із гострим коронарним синдромом, діабетичною КАН тощо [20]. ВСР може слугувати трансдіагностичним біомаркером ризику ССЗ та когнітивно-емоційної оцінки [21]. Однак зросла потреба в отриманні результатів вимірювань ВСР з використанням короткострокових часових рамок (тривалістю 5 хв) [22]. Це зумовлено необхідністю скоротити час і витрати на виділення та аналіз індексів ВРС. Крім того, 24-годинний холтерівський запис не-сумісний з динамікою деяких фізіологічних механізмів, які потрібно зареєструвати (наприклад, стрибки когнітивного навантаження) тощо [23, 24].

Таким чином, **метою роботи** було проведення аналізу особливостей короткочасної варіабельності серцевого ритму у внутрішньо перемішених осіб, хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Це пілотне обсерваційне дослідження з використанням порівняльного перехресного дизайну було здійснене на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, що розташована на базі поліклінічного відділення філії «Центр ендокринологічного здоров'я» КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої в 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 7 від 26 червня 2023 року).

Обстежено три групи, з них 16 практично здорових осіб (1-ша, контроль), пацієнти з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які постійно проживають у Львові та області (2-га, $n = 16$), і хворі на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які отримали статус ВПО після початку повномасштабного вторгнення РФ (3-тя група, $n = 16$). Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно з [25]. У пацієнтів з ЦД 2-го типу не виявлено клінічних симптомів КАН (ортостатичної гіпотензії, непереносимості фізичних навантажень тощо).

Критерії включення: ЦД 2-го типу, субклінічна стадія діабетичної КАН; вік 40–60 років. Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз; вторинний ЦД; індекс маси тіла $> 40 \text{ кг/м}^2$; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична хронічна хвороба нирок IV і V ст.; діабетична стопа; тяжкі супутні захворювання; вагітність; психічні розлади.

Проведено аналіз історії хвороби, паління, вживання алкоголю та стану фізичної активності. Вимірювали антропометричні, клінічні та метаболічні параметри. Діагноз діабетичної хронічної хвороби нирок ґрунтувався на наявності мікро- та макроальбумінурії та/або зниженої швидкості клубочкової фільтрації ($< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$). Діагностика діабетичної ретинопатії

тії базувалася на розширеному та комплексному огляді офтальмолога. Захворювання периферичних судин оцінювали за клінічними критеріями, а коронарні та/або цереброваскулярні події — за анамнезом та даними амбулаторних карток. Неврологічне обстеження проводилося шляхом оцінки неврологічних симптомів і ознак за допомогою Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire (MNSI-Q) і Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS) [26, 27]. Учасники дослідження заповнювали україномовну версію опитувальника «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (Composite Autonomic Symptom Score, COMPASS 31) як скринінгового тесту для підтвердження вегетативної дисфункції у хворих на ЦД 2-го типу [8, 28].

Вегетативну функцію вимірювали за допомогою CART's, а саме зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) під час глибокого вдиху, співвідношення 30 : 15, проби Вальсальви, ортостатичної проби (CART's) та короткочасної ВРС [29, 30]. Оцінка CART's була отримана із суми балів, наданих кожному CART [20]. Субклінічну КАН діагностували згідно з результатами, отриманими при проведенні CART's і COMPASS 31 [31, 32].

Для визначення валідності та діагностичної ефективності короткочасної ВРС як скринінгового інструменту для виявлення субклінічної КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу був проведений детальний аналіз отриманих результатів. ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа ЮКАРД-200 (UTAS, Україна). Аналіз короткочасної ВРС (короткого запису ВРС) проводили за допомогою ЕКГ, записаної в стані спокою в положенні лежачи на спині протягом 5 хв. ЕКГ реєстрували за допомогою одноразових Ag/AgCl-електродів. Дані ЕКГ у стандартній конфігурації відведення II отримували за допомогою портативного обладнання ЕКГ ЕС-3Н (Labtech, Угорщина).

Частотний та часовий аналіз проводили за допомогою ЕКГ-комплексів «Кардіоком», «Кардіолаб» виробництва ТОВ «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків, Україна). Аналізували порушення ритму та провідності, показники ЧСС, середньої тривалості інтервалів R-R (median RR interval, mRR), стандартного відхилення величин нормальних інтервалів R-R (NN) (standard deviation of NN intervals within the measurement area, SDNN), квадратного кореня із середніх квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів NN (root mean square of successive differences between adjacent NN intervals, RMSSD), відсотка послідовних NN-інтервалів, різни-

ця між якими перевищує 50 мс (percentage of consecutive NN intervals that deviate from one another by more than 50 ms, pNN50), коефіцієнта варіації (coefficient of variation, CV), триангулярного індекса (triangular index, HRVTI), загальної потужності (total power, TP), дуже низькочастотного компонента кардіоритму (very low frequency power, VLF), низькочастотного компонента кардіоритму (low frequency power, LF), високочастотного компонента кардіоритму (high frequency power, HF), нормованої одиниці спектра низькочастотного компонента кардіоритму (low frequency normalised unit, LF_{norm}), нормованої одиниці спектра високочастотного компонента кардіоритму (high frequency normalized unit, HF_{norm}), співвідношення LF і HF (quotient of the spectrum in LF and the spectrum in HF, LF/HF), відсотка VLF в загальному спектрі ВРС (percentage of VLF in the total spectrum, VLF%), відсотка LF в загальному спектрі ВРС (percentage of LF in the total spectrum, LF%) і відсотка HF у загальному спектрі ВРС (percentage of HF in the total spectrum, HF%). Тривалість часу запису ЕКГ становила 5 хв [30].

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стюдента і непараметричний критерій Wilcoxon (MicroCal Origin v. 8,0). Отримані показники наведені у вигляді середніх арифметичних значень із середнім квадратичним відхиленням ($M \pm SD$). Порівняння отриманих даних у групах проводили за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні, для їх опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25 — Q75). Статистична значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$ і визначалася таким чином: p — вірогідність відмінностей між першою і другою групами; p_1 — між першою і третьою групами; p_2 — між другою і третьою групами. Програмне забезпечення — TIBCO Software Inc. (v. 14.0.0.15).

Результати

Характеристику обстежених груп представлено в табл. 1.

Як видно із результатів, наведених у табл. 1, вік, стать, тривалість ЦД 2-го типу, показники ІМТ і HbA1c в обстежених групах статистично значуще не відрізнялись ($p > 0,05$).

У табл. 2 наведено особливості параметрів короткочасної ВРС у хворих на ЦД 2-го типу.

Таблиця 1. Загальна характеристика обстежених груп

Параметри	Контроль	ЦД 2-го типу	ВПО з ЦД 2-го типу	p
	1-ша група (n = 16)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 16)	
Вік, років	56,1 ± 6,4	54,5 ± 5,1	55,2 ± 5,4	$p > 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
Стать (ж/ч)	4/12	4/12	4/12	$p > 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
ІМТ, кг/м²	26,7 ± 2,4	28,5 ± 2,4	29,1 ± 1,8	$p > 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
ЦД, років	—	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,4	$p > 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
HbA1c, %	5,5 ± 1,2	6,3 ± 1,5	6,5 ± 1,4	$p > 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примітки: $p < 0,05$ — вірогідна різниця між 1-ю і 2-ю групами; p_1 — вірогідна різниця між 1-ю і 3-ю групами; p_2 — вірогідна різниця між 2-ю і 3-ю групами.

Результати нашого дослідження виявили, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічною формою КАН (група 2) спостерігається статистично значуще підвищення ЧСС. Одночасно були зафіксовані зміни показників короткочасної ВРС, зокрема вірогідне зниження значень RMSSD і pNN50%, що свідчить про загальне зменшення ВРС [33]. Також відзначено зниження рівнів HF і HF_{norm} , підвищення LF_{norm} та зростання співвідношення LF/HF. Це свідчить про зменшення активності парасимпатичного компонента ВНС, що викликає відносне посилення активності симпатичної нервової системи (СНС) та підвищення показника LF/HF (табл. 2).

У ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН (група 3) порівняно із групою 2 спостерігається подальше статистично значуще збільшення ЧСС і mRR. Порівняльний аналіз короткочасної ВРС між 2-ю та 3-ю групами виявив, що у ВПО з ЦД 2-го типу та субклінічною КАН спостерігається подальше статистично значуще зниження RMSSD, pNN50% і HF, а також зростання LF_{norm} (табл. 2). Такі зміни можуть свідчити не лише про подальшу активацію симпатичних механізмів регуляції, але й про адаптаційні реакції, що виникли на фоні стресових ситуацій у цих пацієнтів.

Таблиця 2. Параметри короткочасної варіабельності серцевого ритму у хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною кардіальною автономною нейропатією

Параметри	Контроль	ЦД 2-го типу	ВПО з ЦД 2-го типу	p
	1-ша група (n = 16)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 16)	
ЧСС, уд/хв	66,63 ± 14,74 [49,0; 113,0]	76,63 ± 12,83 [57,0; 96,0]	86,19 ± 82,3 [69,0; 121,0]	p < 0,05; p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,05
mRR, мс	933,13 ± 161,63 [533,0; 1220,0]	805,25 ± 129,93 [612,0; 1044,0]	709,56 ± 93,45 [496,0; 871,0]	p < 0,05; p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,05
SDNN, мс	48,38 ± 15,33 [19,0; 76,0]	40,69 ± 15,15 [20,0; 61,0]	37,56 ± 13,11 [20,0; 57,0]	p > 0,05; p ₁ < 0,05; p ₂ > 0,05
RMSSD, мс	38,13 ± 19,73 [9,0; 93,0]	28,75 ± 18,65 [4,0; 75,0]	17,56 ± 9,06 [5,0; 41,0]	p > 0,05; p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,05
pNN50%	17,5 ± 14,85 [0; 48,0]	8,38 ± 7,94 [0; 21,0]	2,56 ± 4,66 [0; 17]	p < 0,05; p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,05
CV, ум.од.	5,44 ± 2,25 [2,0; 12,0]	5,81 ± 1,68 [3,0; 8,0]	6,06 ± 1,95 [3,0; 9,0]	p > 0,05; p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05
HRVTI, ум.од.	11,63 ± 2,78 [7,0; 16,0]	10,13 ± 2,78 [6,0; 16,0]	9,63 ± 3,26 [5,0; 14,0]	p > 0,05; p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05
TP, мс ²	2453,18 ± 1390,27 [369,0; 5753,0]	2241,94 ± 1061,62 [707,0; 4017,0]	1590,31 ± 919,33 [446,0; 2754,0]	p > 0,05; p ₁ < 0,05; p ₂ > 0,05
VLF, мс ²	803,44 ± 496,83 [227,0; 2050,0]	842,50 ± 637,83 [126,0; 2101,0]	740,13 ± 558,47 [114,0; 1849,0]	p > 0,05; p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05
LF, мс ²	968,31 ± 868,32 [123,0; 3447,0]	1021,94 ± 593,21 [261,0; 2285,0]	626,56 ± 428,50 [156,0; 1358,0]	p > 0,05; p ₁ > 0,05; p ₂ < 0,05
HF, мс ²	626,63 ± 538,82 [19,0; 1680]	327,00 ± 214,45 [72,0; 722,0]	143,81 ± 111,68 [10,0; 363,0]	p < 0,05; p ₁ < 0,01; p ₂ < 0,01
LF_{norm} , норм.од.	63,63 ± 17,63 [25,0; 87,0]	64,69 ± 15,93 [32,0; 89,0]	79,81 ± 14,25 [54,0; 96,0]	p > 0,05; p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001
HF_{norm} , норм.од.	36,38 ± 17,63 [13,0; 75,0]	24,75 ± 13,85 [4,0; 46,0]	20,19 ± 14,25 [4,0; 46,0]	p < 0,05; p ₁ < 0,01; p ₂ > 0,05
LF/HF, ум.од.	2,51 ± 1,88 [0,34; 6,61]	4,32 ± 4,33 [1,18; 17,5]	7,93 ± 7,38 [1,19; 25,67]	p > 0,05; p ₁ < 0,01; p ₂ > 0,05
VLF%	39,19 ± 18,53 [13,0; 65,0]	31,56 ± 16,29 [4,0; 58,0]	47,50 ± 18,69 [12,0; 86,0]	p > 0,05; p ₁ > 0,05; p ₂ < 0,05
LF%	37,94 ± 12,72 [13,0; 60,0]	46,56 ± 14,64 [22,0; 76,0]	41,88 ± 17,81 [11,0; 80,0]	p > 0,05; p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05
HF%	22,94 ± 14,45 [5,0; 53,0]	21,88 ± 11,79 [5,0; 46,0]	10,44 ± 8,15 [2,0; 26,0]	p > 0,05; p ₁ < 0,01; p ₂ < 0,001

Примітки: ЧСС — частота серцевих скорочень; mRR — середня тривалість інтервалів R-R; SDNN — стандартне відхилення величин нормальних інтервалів R-R (NN); RMSSD — квадратний корінь із середніх квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів NN; pNN50% — відсоток послідовних NN-інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс; CV — коефіцієнт варіації; HRVTI — триангулярний індекс; TP — загальна потужність; VLF — дуже низькочастотний компонент кардіоритму; LF — низькочастотний компонент кардіоритму; HF — високочастотний компонент кардіоритму; LF_{norm} — нормована одиниця спектра низькочастотного компонента кардіоритму; HF_{norm} — нормована одиниця спектра високочастотного компонента кардіоритму; LF/HF — співвідношення LF і HF; VLF% — відсоток VLF в загальному спектрі ВРС; LF% — відсоток LF у загальному спектрі варіабельності серцевого ритму; HF% — відсоток HF у загальному спектрі ВРС; p < 0,05 — вірогідна різниця між 1-ю і 2-ю групами; p₁ — вірогідна різниця між 1-ю і 3-ю групами; p₂ — вірогідна різниця між 2-ю і 3-ю групами.

Зменшення показників LF і HF, виявлене у пацієнтів із ЦД 2-го типу і субклінічною КАН, які набули статусу ВПО після початку повномасштабного вторгнення РФ (табл. 2), може свідчити про ослаблення барорефлекторного механізму та зниження парасимпатичної регуляції серцево-судинної системи. Імовірно, зазначені особливості сприяють значним коливанням у парасимпатичній активності, що знайшло відображення у зміні відсоткового показника HF. Як відомо, показник VLF% у спектральному аналізі ВСР відображає активність симпатичного відділу ВНС і тісно корелює з рівнем психоемоційного навантаження та функціональним станом кори головного мозку [34, 35]. У пацієнтів із статусом ВПО, хворих на ЦД-го типу та субклінічною КАН, які перебували під нашим спостереженням, було зафіксовано підвищення частки VLF% (табл. 2). Така зміна є типовою для станів інтенсивного нервово-емоційного напруження. Це може свідчити про тривалу активацію СНС, яка спричиняє дисбаланс енергетичних і метаболічних процесів в організмі, орієнтованих на мобілізацію захисних ресурсів. Такий стан сприяє посиленню енергетичного обміну, активізації метаболічних функцій та покращенню кровообігу [36]. Повідомляється, що на ранніх стадіях розвитку ССЗ активація СНС розглядається як компенсаторний механізм організму, який відіграє ключову роль у підтриманні вегетативного балансу [37].

У результаті дослідження виявлено зниження ВРС та активності парасимпатичної нервової системи (ПНС), що відповідає за її регуляцію, а також підвищення чутливості ритму серця до впливу СНС. Виявлені зміни, зафіксовані у пацієнтів обох груп, вказують на раннє порушення парасимпатичної регуляції серцевої діяльності, що є однією з перших ознак розвитку КАН при ЦД 2-го типу [10, 20].

Обговорення

Психосоціальний стрес визначається як реакція організму на складні життєві ситуації, наприклад безробіття [38, 39]. У контексті наших досліджень, проведених серед ВПО, стресові чинники нерідко пов'язані з вимушеним переселенням. Емоційні прояви психосоціального стресу зазвичай супроводжуються змінами ЧСС та ВСР, що є наслідком активації СНС і пригнічення ПНС. Тривалий психосоціальний стрес супроводжується нейроендокринною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, яка включає вивільнення кортикотропіну, адренотропіну, норадреналіну та секрецію кортизолу [40]. Таким чином, досліджуючи нейрокардіальні реакції на психологічні стресори, необхідно враховувати особистісні характеристики та емоційний стан пацієнта, які впливають на здатність справлятися зі стресом [41]. Ми погоджуємося з думкою, висловленою М. Siermann et al. (2022), що збільшення симпатичної активації та/або зниження парасимпатичного впливу в умовах психосоціального стресу можна вважати маркером патологічних станів [41].

Добре задокументовано, що тривожні та депресивні розлади значною мірою корелюють із уповільненням процесу відновлення та підвищенням ризиком смерт-

ності [7]. Одним із можливих механізмів, який пояснює погіршення стану серцево-судинної системи та зростання смертності від ССЗ у таких пацієнтів, є хронічне порушення функціональної цілісності серця. Це порушення, імовірно, спричинене тривалою дисрегуляцією ВНС [9]. Насправді виявлено, що тривога, депресивні стани тісно пов'язані зі зниженням ВСР, розвитком ПТСР [42, 43]. У свою чергу, пригнічення ВСР корелює з низькою ефективністю вегетативного контролю та підвищеною вразливістю до стресу [44]. Зниження контролю *n. vagus* над серцем підвищує вразливість до симпатичної серцево-судинної ішемії та зловиясних аритмій, що сприяє підвищенню смертності [45]. Такий патофізіологічний взаємозв'язок можна розглядати як замкнуте коло, у якому хронічні захворювання погіршують вегетативний контроль над міокардом, а погіршення здоров'я серцево-судинної системи, що виникає внаслідок цього, підвищує вразливість до стресу [41]. Це також підкреслює потенційну важливість і корисність ВСР як діагностичної і терапевтичної мішені контролю динаміки психологічного статусу і стану серцево-судинної системи у пацієнтів із тривогою і депресією [21, 41].

ВСР відображає індивідуальну здатність до фізіологічної та емоційної регуляції [46]. У зв'язку з цим ВСР запропоновано як біомаркер для моніторингу емоційної регуляції, нейрофізіологічних змін при деяких розладах центральної нервової системи, включаючи депресивні і тривожні розлади [39]. Центральна вегетативна система (central autonomic network) є невід'ємним компонентом системи внутрішньої регуляції, за допомогою якої центральна нервова система контролює вісцеромоторні, нейроендокринні, больові та поведінкові реакції. Вона включає острівцеву кору, мигдалеподібне тіло, гіпоталамус, периакведуктальну сіру речовину, парабрахіальний ядерний комплекс, ядро одиночного тракту і вентролатеральний відділ довгастого мозку [39, 47]. Префронтальна кора (ПФК) і мигдалеподібне тіло головного мозку як невід'ємні компоненти центральної вегетативної системи (central autonomic network) через *n. vagus* і гіпоталамо-стовбурові шляхи опосередковують вегетативний контроль високого порядку, пов'язаний з когнітивним сприйняттям і емоційними реакціями [48]. Гіпофункція ПФК, як це спостерігається при розладах, пов'язаних зі стресом, таких як ПТСР, а у нашому випадку стресовою ситуацією у ВПО, може призводити до недостатнього когнітивного впливу емоційних реакцій і, як наслідок, до гіперактивності мигдалеподібного тіла [49]. Зниження функціональної активності ПФК може впливати на вегетативні центри (гіпоталамус, стовбур мозку), периферичну активність ВНС та динаміку інтервалів серцебиття, що призводить до зниження ВСР [39, 49]. Гіпоактивність ПФК проявляється у зниженні ВСР, що, своєю чергою, призводить до погіршення здатності до емоційної регуляції, зменшення психологічної гнучкості та порушення соціальної активності [39].

Висока функціональна активність ВРС є ознакою адекватної адаптивності серцево-судинної системи, що дозволяє організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [31]. Водночас надмірна

активація СНС та зниження ПСНС здатні сприяти пригніченню ВРС. Відомо, що низький рівень ВРС є фактором ризику ССЗ [50]. Низька ВРС вказує на зниження парасимпатичного контролю серцевої діяльності і може асоціюватись з ЦД 2-го типу та нетрадиційними факторами ризику ССЗ (стрес, рівень кортизолу, біомаркери запалення) [51, 52]. Високий рівень коморбідності пов'язаних зі стресом психічних розладів і ССЗ підкреслює важливий патофізіологічний зв'язок між цими розладами і дисрегуляцією центральної вегетативної системи [53]. Зокрема, підвищений ризик ССЗ після емоційно складних подій вказує на вирішальну роль стресіндукованих перебудов симпатoadреналової системи та демонструє модулюючий вплив емоційних викликів на формування ризику ССЗ та летальних наслідків [39].

Більшість порушень ВНС, які виникають при ЦД 2-го типу, має кардіовегальний характер. Зазвичай КАН спершу зачіпає *n. vagus*, що забезпечує майже 75 % парасимпатичної активності [54]. Таким чином, *n. vagus* уражається одним з перших при КАН, а найбільш ранні ознаки, такі як тахікардія спокою, зумовлені парасимпатичною денервацією та відповідним підвищенням симпатичного тону СНС [17]. Парасимпатична дисфункція виступає незалежним негативним прогностичним фактором у пацієнтів із ССЗ, що пов'язано зі зростанням рівня захворюваності та смертності від серцево-судинних ускладнень [55, 56]. Зниження активності ПСНС призводить до незадовільного контролю ЧСС і підвищеної ЧСС у стані спокою [57]. Більша ЧСС у стані спокою та знижена ВРС корелюють з ризиком серцево-судинної смертності [58]. Зокрема, Фремінгемське дослідження серця встановило, що підвищена ЧСС асоціюється зі зростанням ризику серцево-судинної захворюваності та смертності незалежно від наявності традиційних факторів ризику ССЗ. Отримані результати були додатково підтверджені епідеміологічними дослідженнями [56].

Знижений функціональний стан ВНС, зокрема ВРС, асоціюється з підвищеним ризиком загальної смертності, включаючи серцеву (наприклад, через гострий коронарний синдром), і визнається надійним маркером ССЗ [20, 59]. Відповідно, дисрегуляція центральної вегетативної системи може бути залучена до розладів ментального здоров'я, розвитку ПТСР, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому, ЦД 2-го типу і бути підґрунтям раптової неочікуваної смерті [58, 60]. Висока коморбідність пов'язаних зі стресом розладів ментального здоров'я і ССЗ підкреслює важливий патофізіологічний зв'язок між цими розладами та порушенням нейровегетативного контролю [61, 62]. Зокрема, підвищений ризик серцевої недостатності після емоційно важких подій вказує на вирішальну роль спричинених стресом адаптацій, здійснених симпатoadреналовою системою, і демонструє модулюючі ефекти емоційних викликів для виникнення ризику ССЗ та летальних наслідків [63, 64].

Специфічне прогностичне значення змін ЧСС у контексті розвитку ПТСР становить ключовий аспект сучасних досліджень [65, 66]. Проспективні наукові ро-

боти вказують на те, що первинне зниження ВРС може виступати як потенційний фактор ризику виникнення депресивних станів, ПТСР [44, 67]. Відповідні дослідження можуть стати важливим інструментом для ідентифікації біомаркерів ССЗ у людей, які є вразливими до потенційного психоемоційного травматичного впливу [2]. Це створює можливості для розробки інноваційних стратегій профілактики та перспективних підходів до психохронобіологічного лікування, орієнтованих на ВПО, пацієнтів із ПТСР, а також осіб із підвищеним рівнем ризику [68].

Функціональне розуміння взаємозв'язку між мозком і серцем потребує суттєвого покращення за допомогою доклінічних і проспективних клінічних досліджень. Зокрема, залишається недостатньо з'ясованою роль окремих ділянок мозку, які беруть участь у центральній нейровегетативній дисрегуляції у відповідь на специфічні стресори та стресові розлади [69, 70]. Подальше вивчення біологічних чинників, що впливають на реакцію на стрес, є критично важливим для встановлення зв'язків між когнітивними, емоційними, психосоціальними й екологічними аспектами стресу, а також індивідуальними відмінностями у перебігу захворювань.

Оскільки механізми емоційного збудження та активації значною мірою збігаються з центральною вегетативною системою, ВРС може стати універсальним біомаркером чутливості стресової системи, вразливості та індивідуального ризику. Це відкриває можливість її більш широкого застосування як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці [39].

Аналіз результатів короточасної ВРС відкриває перспективи для оцінки серцево-судинного здоров'я пацієнтів і регулювання нейрокардіальної функції. Однак реалізація цього потенціалу в практичному покращенні стану серцево-судинної системи потребує проведення додаткових масштабних рандомізованих контрольованих досліджень, а також ретельного аналізу реальних даних [41, 71]. Це необхідно для з'ясування того, чи здатна модуляція ВРС шляхом втручання, зокрема методами біологічного зворотного зв'язку, забезпечити суттєве покращення стану серцево-судинної системи у ВПО із ЦД 2-го типу. Як видається, це стане одним із ключових напрямків майбутніх досліджень, присвячених особливостям ВРС.

Отже, короточасна ВРС може виступати як трансдіагностичний біомаркер серцево-судинного ризику та інструмент для оцінки когнітивно-емоційного стану [21, 72]. Завдяки своїм повністю трансляційним властивостям аналіз короточасної ВРС може стати перспективним діагностичним і, зокрема, потенційно терапевтичним підходом у майбутніх дослідженнях. Це відкриває нові можливості для поглиблення функціонального розуміння динаміки дисрегуляції серцевого ритму, оскільки такий аналіз інтегрує фундаментальні й клінічні аспекти досліджень. Важливо зазначити, що лонгітюдні оцінки динамічних змін ЧСС до і після лікування є надзвичайно цінними для виявлення прецизійних змін реактивності ВНС та процесів нормалізації її функціонального стану [39]. Однак на субклінічних стадіях різноманітних захворювань, особливо КАН у па-

цієнтів із ЦД 2-го типу, необхідно враховувати складний характер взаємодії між численними ССЗ, які можуть суттєво впливати на ВСР. У таких випадках доцільно поєднувати показники порушень функціонального стану ВНС з додатковими біомаркерами для забезпечення більш точної ідентифікації патофізіологічних процесів.

Висновки

Результати дослідження продемонстрували, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічною формою КАН спостерігається статистично значуще підвищення ЧСС, зміни показників короткочасної ВСР у вигляді вірогідного зниження значень RMSSD і pNN50%, рівнів HF і HF_{norm}, підвищення LF_{norm} та зростання співвідношення LF/HF.

У ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН спостерігається подальше статистично значуще збільшення ЧСС, а також mRR; подальше статистично значуще зниження RMSSD, pNN50% і HF, а також зростання LF_{norm}.

Результати цього пілотного обсерваційного перехресного дослідження продемонстрували, що використання короткочасної ВСР може бути науково й економічно обґрунтованим чутливим методом ранньої діагностики КАН у хворих на ЦД 2-го типу.

Використання лікарем первинної медичної допомоги методу короткочасної ВСР може бути практичним інструментом для ранньої діагностики субклінічної КАН у хворих на ЦД 2-го типу.

Сформульовані висновки можуть бути використані для розробки інноваційних стратегій профілактики та перспективних підходів до психохронобіологічного лікування, орієнтованих на ВПО, пацієнтів із ПТСР, а також осіб із підвищеним рівнем ризику КАН, зокрема ВПО, хворих на ЦД 2-го типу.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках виконання стипендіальної роботи Верховної Ради України.

Внесок авторів. В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; В.Б. Сегін — концепція, написання тексту, редагування; В.І. Паньків — аналіз літератури, редагування; О.О. Сергієнко — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

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. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2024;20(5):394-399. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.
2. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024 Jun;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
3. Simeon JC. The use and abuse of forced migration and displacement as a weapon of war. *Front. Hum. Dyn.* 2023 06 July;5:1172954. doi: 10.3389/fhumd.2023.1172954.

4. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, 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.
5. Pandey A, Wells CR, Stadnytskyi V, et al. Disease burden among Ukrainians forcibly displaced by the 2022 Russian invasion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023 Feb 21;120(8):e2215424120. doi: 10.1073/pnas.2215424120.
6. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of forced resettlement on chronic inflammation and insulin resistance in diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Problems of Endocrine Pathology*. 2025;82(1):33-39. doi: 10.21856/j-PEP.2025.1.04.
7. Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, Worcester M, Jackson A. Anxiety and depression after a cardiac event: prevalence and predictors. *Front Psychol*. 2020 Jan 29;10:3010. doi: 10.3389/fpsyg.2019.03010.
8. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Questionnaire "Composite assessment of autonomic symptoms 31" (COMPASS 31) validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2024;29(4):338-346. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.338.
9. Sobolewska-Nowak J, Wachowska K, Nowak A, et al. Exploring the heart-mind connection: unraveling the shared pathways between depression and cardiovascular diseases. *Biomedicines*. 2023 Jul 5;11(7):1903. doi: 10.3390/biomedicines11071903.
10. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
11. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J, editor. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2023. 939-966 pp. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2017 Jan;35(1):5-26. doi: 10.2337/cd16-0067.
13. Coopmans C, Zhou TL, Henry RMA, et al. Both prediabetes and type 2 diabetes are associated with lower heart rate variability: The Maastricht study. *Diabetes Care*. 2020 May;43(5):1126-1133. doi: 10.2337/dc19-2367.
14. Dimova R, Tankova T, Kirilov G, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Endothelial and autonomic dysfunction at early stages of glucose intolerance and in metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2020 Jan;52(1):39-48. doi: 10.1055/a-0972-1302.
15. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2021 Feb;64(2):288-303. doi: 10.1007/s00125-020-05316-z.
16. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18:e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
17. Williams S, Raheim SA, Khan MI, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Ther*. 2022 Oct;44(10):1394-1416. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.
18. Solanki JD, Hirani CN, Vohra AS, Panjwani SJ, Senta VM, Rudani DK. A comparative cross-sectional study of cardiac autonomic status by five minute heart rate variability among type 2 diabetics,

hypertensives and normotensive-nondiabetics. *Niger Med J.* 2023 Jul 2;64(3):373-381. doi:10.60787/NMJ-64-3-204.

19. Phurpa M, Ferdousi S. Short-term heart rate variability: A technique to detect subclinical cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Mymensingh Med J.* 2021 Apr;30(2):447-452. PMID: 33830127.

20. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian Rhythms and Their Importance*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274.

21. Tomasi J, Zai CC, Pouget JG, Tiwari AK, Kennedy JL. Heart rate variability: evaluating a potential biomarker of anxiety disorders. *Psychophysiology.* 2024 Feb;61(2):e14481. doi: 10.1111/psyp.14481.

22. Ortiz-Guzmán JE, Mollà-Casanova S, Serra-Añó P, et al. Short-term heart rate variability in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023 Sep 19;12(18):6051. doi: 10.3390/jcm12186051.

23. Sammito S, Thielmann B, Klusmann A, Deußen A, Braumann KM, Böckelmann I. Guideline for the application of heart rate and heart rate variability in occupational medicine and occupational health science. *J Occup Med Toxicol.* 2024 May 13;19(1):15. doi: 10.1186/s12995-024-00414-9.

24. Besson C, Baggish AL, Monteverti P, et al. Assessing the clinical reliability of short-term heart rate variability: insights from controlled dual-environment and dual-position measurements. *Sci Rep.* 2025;15:5611. doi: 10.1038/s41598-025-89892-3.

25. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med.* 1999 Sep;16(9):716-730. PMID: 10510947.

26. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.

27. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jun 13;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9.

28. D'Ippolito I, Menduni M, D'Amato C, Andreadi A, Lauro D, Spallone V. Does the relationship of the autonomic symptoms questionnaire COMPASS 31 with cardiovascular autonomic tests differ between type 1 and type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Metab J.* 2024 Nov;48(6):1114-1125. doi: 10.4093/dmj.2023.0301.

29. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985 Sep-Oct;8(5):491-8. doi: 10.2337/diacare.8.5.491.

30. Chen J, Yang SB, Liu J, Tang ZH. Diagnostic performance analysis for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy based on short-term heart rate variability using Bayesian methods: preliminary analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Sep 10;7:74. doi: 10.1186/s13098-015-0070-z.

31. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.

32. Plaza-Florido A, Sacha J, Alcantara JMA. Short-term heart rate variability in resting conditions: methodological considerations. *Kardiol Pol.* 2021;79(7-8):745-755. doi: 10.33963/KP.a2021.0054.

33. Azulay N, Olsen RB, Nielsen CS, et al. Reduced heart rate variability is related to the number of metabolic syndrome components and manifest diabetes in the sixth Tromsø study 2007-2008. *Sci Rep.* 2022 Jul 14;12(1):11998. doi: 10.1038/s41598-022-15824-0.

34. Castiglioni P, Faini A, Nys A, et al. Heart rate variability for the early detection of cardiac autonomic dysfunction in type 1 diabetes. *Front Physiol.* 2022 Jun 30;13:937701. doi: 10.3389/fphys.2022.937701.

35. Bekenova N, Vochshenkova T, Aitkaliyev A, et al. Heart rate variability in relation to cardiovascular autonomic neuropathy among patients at an urban hospital in Kazakhstan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2024;21(12):1653. doi: 10.3390/ijerph21121653.

36. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig.* 2018 Mar;15(3):235-245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17.

37. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Aug 19;20(1):170. doi: 10.1186/s12933-021-01356-w.

38. Mofatteh M. Risk factors associated with stress, anxiety, and depression among university undergraduate students. *AIMS Public Health.* 2020 Dec 25;8(1):36-65. doi: 10.3934/publichealth.2021004.

39. Agorastos A, Mansueto AC, Hager T, Pappi E, Gardikioti A, Stiedl O. Heart rate variability as a translational dynamic biomarker of altered autonomic function in health and psychiatric disease. *Biomedicine.* 2023 May 30;11(6):1591. doi: 10.3390/biomedicine11061591.

40. Immanuel S, Teferra MN, Baumert M, Bidargaddi N. Heart rate variability for evaluating psychological stress changes in healthy adults: A scoping review. *Neuropsychobiology.* 2023;82(4):187-202. doi: 10.1159/000530376.

41. Siepmann M, Weidner K, Petrowski K, Siepmann T. Heart rate variability: A measure of cardiovascular health and possible therapeutic target in dysautonomic mental and neurological disorders. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2022 Dec;47(4):273-287. doi: 10.1007/s10484-022-09572-0.

42. Nas Z, Riese H, van Roon AM, Rijdsdijk FV. Higher anxiety is associated with lower cardiovascular autonomic function in female twins. *Twin Res Hum Genet.* 2020 Jun;23(3):156-164. doi: 10.1017/thg.2020.47.

43. Westhoff-Bleck M, Lemke LH, Bleck JS, Bleck AC, Bauersachs J, Kahl KG. Depression associated with reduced heart rate variability predicts outcome in adult congenital heart disease. *J Clin Med.* 2021 Apr 7;10(8):1554. doi: 10.3390/jcm10081554.

44. Moretta T, Messerotti Benvenuti S. Early indicators of vulnerability to depression: the role of rumination and heart rate variability. *J Affect Disord.* 2022 Sep 1;312:217-224. doi: 10.1016/j.jad.2022.06.049.

45. Hadaya J, Dajani AH, Cha S, et al. Vagal nerve stimulation reduces ventricular arrhythmias and mitigates adverse neural cardiac remodeling post-myocardial infarction. *JACC Basic Transl Sci.* 2023 Jun 7;8(9):1100-1118. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.03.025.

46. Yu TY, Lee MK. Autonomic dysfunction, diabetes and metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2021 Dec;12(12):2108-2111. doi: 10.1111/jdi.13691.

47. Cosmo C, Seligowski AV, Aiken EM, Van't Wout-Frank M, Philip NS. Heart rate variability features as predictors of intermittent theta-burst stimulation response in posttraumatic stress disorder. *Neuromodulation.* 2022 Jun;25(4):588-595. doi: 10.1111/ner.13529.

48. Forte G, Casagrande M. The intricate brain-heart connection: The relationship between heart rate variability and cognitive functioning. *Neuroscience.* 2025 Jan 26;565:369-376. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.12.004.

49. Sun S, Yu H, Yu R, Wang S. Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex underlies processing of emotion

ambiguity. *Transl Psychiatry*. 2023 Oct 28;13(1):334. doi: 10.1038/s41398-023-02625-w.

50. Serhiyenko V, Dolynay M, Sehin V, Lazur Y, Serhiyenko A. Disorders of circadian rhythms of heart rate variability in diabetic cardiac autonomic neuropathy: mechanisms and consequences. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2024;20(8):9-18. doi: 10.22141/2224-0721.20.8.2024.1461.

51. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854.

52. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2024;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.

53. Xu L, Zhai X, Shi D, Zhang Y. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments. *Front Psychiatry*. 2024 Feb 9;15:1328048. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1328048.

54. Pop-Busui R, Backlund JC, Bebu I, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Utility of using electrocardiogram measures of heart rate variability as a measure of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2022 Jan;13(1):125-33. doi: 10.1111/jdi.13635.

55. Dyavanapalli J. Novel approaches to restore parasympathetic activity to the heart in cardiorespiratory diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Dec 1;319(6):H1153-H1161. doi: 10.1152/ajpheart.00398.2020.

56. Hadad R, Akobe SF, Weber P, et al. Parasympathetic tonus in type 2 diabetes and pre-diabetes and its clinical implications. *Sci Rep*. 2022;12:18020. doi: 10.1038/s41598-022-22675-2.

57. Yugar LBT, Yugar-Toledo JC, Dinamarco N, et al. The role of heart rate variability (HRV) in different hypertensive syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 19;13(4):785. doi: 10.3390/diagnostics13040785.

58. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs*. 2020 Jan;22(1):45-56. doi: 10.1177/1099800419877442.

59. Giunta S, Xia S, Pelliccioni G, Olivieri F. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammaging strategies. *Geroscience*. 2024 Feb;46(1):113-127. doi: 10.1007/s11357-023-00947-7.

60. Geraldles V, Laranjo S, Nunes C, Rocha I. Central autonomic network regions and hypertension: unveiling sympathetic activation and genetic therapeutic perspectives. *Biology (Basel)*. 2023 Aug 21;12(8):1153. doi: 10.3390/biology12081153.

61. Palamarchuk IS, Slavich GM, Vaillancourt T, Rajji TK. Stress-related cellular pathophysiology as a crosstalk risk factor for

neurocognitive and psychiatric disorders. *BMC Neurosci*. 2023 Dec 12;24(1):65. doi: 10.1186/s12868-023-00831-2.

62. Patel M, Braun J, Lambert G, Kamenewa T, Keatch C, Lambert E. Central mechanisms in sympathetic nervous dysregulation in obesity. *J Neurophysiol*. 2023 Dec 1;130(6):1414-1424. doi: 10.1152/jn.00254.2023.

63. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mіžnarodnij endokrinologічний журнал*. 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.

64. Leo DG, Ozdemir H, Lane DA, Lip GYH, Keller SS, Proietti R. At the heart of the matter: how mental stress and negative emotions affect atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jun 20;10:1171647. doi: 10.3389/fcvm.2023.1171647.

65. Ge F, Yuan M, Li Y, Zhang W. Posttraumatic stress disorder and alterations in resting heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investig*. 2020 Jan;17(1):9-20. doi: 10.30773/pi.2019.0112.

66. Li B, Guo S, Xu H, et al. Abnormal circadian rhythm of heart rate variability and their association with symptoms in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2024 Oct 1;362:14-23. doi: 10.1016/j.jad.2024.06.102.

67. Im B, Keum J, Kim T, Lee K-il, Koo K-in. Utilizing real-time heart rate variability during psychological intervention program for complex post-traumatic stress disorder: A case study. *Appl Sci*. 2024;14(1):4. doi: 10.3390/app14010004.

68. Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 9;24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.

69. Vaccarino V, Shah AJ, Mehta PK, et al. Brain-heart connections in stress and cardiovascular disease: Implications for the cardiac patient. *Atherosclerosis*. 2021 Jul;328:74-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.020.

70. Barthel MC, Fricke K, Muehlhan M, Vogel S, Alexander N. Habituation of the biological response to repeated psychosocial stress: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2025 Feb;169:105996. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105996.

71. Jin K, Guo Z, Qiao Z, Liu M, Yang Y, Xu C. Agreement between ultra-short-term and standard heart rate variability analysis in resting and post-exercise conditions. *Life*. 2024;14(7):837. doi: 10.3390/life14070837.

72. Xavier A, Noble S, Joseph J, Ghosh A, Issac TG. Heart rate and its variability from short-term ECG recordings as potential biomarkers for detecting mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2024 Jan-Dec;39:15333175241309527. doi: 10.1177/15333175241309527.

Отримано/Received 12.02.2025

Рецензовано/Revised 15.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.04.2025 ■

Information about authors

Victoria A. Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Volodymyr Sehin, PhD-student, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: volodymyr.sehin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8046-8011>

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>

Alexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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 as part of the scholarship work of the Verkhovna Rada of Ukraine.

Authors' contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; V.B. Sehin — concept, writing the text, editing; V.I. Pankiv — literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko¹, V.B. Sehin¹, V.I. Pankiv², A.A. Serhiyenko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

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

Features of short-term heart rate variability in internally displaced people with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Internally displaced people (IDP) often face many problems, both physical and psychological. Anxiety and depression inherent in IDP predict slow recovery and increase the risk of post-traumatic stress disorder and mortality. Dysfunction of the autonomic nervous system is often combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiac autonomic neuropathy (CAN). The aim of the study was to analyze the peculiarities of short-term heart rate variability (HRV) in IDP with T2DM. **Materials and methods.** The study looked at three groups: 16 practically healthy individuals (group 1, controls), patients with T2DM and subclinical CAN (Lviv and region, group 2, n = 16) and IDP with T2DM and subclinical CAN (group 3, n = 16). No clinical symptoms of CAN were detected in the patients, and age, sex, duration of T2DM, body mass index, and HbA1c did not differ significantly ($p > 0.05$). Subclinical CAN was diagnosed according to the results of cardiovascular reflex tests and the Composite Assessment Symptom Score 31. The results of short-term HRV lasting 5 min were studied and analyzed. **Results.** A statistically significant rise in heart rate was detected in patients with T2DM and subclinical CAN. At the same time, there was a significant decrease in the median RR interval (mRR); the percentage of adjacent NN intervals that deviate from one another by more than 50 ms (pNN50%); levels of the high frequency power

(HF) and the high frequency normalized unit (HF_{norm}). In IDP with T2DM and subclinical CAN, compared to group 2, a further significant increase in heart rate was observed: 86.19 ± 82.30 [69.0; 121.0] bpm; a decrease in mRR: 709.56 ± 93.45 [496.0; 871.0] ms; the root mean square of successive differences between adjacent NN intervals: 17.56 ± 9.06 [5.0; 41.0] ms; pNN50%: 2.56 ± 4.66 [0; 17] %; low frequency power (LF): 626.56 ± 428.50 [156.0; 1358.0] ms²; HF: 143.81 ± 111.68 [10.0; 363.0] ms²; percentage of HF in the total HRV spectrum: 10.44 ± 8.15 [2.0; 26.0], as well as the growth of the LF normalized unit: 79.81 ± 14.25 [54.0; 96.0] n.u.; percentage of a very LF in the total spectrum: 47.50 ± 18.69 [12.0; 86.0] %. **Conclusions.** It was found that in IDP with T2DM and subclinical CAN, the total HRV power went down, and the sympathetic component became much stronger. This indicates the activation of the body's adaptive reactions in response to stressful situations. The use of short-term HRV analysis can be both a cost-effective and scientifically sound approach for the early diagnosis of CAN in patients with T2DM. The data obtained can become the basis for the development of effective prevention strategies, as well as new methods of timely diagnosis and therapy of IDP with T2DM.

Keywords: internally displaced people; type 2 diabetes mellitus; cardiac autonomic neuropathy; short-term heart rate variability

S.V. Fedorov¹, S.B. Herashchenko¹, I.V. Kozlova¹, M.V. Bielinskyi¹,
A.S. Herashchenko¹, H.D. Roiko², S.A. Vahyl²

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Cardioprotective effects of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors in patients with breast cancer and concomitant type 2 diabetes mellitus undergoing chemotherapy

Abstract. Background. Breast cancer continues to be the most frequently diagnosed malignancy among women globally, with millions of new cases identified each year. Despite significant advances in chemotherapy that have considerably enhanced survival rates, these improvements are often accompanied by adverse effects that may jeopardize long-term health. One of the most concerning complications is cardiotoxicity, which can range from subtle, asymptomatic alterations in cardiac function to overt, severe heart failure. This study purposed to evaluate the impact of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors (SGLT2) inhibitors on diastolic function and endothelial health in breast cancer patients receiving chemotherapy. **Materials and methods.** A prospective, comparative, study was conducted at Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital, Private Medical Center “Frankomed” and Lviv Private Medical Center “Rhythm” from January 2023 to May 2024. Fifty-five female patients with confirmed breast cancer and type 2 diabetes mellitus who were referred to cardiologist were enrolled and divided into three groups: group 1 (control, $n = 27$) received no SGLT2 inhibitors, group 2 ($n = 15$) received empagliflozin 10 mg daily, and group 3 ($n = 13$) received dapagliflozin. Echocardiographic assessments and flow-mediated dilation measurements were performed before chemotherapy initiation and after its completion. **Results.** The control group exhibited a significant deterioration in diastolic function, evidenced by a substantial decrease in the E/A ratio and an increase in the E/e' ratio and isovolumetric relaxation time. In contrast, both empagliflozin and dapagliflozin groups maintained better diastolic profiles and endothelial function, as shown by less pronounced changes in echocardiographic parameters and flow-mediated dilation. Logistic regression confirmed that patients in the control group had significantly higher odds of developing abnormal follow-up indices compared with those receiving SGLT2 inhibitors. Additionally, a potential class effect was observed, with both agents offering cardioprotective benefits while exhibiting subtle differences in their impact. **Conclusions.** SGLT2 inhibitors appear to mitigate chemotherapy-induced cardiotoxicity by preserving diastolic function and endothelial health in patients with breast cancer concomitant with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: breast cancer; diabetes mellitus; chemotherapy; SGLT2 inhibitors; diastolic function; endothelial function

Introduction

Breast cancer continues to be the most frequently diagnosed malignancy among women globally, with millions of new cases identified each year [1]. Despite significant advances in chemotherapy that have considerably enhanced survival rates, these improvements are often accompanied by adverse effects that may jeopardize long-term health. One of

the most concerning complications is cardiotoxicity, which can range from subtle, asymptomatic alterations in cardiac function to overt, severe heart failure [2, 3].

Among the various manifestations of chemotherapy-induced cardiotoxicity, diastolic dysfunction has emerged as a critical area of focus. This condition, marked by impaired relaxation and inefficient filling of the left ventricle, may

initially present without symptoms but has the potential to progress to overt heart failure if not addressed early. Research has shown that chemotherapeutic agents, particularly anthracyclines, can adversely affect diastolic function even in patients who previously had no cardiovascular issues [4].

In parallel, endothelial dysfunction is garnering attention as an early marker for cardiovascular disease. The endothelium plays a crucial role in maintaining vascular homeostasis by regulating blood flow, inflammation, and thrombosis. Disruption of endothelial function often assessed via flow-mediated dilation (FMD) has been linked to an increased risk of atherosclerosis and other cardiovascular complications. Chemotherapy, through its systemic effects, can impair endothelial-dependent vasodilation, thus elevating the risk of future cardiovascular events [5, 6].

Recent investigations have highlighted the potential of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, such as empagliflozin, in mitigating chemotherapy-induced cardiotoxicity [7]. Initially developed for the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM), empagliflozin has shown cardioprotective benefits in both diabetic and non-diabetic populations, possibly through mechanisms that improve myocardial energy metabolism, reduce oxidative stress, and enhance endothelial function [8–10]. Furthermore, emerging evidence suggests that this cardioprotective effect might be a class effect shared by various SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin and canagliflozin, thereby broadening the scope of potential interventions for protecting the cardiovascular system during chemotherapy [11, 12].

The purpose of the study was to assess the existence of class effect of SGLT2 inhibitors in having protective characteristics against chemotherapy induced cardiotoxicity and endothelial dysfunction in breast cancer patients receiving doxorubicin, who did not have prior cardiovascular diseases.

Materials and methods

This prospective, comparative, two-center study was conducted at the Precarpathian and Lviv Regional Oncological Centers between January 2023 and December 2024 to assess the existence of class effect of SGLT2 inhibitors on their protective effect diastolic function and endothelial health in breast cancer patients undergoing chemotherapy. A total of 55 female patients with confirmed breast cancer and T2DM were enrolled and stratified into three groups. Group 1 (n = 27) served as the control and did not receive any SGLT2 inhibitor, group 2 (n = 15) received empagliflozin at a daily dose of 10 mg throughout their chemotherapy treatment, and group 3 (n = 13) was administered dapagliflozin under the same conditions.

Ethical clearance for the study was secured from the ethics committee of Ivano-Frankivsk National Medical University, and written informed consent was obtained from each participant prior to their inclusion. The study was conducted according to Helsinki Declaration. The eligibility criteria required participants to be female, aged between 18 and 75 years, with a verified diagnosis of breast cancer and scheduled for a chemotherapy protocol that included doxorubicin. Additionally, patients were required to have no prior history of cardiovascular disease. Individuals with known cardiovascular conditions (for example, coronary

artery disease), those already receiving other SGLT2 inhibitors or drugs known for their cardioprotective properties, patients with a history of severe renal dysfunction (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²), or those unable to comply with follow-up protocols were excluded from the study.

Participants underwent comprehensive evaluations at two time points: prior to the initiation of chemotherapy and after the completion of the entire treatment regimen. Echocardiographic evaluations were carried out using the Siemens NX3 Elite ultrasound system. Parameters measured to assess diastolic function and left ventricular contractility included the E/A and the E/e' ratio, the left atrial volume index (LAVI), isovolumetric relaxation time (IVRT), deceleration time (DT), and left ventricular ejection fraction (LV EF).

Endothelial function was examined using flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery. Each FMD assessment was performed in a temperature-controlled environment after the patient rested in a supine position for a minimum of 10 minutes. A blood pressure cuff was applied to the forearm, just distal to the antecubital fossa, and inflated to a level 50 mmHg above the patient's systolic blood pressure for 5 minutes to achieve vascular occlusion. Upon cuff deflation, the resulting reactive hyperemia induced an increase in the brachial artery diameter, which was then measured using high-resolution ultrasound. The percentage change from baseline diameter was calculated to determine endothelial function.

All data were analyzed using the Python 3.11 with Pandas, Scipy.Stats and Zepid libraries. Categorical variables were compared via the chi-square test, while continuous variables were assessed using the Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test, as the data did not have normal distribution according to Shapiro-Wilk test. To identify variables independently associated with the changes in echocardiographic and endothelial parameters, logistic regression analysis was performed. Statistical significance was defined as a p-value less than 0.05.

Results

The median age was 48.00 years across all groups, with no significant difference observed (group 1: 48.00 (43.00–52.00) years, group 2: 48.00 (44.00–53.50) years, group 3: 48.00 (46.00–50.00) years; p = 0.905). All participants were female, ensuring uniformity in sex distribution (100 % in each group, p = 1.000).

Body mass index (BMI) values were comparable among the groups (group 1: 25.84 (22.95–30.44), group 2: 29.40 (26.55–31.66), group 3: 27.93 (26.09–29.72); p = 0.184). The distribution of BMI categories varied, with a higher proportion of normal weight individuals in group 1 (40.7 %) compared to groups 2 (20.0 %) and 3 (7.7 %), though this difference was not statistically significant (p = 0.574). Additionally, overweight status was observed in 25.9 % of group 1, 47.7 % of group 2, and 69.2 % of group 3, while the occurrence of grade 1 obesity was 22.2, 26.7, and 23.1 % in groups 1, 2, and 3, respectively. Grade 2 obesity was reported only in group 1 (11.1 %) and was absent in the other groups; grade 3 obesity was observed in 6.7 % of group 2 patients only.

The cumulative dose of doxorubicin did not significantly differ among the groups (group 1: 247.82 (243.70–252.61) mg/m², group 2: 246.39 (243.12–249.86) mg/m², group 3: 245.78 (243.98–251.85) mg/m²; $p = 0.746$). There was no statistical difference between groups concerning the incidence of different stages of breast cancer ($p = 0.629$) and level of HbA1c ($p = 0.946$). Overall, the baseline clinical characteristics were comparable across all three groups (Table 1).

The baseline diastolic function, as assessed by the ratio of early to late ventricular filling velocities, was similar among the groups (median values: 1.39, 1.40, and 1.41 in groups 1, 2, and 3, respectively; $p = 0.574$). Following treatment, a marked decline was observed in group 1, with the median value dropping to 1.03 compared to 1.39 and 1.37 in groups 2 and 3 ($p < 0.001$ for comparisons involving group 1), corresponding to a significant decrease of 25.57 % ($p < 0.001$).

Cardiac filling pressures, estimated by the E/e' ratio, were comparable before treatment, although a slight difference was noted between groups 2 and 3 ($p = 0.044$). Post-treatment, group 1 exhibited a significant increase in this ratio (median 9.10) relative to the values recorded in groups 2 (7.15) and 3 (7.37) ($p < 0.001$ for comparisons with group 1). This translated into a 39.35 % elevation in group 1 ($p < 0.001$), while the changes in groups 2 and 3 were less pronounced (6.30 %, $p = 0.134$; and 15.46 %, $p < 0.001$, respectively).

Measurements of isovolumetric relaxation time were similar across the groups at baseline (approximately 86–87 ms; $p = 0.589–0.611$). After treatment, group 1 demonstrated a significant prolongation (median 101.63 ms) compared to the shorter durations observed in groups 2 and 3 (89.16 and 90.43 ms, respectively; $p < 0.001$ for comparisons involving group 1). The corresponding percentage changes were 16.38 % in group 1 ($p < 0.001$), 4.52 % in group 2 ($p = 0.092$), and 3.54 % in group 3 ($p = 0.022$).

Assessments of deceleration time did not reveal any significant intergroup differences at baseline (medians around 177–180 ms; $p = 0.297–0.840$). After treatment, while absolute values remained statistically similar among the groups ($p = 0.208–0.589$), all groups experienced significant increases from baseline, with percentage changes of 8.36 % in group 1 ($p = 0.043$), 8.65 % in group 2 ($p = 0.007$), and 5.96 % in group 3 ($p = 0.013$).

Systolic function, determined by left ventricular ejection fraction, was comparable prior to treatment (medians of approximately 60–62 %; $p = 0.239–0.576$). Following therapy, a significant decline was observed in group 1, with a median ejection fraction of 54.18 %, while groups 2 and 3 maintained higher values (58.92 and 58.66 %, respectively; $p < 0.001$ for group 1 versus groups 2 and 3). This reduction represented a 9.81 % decrease in group 1 ($p < 0.001$), which was notably greater than the 4.22 % reduction in group 2 ($p = 0.002$) and the 2.06 % change in group 3 ($p = 0.377$).

Endothelial function, evaluated by flow-mediated dilation, was similar across the groups at baseline (medians around 12.85–13.42 %; $p = 0.745$). After treatment, group 1 showed a substantial reduction to 7.43 %, which was significantly lower than the values in groups 2 (10.94 %) and 3 (10.08 %) ($p < 0.001$ for comparisons involving group 1). This translated into a percentage decline of 39.41 % in group 1 ($p < 0.001$), compared to declines of 15.87 % ($p < 0.001$) and 21.16 % ($p < 0.001$) in groups 2 and 3, respectively.

Logistic regression analyses were conducted to compare follow-up echocardiographic and endothelial function parameters between the groups (Table 3). When comparing group 1 to group 2, patients in group 1 had significantly increased odds for an abnormal follow-up E/A ratio, with an odds ratio (OR) of 3.372 (95% CI: 1.665–4.478, $p < 0.001$). A similar finding was observed in the comparison of group 1 versus group 3, where the OR was 3.859 (95% CI: 1.032–5.218, $p < 0.001$).

Table 1. Baseline characteristics of studied patients

Variable		Group 1 (n = 27)	Group 2 (n = 15)	Group 3 (n = 13)	p-value
Age		48.00 (43.00; 52.00)	48.00 (44.00; 53.50)	48.00 (46.00; 50.00)	0.905
Sex (female)		27 (100 %)	15 (100 %)	13 (100 %)	1.000
BMI		25.84 (22.95; 30.44)	29.40 (26.55; 31.66)	27.93 (26.09; 29.72)	0.184
Normal weight		11 (40.7 %)	3 (20.0 %)	1 (7.7 %)	0.574
Overweight		7 (25.9 %)	7 (46.7 %)	9 (69.2 %)	
Grade 1 obesity		6 (22.2 %)	4 (26.7 %)	3 (23.1 %)	
Grade 2 obesity		3 (11.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
Grade 3 obesity		0 (0.0 %)	1 (6.7 %)	0 (0.0 %)	
Doxorubicin dose, mg/m ²		247.82 (243.70; 252.61)	246.39 (243.12; 249.86)	245.78 (243.98; 251.85)	0.746
HbA1c, %		8.00 (6.40; 9.05)	8.00 (6.20; 9.00)	8.10 (6.80; 9.20)	0.946
Stage of breast cancer	I	5 (18.5 %)	3 (20.0 %)	2 (15.4 %)	0.629
	II	10 (37.0 %)	4 (26.7 %)	5 (38.5 %)	
	III	7 (25.9 %)	6 (40.0 %)	4 (30.8 %)	
	IV	5 (18.5 %)	2 (13.3 %)	2 (15.4 %)	

Table 2. Changes of echocardiography and endothelial variables over time

Variable name		Group 1 (n = 27)	Group 2 (n = 15)	Group 3 (n = 13)	p G1 vs G2	p G1 vs G3	p G2 vs G3
E/A ratio	Pre-treatment	1.39 (1.27; 1.50)	1.40 (1.29; 1.56)	1.41 (1.17; 1.60)	0.472	0.830	0.685
	After treatment	1.03 (0.89; 1.16)	1.39 (1.22; 1.50)	1.37 (1.22; 1.58)	< 0.001	< 0.001	0.830
	Δ%, p-value	−25.57 %, p < 0.001	−6.10 %, p = 0.108	−2.83 %, p = 0.552			
E/e' ratio	Pre-treatment	6.36 (6.06; 7.10)	6.86 (6.00; 7.91)	6.15 (5.78; 6.83)	0.253	0.337	0.044
	After treatment	9.10 (8.28; 9.99)	7.15 (6.58; 8.03)	7.37 (6.94; 7.72)	< 0.001	< 0.001	0.907
	Δ%, p-value	39.35 %, p < 0.001	6.30 %, p = 0.134	15.46 %, p < 0.001			
IVRT (ms)	Pre-treatment	86.98 (82.81; 95.04)	86.40 (83.39; 90.75)	86.75 (83.01; 88.62)	0.589	0.383	0.611
	After treatment	101.63 (93.80; 111.47)	89.16 (83.03; 96.27)	90.43 (84.95; 92.22)	< 0.001	< 0.001	0.677
	Δ%, p-value	16.38 %, p < 0.001	4.52 %, p = 0.092	3.54 %, p = 0.022			
DT (ms)	Pre-treatment	178.40 (163.22; 196.67)	177.02 (150.27; 191.87)	179.56 (169.41; 191.87)	0.368	0.840	0.297
	After treatment	195.39 (176.94; 206.26)	188.22 (175.14; 200.31)	191.23 (183.15; 200.06)	0.208	0.452	0.589
	Δ%, p-value	8.36 %, p = 0.043	8.65 %, p = 0.007	5.96 %, p = 0.013			
LV EF (%)	Pre-treatment	60.71 (57.30; 63.89)	62.22 (58.53; 65.20)	60.19 (57.35; 62.48)	0.576	0.545	0.239
	After treatment	54.18 (52.91; 57.00)	58.92 (57.36; 60.78)	58.66 (55.12; 63.12)	< 0.001	0.001	0.830
	Δ%, p-value	−9.81 %, p < 0.001	−4.22 %, p = 0.002	−2.06 %, p = 0.377			
FMD (%)	Pre-treatment	13.34 (11.72; 14.00)	12.85 (11.54; 14.05)	13.42 (11.85; 14.21)	0.877	0.737	0.745
	After treatment	7.43 (6.10; 9.23)	10.94 (9.60; 11.93)	10.08 (8.59; 11.72)	< 0.001	< 0.001	0.249
	Δ%, p-value	−39.41 %, p < 0.001	−15.87 %, p < 0.001	−21.16 %, p < 0.001			

In terms of the follow-up E/e' ratio, the analysis revealed that group 1 patients had markedly lower odds compared to both group 2 (OR = 0.251, 95% CI: 0.131–0.482, p < 0.001) and group 3 (OR = 0.12, 95% CI: 0.00143–0.331, p < 0.001), suggesting better diastolic function in these comparisons.

For IVRT, each millisecond increase was associated with a decreased likelihood in group 1 compared to group 2 (OR = 0.905, 95% CI: 0.856–0.957, p < 0.001) and versus group 3 (OR = 0.829, 95% CI: 0.751–0.915, p < 0.001).

No statistically significant differences were observed for deceleration time at follow-up between group 1 and either of the comparison groups, with p-values of 0.19 and 0.311, respectively.

Regarding systolic function, as measured by LV EF, group 1 exhibited higher odds compared to group 2 (OR = 1.456, 95% CI: 1.2–1.768, p < 0.001) and group 3 (OR = 1.225, 95% CI: 1.078–1.392, p = 0.002).

Analysis of endothelial function by FMD, showed that the odds were significantly increased for group 1 versus

group 2 (OR = 2.492, 95% CI: 1.622–3.829, p < 0.001) and versus group 3 (OR = 1.877, 95% CI: 1.352–2.607, p < 0.001).

Discussion

The current study reveals that breast cancer patients undergoing chemotherapy who received SGLT2 inhibitors — either empagliflozin (group 2) or dapagliflozin (group 3) — exhibited significantly better preservation of diastolic function and endothelial health compared with the control group (group 1). In particular, the control group demonstrated a pronounced decline in key echocardiographic parameters, including the E/A ratio and left ventricular ejection fraction, as well as a greater impairment in endothelial function measured by FMD. Follow-up measurements indicate that patients in the control group had significantly higher odds of developing an abnormal E/A ratio compared to both treatment groups, suggesting that the use of SGLT2 inhibitors may mitigate the deleterious cardiac effects typically observed with chemotherapy, which is in line with the study by

Table 3. Logistic regression analysis of the follow-up parameters

Variable	G1 vs G2		G1 vs G3	
	OR (95% CI)	p-value	(OR) (95% CI)	p-value
Follow-up E/A ratio	3.372 (1.665–4.478)	< 0.001	3.859 (1.032–5.218)	< 0.001
Follow-up E/e' ratio	0.251 (0.131–0.482)	< 0.001	0.12 (0.0143–0.331)	< 0.001
Follow-up IVRT (ms)	0.905 (0.856–0.957)	< 0.001	0.829 (0.751–0.915)	< 0.001
Follow-up DT (ms)	0.985 (0.963–1.008)	0.19	0.986 (0.96–1.013)	0.311
Follow-up LV EF (%)	1.456 (1.2–1.768)	< 0.001	1.225 (1.078–1.392)	0.002
Follow-up FMD (%)	2.492 (1.622–3.829)	< 0.001	1.877 (1.352–2.607)	< 0.001

Pabel et al. and Packer et al. [8, 9]. Endothelial function was better preserved in the treatment groups, with significantly lower odds of endothelial impairment compared to controls. Given that endothelial dysfunction is a precursor to atherosclerosis and other cardiovascular events, these findings hold important implications for the long-term cardiovascular health of breast cancer survivors, which is supported by results of the work of Ganbataar et al. [11].

A particularly interesting aspect of these findings is the evidence of a potential class effect among SGLT2 inhibitors [12]. While both empagliflozin and dapagliflozin conferred cardioprotective benefits, subtle differences emerged in their impact on the cardiac parameters assessed [13, 14]. Although the overall trends in diastolic and endothelial function were similar between the two agents, variations in odds ratios suggest that individual drugs within this class may exhibit distinct pharmacodynamic or pharmacokinetic profiles [15, 16]. Such differences could be attributed to variations in receptor affinity, tissue distribution, or off-target effects, which might influence their overall cardioprotective efficacy [17, 18]. This observation of a class effect reinforces the idea that while SGLT2 inhibitors as a group offer a promising strategy for reducing chemotherapy-induced cardiotoxicity, the choice of a specific agent could be important in optimizing patient outcomes.

Conclusions

This study demonstrates that SGLT2 inhibitors, whether empagliflozin or dapagliflozin, provide significant cardioprotective benefits in breast cancer patients with concomitant type 2 diabetes mellitus undergoing chemotherapy. Patients receiving these agents exhibited better preservation of diastolic function and endothelial health compared with controls, as evidenced by more favorable changes in E/A ratio, E/e' ratio, isovolumetric relaxation time, and flow-mediated dilation. Additionally, our findings suggest a potential class effect, with both agents conferring protection while subtle differences in their impact may reflect variations in pharmacological profiles.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
2. Esteve FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):e175-86. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30026-9.
3. Bosman M, Favere K, Neutel CHG, Jacobs G, De Meyer GRY, Martinet W, et al. Doxorubicin induces arterial stiffness: A comprehensive in vivo and ex vivo evaluation of vascular toxicity in mice. *Toxicol Lett*. 2021;346:23-33. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.04.015.
4. Florido R, Daya NR, Ndumele CE, Koton S, Russell SD, Prizment A, et al. Cardiovascular disease risk among cancer survivors. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(1):22-32. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.042.
5. Clayton ZS, Brunt VE, Hutton DA, VanDongen NS, D'Alessandro A, Reis JA, et al. Doxorubicin-induced oxidative stress and endothelial dysfunction in conduit arteries is prevented by mitochondrial-specific antioxidant treatment. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):475-88. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.010.
6. Anastasiou M, Oikonomou E, Zagouri F, Siasos G, Antonopoulos AS, Psaltopoulou T, et al. Flow-mediated dilation of brachial artery as a screening tool for anthracycline-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3072. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1140.
7. Schmidt DW, Argyropoulos C, Singh N. Are the protective effects of SGLT2 inhibitors a "class-effect" or are there differences between agents? *Kidney360*. 2021;2(5):881-5. doi: 10.34067/KID.0000622021.
8. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690-700. doi: 10.1002/ehf.1328.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMOA2022190.
10. Moskva KA, Kikhtyak OP, Kikhtyak TA, Farmaha ML, Leshchuk YL, Leshchuk YS. The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024;20(4):292-6. doi: 10.22141/2224-0721.20.4.2024.1408.
11. Ganbataar B, Fukuda D, Shinohara M, Yagi S, Kusunose K, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol*. 2020;875:173040. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173040.
12. Pankiv VI. Glucocentric and cardiocentric approaches to achieving type 2 diabetes compensation. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2023;19(5):344-8. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1297.
13. Huang YM, Chen WM, Jao AT, Chen M, Shia BC, Wu SY. Effects of SGLT2 inhibitors on clinical cancer survival in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2024;50(1):101500. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101500.
14. Lee S, Zhou J, Leung KSK, Wai AKC, Jeevaratnam K, King E, et al. Comparison of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on the risks of new-onset atrial fibrillation, stroke and mortality in diabetic patients: A propensity score-matched study in Hong Kong. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023;37(3):561-9. doi: 10.1007/s10557-022-07319-x.
15. Chung CT, Lakhani I, Chou OHI, Lee TTL, Dee EC, Ng K, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on new-onset overall cancer in type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Cancer Med*. 2023;12(11):12299-315. doi: 10.1002/cam4.5927.
16. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):79. doi: 10.1186/s12933-023-01798-4.
17. Kuo HH, Wang KT, Chen HH, Lai ZY, Lin PL, Chuang YJ, Liu LY. Cardiovascular outcomes associated with SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):108. doi: 10.1186/s13098-024-01354-4.
18. Patel SM, Kang YM, Im K, Neuen BL, Anker SD, Bhatt DL, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and major adverse cardiovascular outcomes: A SMART-C collaborative meta-analysis. *Circulation*. 2024;149(23):1789-801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568.

Received 07.02.2025

Revised 18.04.2025

Accepted 22.04.2025 ■

Information about authors

Serhii Fedorov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: sfedorov@ifnmu.edu.ua; serfed@i.ua; phone: +380 (66) 801-95-04; <https://orcid.org/0000-0002-2202-4279>

Serhii Herashchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Vice-Rector for Science and Pedagogical Work, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: histology@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (97) 289-34-78; <https://orcid.org/0000-0003-0958-4885>

Irena Kozlova, 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: ikozlova@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (50) 814-04-64; <https://orcid.org/0000-0001-8081-4669>

Mykyta V. Bielinskiy, PhD in Medicine, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua, nbelinskiy@gmail.com; phone: +380 (99) 727-30-23; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3838>

Andrii Herashchenko, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Herashchenko_An@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (68) 677-97-23; <https://orcid.org/0000-0003-4090-7320>

Hlib Roiko, PhD-student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.royko@gmail.com, roikohlib@gmail.com; phone: +380 (50) 177-71-92; <https://orcid.org/0009-0009-9951-9788>

Sviatoslav Vahyl, PhD-student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: vahylsviatoslav@gmail.com; phone: +380 (96) 740-87-96; <https://orcid.org/0009-0008-9658-5272>

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.

Федоров С.В.¹, Геращенко С.Б.¹, Козлова І.В.¹, Белінський М.В.¹, Геращенко А.С.¹, Ройко Г.Д.², Вагиль С.А.²

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кардіопротекторні ефекти інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу в пацієнтів із раком молочної залози та супутнім цукровим діабетом, які отримують хіміотерапію

Резюме. Актуальність. Рак молочної залози залишається найпоширенішою злоякісною пухлиною серед жінок у всьому світі, щороку виявляють мільйони нових випадків. Незважаючи на значний прогрес у хіміотерапії, який значно підвищив показники виживання, ці поліпшення часто супроводжуються побічними ефектами, що можуть поставити під загрозу здоров'я в довгостроковій перспективі. Одним із найбільш небезпечних ускладнень є кардіотоксичність — від незначних, безсимптомних змін серцевої функції до явної, тяжкої серцевої недостатності. **Мета:** оцінити вплив інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2) на діастолічну й ендотеліальну функції в пацієнток із раком молочної залози, які отримують хіміотерапію. **Матеріали та методи.** Проспективне дослідження проводилося на базі Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні, медичного центру «Франкомед» та Львівського медичного центру «Ритм» із січня 2023 року по травень 2024 року. П'ятдесят п'ять пацієнток із підтвердженим раком молочної залози та цукровим діабетом 2-го типу, які були направлені до кардіолога, розділили на три групи: група 1 (контроль, n = 27) — без застосування іНЗКТГ2, група 2 (n = 15) — емпагліфозин 10 мг щоденно та група 3 (n = 13) — дапагліфозин. Перед початком хіміотерапії та після її завершення проводили ехокардіографічні обстеження та вимірювання реакції судин. **Результати.** Група контролю показала вірогідне погіршення діастолічної функції, що підтверджувалося зниженням коефіцієнта Е/А, збільшенням коефіцієнта Е/е' і подовженням часу розслаблення. На противагу цьому групи емпагліфозину й дапагліфозину демонстрували ліпші показники діастолічної та ендотеліальної функцій з менш вираженими змінами ехокардіографічних показників і вимірювання реакції судин. Логістична регресія підтвердила, що в пацієнтів контрольної групи значно вищі шанси виникнення патологічних показників на повторному обстеженні порівняно з групами, які отримували іНЗКТГ2. Також виявлено можливий класовий ефект, оскільки обидва препарати забезпечують кардіопротекцію, проте з деякими відмінностями у впливі, які при цьому не досягли статистичної значущості. **Висновки.** Препарати іНЗКТГ2 здатні зменшувати кардіотоксичність, викликану хіміотерапією, шляхом збереження діастолічної та ендотеліальної функцій у пацієнток із поєднанням раку молочної залози й цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: рак молочної залози; цукровий діабет 2-го типу; хіміотерапія; інгібітори НЗКТГ2; діастолічна функція; ендотеліальна функція

Діагностичне та прогностичне значення запальних індексів у пацієнтів із предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) супроводжується хронічним низькоінтенсивним запаленням, що значно сприяє розвитку інсулінорезистентності та усталенню метаболічної декомпенсації. Запальні індекси, сформовані на основі загального аналізу крові, можуть слугувати доступним інструментом оцінки метазапалення. **Мета:** визначити рівні SII та SIRI у пацієнтів із предіабетом та ЦД2 з метою оцінки їхньої діагностичної та прогностичної цінності. **Матеріали та методи.** До дослідження було залучено 60 осіб, розподілених на три групи: з ЦД2, предіабетом та контрольна група. Проводилось визначення індексів SII та SIRI, а також HbA1c, ARG, iNOS та інших показників. Застосовувались статистичні методи: тест Кра-скела — Уолліса, ROC-аналіз, PCA та кореляційний аналіз. **Результати.** Значення SII було суттєво вищим у групі цукрового діабету порівняно з контрольною групою ($p = 0,008$) та групою предіабету ($p = 0,2414$), що підтверджує прогресуючий характер запалення за рівнів дисглікемії. SIRI не демонстрував суттєвих відмінностей у міжгрупових зіставленнях, але вірогідно корелював із SII (у групі ЦД2 $R = 0,72$; $p < 0,001$). Показник SII займає чільне місце у PCA-аналізі поряд з HbA1c та ARG, а результати ROC-аналізу для SII свідчили про його помірну здатність розрізняти хворих на ЦД2 та здорових осіб ($AUC = 0,719$). **Висновки.** Індекс SII є доступним та інформативним біомаркером для ранньої діагностики та оцінки запального статусу у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну. Дані ROC-аналізу засвідчили помірну діагностичну здатність SII у відмежуванні осіб з ЦД2 від здорових осіб, що відкриває можливості для його використання у скринінгових програмах, особливо на рівні первинної ланки охорони здоров'я. Запальні індекси (особливо SII) є перспективними як додаткові, неінвазивні маркери для ранньої діагностики, прогнозування та моніторингу ефективності терапії у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну. Їх широке впровадження може сприяти персоналізації підходів до лікування та зниженню ризику серцево-судинних ускладнень. Додаткові дослідження необхідні для розробки оптимальних порогових значень індексів, що дозволять їх включити до стандартних алгоритмів обстеження пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; предіабет; системні запальні індекси; діагностика; системне запалення

Вступ

Запалення супроводжує людство з найдавніших часів. Ще у давньоримську епоху Аурелій Цельсій описав класичні прояви запального процесу — почервоніння, набряк, жар, біль та порушення функції [1].

Упродовж останніх десятиліть сформувалося нове уявлення про роль запального процесу в патогенезі метаболічних захворювань. Зокрема, стало очевидним, що цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — це не лише метаболічне, а й запальне захворювання, при якому низькоін-

тенсивне хронічне запалення (НІХ3) слугує фоновим патофізіологічним механізмом, що запускає каскад змін в ендотелії, тканинах-мішенях і підшлунковій залозі [2]. Цей феномен значною мірою пов'язаний зі змінами у стилі життя — зниженням фізичної активності, порушенням харчової поведінки, впливом технологічного середовища [3].

Серед причин виникнення НІХ3 — гіпоксія жирової тканини, порушення функції адипоцитів, активація імунних клітин, дисбіоз мікробіоти кишечника та хро-

нічна глікемічна варіабельність [4]. Саме надмірна продукція прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-6, IL-1 β , індукує резистентність до інсуліну та пошкодження β -клітин підшлункової залози [5]. Ключову роль у регуляції цього процесу відіграють транскрипційні фактори, зокрема NF- κ B (стимулює продукцію прозапальних білків) та PPAR γ (має протизапальні властивості), що робить ці шляхи перспективними мішенями для фармакологічної корекції [6].

Хоча золотим стандартом діагностики системного запалення є визначення рівнів прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- α , ці методики є дорогими, мають високу варіативність результатів та малодоступні для повсякденної практики [7]. У зв'язку з цим все більше уваги привертають запальні індекси — SII (Systemic Immune-Inflammation Index), SIRI (Systemic Inflammation Response Index), NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio), PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio), які формуються на основі показників загального аналізу крові (кількість нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, тромбоцитів) [8].

Результати клінічних досліджень свідчать про тісний зв'язок підвищених значень цих індексів із тяжкістю запальних процесів та ризиком розвитку ускладнень. Зокрема, R.-H. Wang та співавт. підтверджують прогностичну цінність NLR, SII, SIRI та PLR у пацієнтів із внутрішньомозковими крововиливами, що підкреслює їхню роль як надійних маркерів системного запалення [9].

Ці дані дають підстави припускати, що аналогічний підхід може бути ефективно застосований і у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну, зокрема в осіб із предіабетом та ЦД2. Сучасні дослідження свідчать, що у цієї категорії пацієнтів значення запальних індексів можуть бути підвищеними вже на доклінічних стадіях, що відкриває перспективи їх використання як інструменту ранньої діагностики, стратифікації ризику та динамічного моніторингу ефективності лікування. Таким чином, індекси системного запалення (зокрема, NLR, PLR, SII, SIRI) заслуговують на увагу як доступні, неінвазивні та інформативні біомаркери, здатні підвищити точність оцінки запального статусу та прогнозу у пацієнтів із метаболічними порушеннями.

Робота є фрагментом наукового дослідження на тему «Розробка засобів для корекції патологічних змін в органах травної системи в контексті хвороб цивілізації». Державний реєстраційний номер 0124U001922. Термін виконання 2024–2028 роки.

Метою даного дослідження було вивчення змін системних запальних індексів (SII, SIRI) у пацієнтів із предіабетом і цукровим діабетом 2-го типу порівняно з контрольною групою, а також оцінка їх кореляційних взаємозв'язків з іншими метаболічними показниками.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 60 пацієнтів віком від 35 до 70 років, яких розподілили на три клінічні групи залежно від стану вуглеводного обміну. До першої групи (G1) увійшли пацієнти з підтвердженим діагнозом ЦД2, який встановлювався згідно з чинними діагностичними

критеріями, — загалом 20 осіб. Другу групу (G2) становили пацієнти з предіабетом, діагноз яких базувався на виявленому рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) в межах 5,7–6,4 % або на наявності порушення толерантності до глюкози. У цю групу також було включено 20 осіб. Контрольну групу (CG) становили 20 практично здорових осіб без виявлених ознак порушення вуглеводного обміну, які не мали супутніх тяжких хронічних захворювань і не отримували протидіабетичну або протизапальну терапію.

Усі процедури, проведені з пацієнтами, здійснювалися лише після отримання їхньої письмової згоди, яка ґрунтувалася на попередньому інформуванні. Дослідження було схвалене Комітетом з біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 236 від 20.03.2025 р.). Усі учасники не мали гострих запальних захворювань на момент обстеження. До критеріїв виключення належали вагітність, декомпенсовані хронічні захворювання та активні інфекційні процеси.

Методи оцінки вуглеводного обміну включали визначення рівня глюкози натще та HbA1c. Розраховували запальні індекси: SIRI як співвідношення (нейтрофіли $\times$ моноцити)/лімфоцити, а SII як (тромбоцити $\times$ нейтрофіли)/лімфоцити.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм IBM SPSS Statistics 30.0, GraphPad Prism 10.0. Нормальність розподілу визначали за допомогою тесту Д'Агостіно — Пірсона. Дані наводили у вигляді середнього та стандартної помилки середнього ($M \pm m$) у разі нормального розподілу, медіани та міжквартильного розмаху ($Me (Q1-Q3)$) — у разі ненормального розподілу. Відмінності між групами визначали за допомогою тестів Ст'юдента, Манна — Уїтні, Краскела — Уолліса, ANOVA. Кореляційні взаємозв'язки визначали за допомогою рангового критерію Спірмена. Для вивчення взаємозв'язків між досліджуваними показниками використовували метод головних компонент. Для обчислення площі під кривими (AUC), утвореними абсолютними значеннями досліджуваних показників, побудови ROC-кривих використовували методи Ханлі та Уїлсона — Брауна. Значення досліджуваних показників між групами порівнювали за допомогою тесту Краскела — Уолліса (одностороннього ANOVA). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

У процесі аналізу отриманих даних було визначено рівні запальних індексів SIRI та SII у трьох досліджуваних групах: пацієнтів із ЦД2 (G1), осіб із предіабетом (G2) та контрольній групі практично здорових осіб (CG) (табл. 1).

Середній рівень індексу SIRI у групі G1 становив $16,72 \pm 2,19$, у групі G2 — $12,95 \pm 1,44$, а медіанний рівень у контрольній групі — 11,49 (8,25–14,05). Хоча спостерігалася тенденція до підвищення цього показника в осіб із ЦД2, статистично значущих відмінностей між групами не виявлено: між G1 та G2 ($p_1 = 0,3275$), між G1 та контрольною групою ($p_2 = 0,217$), а також між G2 та CG ($p_3 = 0,952$).

Таблиця 1. Значення показників SIRI та SII у досліджуваних групах

Групи Показник	G1	G2	CG	p*
SIRI	16,72 ± 2,19	12,95 ± 1,44	11,49 (8,25–14,05)	p ₁ = 0,3275; p ₂ = 0,217; p ₃ = 0,952
SII	563,80 ± 68,27	410,00 ± 35,07	343,30 ± 26,29	p ₁ = 0,2414; p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,0272

Примітки: * — відмінності значень системних запальних індексів SIRI та SII у пацієнтів із ЦД2 (G1), предіабетом (G2) та в контрольній групі (CG); p₁ — відмінності між G1 та G2; p₂ — між G1 та CG; p₃ — між G2 та CG.

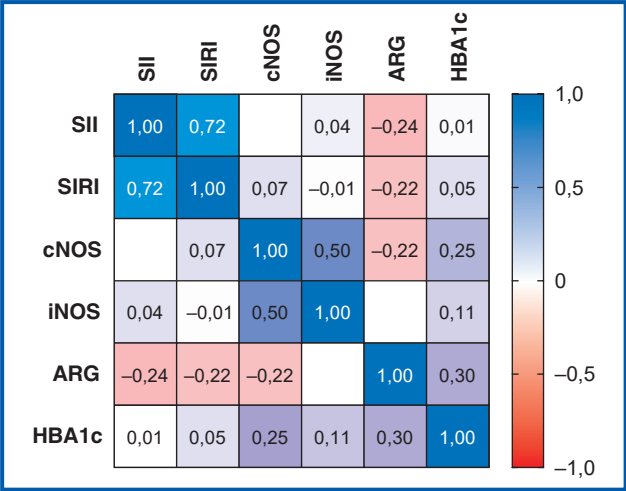


Рисунок 1. Теплова карта кореляцій між системними запальними та метаболічними показниками у групі G1

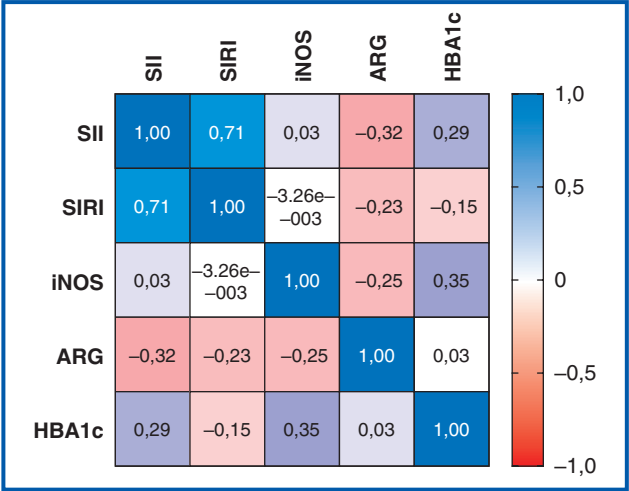


Рисунок 2. Кореляційна теплокарта показників запалення, оксидативного стресу та HbA1c у групі G2

На відміну від цього індекс SII продемонстрував вірогідно вищі значення у пацієнтів із ЦД2: у групі G1 середній рівень SII становив 563,80 ± 68,27, у групі G2 — 410,00 ± 35,07, а у контрольній групі — 343,3 ± 26,29. Статистичний аналіз виявив значущу різницю між G1 і CG (p₂ = 0,008), а також між G2 і CG (p₃ = 0,0272), що вказує на поступове зростання цього індексу зі збільшенням ступеня порушення вуглеводного обміну. Водночас відмінності між групою ЦД2 та предіабету (G1 та G2) не досягли рівня статистичної значущості (p₁ = 0,2414).

Для поглибленого розуміння ролі системних запальних індексів у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну був проведений кореляційний аналіз у групах G1 і G2 (рис. 1, 2).

У групі G1 виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок між SII та SIRI (R = 0,72; p = 0,0002). У групі G2 такий самий взаємозв'язок зберігався (R = 0,71; p = 0,0003) (рис. 1, 2).

Інші показники, такі як HbA1c, ARG (аргіназа), iNOS та cNOS, продемонстрували слабкі або статистично незначущі зв'язки із запальними індексами, за винятком помірного зв'язку між iNOS та cNOS (R = 0,5; p = 0,021) у групі G1 (рис. 1, 2).

З метою визначення того, які саме досліджувані показники найбільше впливають на варіабельність клініко-лабораторних характеристик у пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну, було застосовано метод головних компонент (PCA). За результатами аналізу було встановлено, що перша головна компонента найбільшою мірою асоційована з показником аргінази (ARG), що свідчить про вагоме значення оксидативного

стресу та метаболічних змін у формуванні профілю хворих. Ця компонента пояснює 29 % загальної дисперсії. Друга головна компонента відображає внесок HbA1c і відповідає за 26 % загальної варіації. Розподіл статистично значущих факторів (ARG, HbA1c, SII, SIRI, iNOS), а також їхній відносний кумулятивний внесок у загальну варіацію за результатами PCA наведено на рис. 3.

Третя компонента пов'язана із запальним індексом SII, який забезпечує 19 % внеску у формування загальної структури даних. Таким чином, індекс SII посідає третє місце серед найбільш впливових показників, що пояснюють відмінності між пацієнтами з різним ступенем метаболічних порушень.

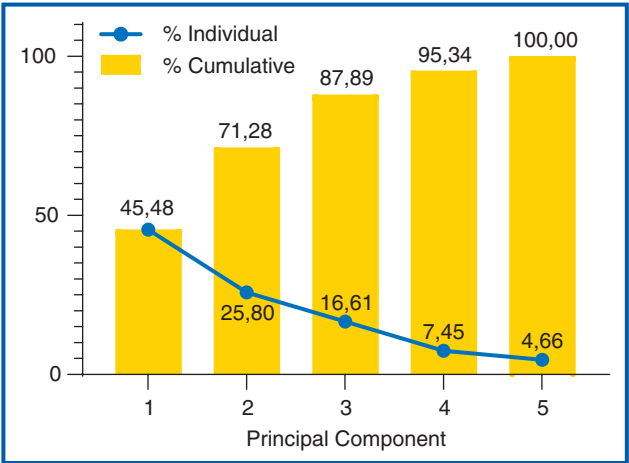


Рисунок 3. «Кам'яний схил» (scree plot) для головних компонент: ARG, HbA1c, SII, SIRI, iNOS за результатами PCA

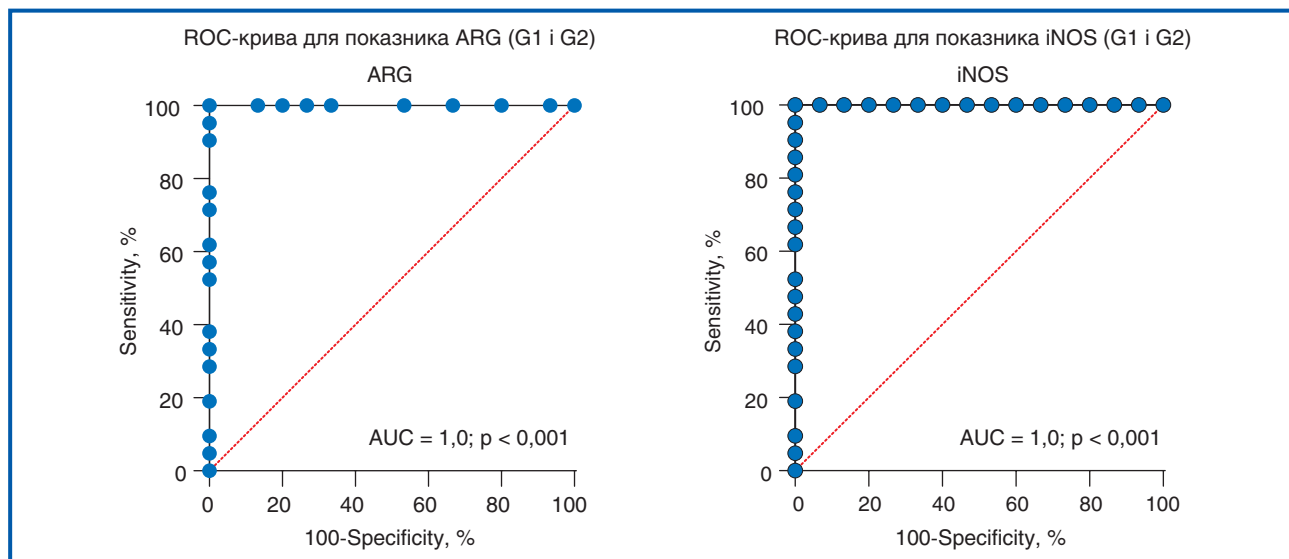


Рисунок 4. ROC-криві для показників ARG та iNOS при диференціації пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та предіабетом

Для оцінки діагностичної здатності системних запальних індексів (SII, SIRI) та маркерів оксидативного стресу (ARG, iNOS) у розмежуванні клінічних груп проведено аналіз характеристичних кривих чутливості та специфічності (ROC-аналіз) (рис. 4).

Показник SII продемонстрував найвищу діагностичну інформативність у порівнянні пацієнтів із ЦД2 та контрольної групи, де площа під кривою (AUC) становила 0,7194 ($p = 0,08$), що відповідає помірній здатності до розмежування. У випадку диференціації між предіабетом і контрольною групою AUC становила 0,6405 ($p = 0,08807$), а між ЦД2 і предіабетом — 0,6317 ($p = 0,18$).

Для індексу SIRI аналіз показав нижчі значення діагностичної точності: при порівнянні груп ЦД2 і предіабету площа під кривою становила 0,5794 ($p = 0,09589$).

Найвищі діагностичні характеристики виявлено для ARG та iNOS при порівнянні ЦД2 і предіабету — AUC = 1,0 ($p < 0,001$) для обох показників.

Обговорення

Результати цього дослідження підтверджують зростання інтересу до запальних індексів, зокрема SII і SIRI, як рутинно доступних, недорогих, але інформативних маркерів метазапалення, що супроводжує прогресування предіабету та ЦД2 [10, 11].

Індекс SII продемонстрував вірогідне підвищення у пацієнтів із ЦД2 порівняно як із контрольною групою, так і з особами з предіабетом, що свідчить про поступове накопичення системного запального навантаження. Така динаміка відповідає даним попередніх досліджень [12, 13], у яких нейтрофільно-тромбоцитарна активація пов'язується з інсулінорезистентністю, атерогенезом та оксидативним стресом.

Хоча індекс SIRI не виявив статистично значущих міжгрупових відмінностей, що свідчить про обмежену діагностичну інформативність SIRI у розрізненні досліджуваних категорій пацієнтів, його тісний кореляцій-

ний зв'язок із SII свідчить про схожі патофізіологічні механізми, пов'язані з активацією моноцитарно-макрофагальної ланки імунної відповіді.

Прямий кореляційний зв'язок між SII та SIRI у групі G1 може свідчити про узгоджене зростання цих індексів як відображення системного запалення. Такий самий взаємозв'язок у групі G2 підкреслює потенціал SII та SIRI як комплементарних біомаркерів на ранніх етапах метаболічних порушень.

Встановлені кореляційні взаємозв'язки між показниками HbA1c, iNOS та cNOS у досліджуваних групах підтверджують, що запальні індекси значною мірою незалежні від класичних метаболічних маркерів (HbA1c) і можуть виступати додатковими незалежними інструментами діагностики та моніторингу. Їхня перевага полягає у доступності, простоті визначення (на основі загального аналізу крові) та можливості багаторазового використання без додаткових витрат.

Найвищу діагностичну інформативність у диференціації практично здорових пацієнтів та пацієнтів із ЦД2 дає індекс SII, проте його ефективність між предіабетом і ЦД є обмеженою. Індекс SIRI у досліджуваних групах показав нижчі значення діагностичної точності, що свідчить про низьку здатність до діагностичного розмежування. Найвищі діагностичні характеристики виявлено для ARG та iNOS при порівнянні ЦД2 і предіабету — AUC = 1,0 ($p < 0,001$) для обох показників, що свідчить про максимальну роздільну здатність цих біомаркерів.

Отримані дані узгоджуються з сучасною літературою. Зокрема, у дослідженні Liu та співавт. встановлено вірогідну асоціацію між підвищеним рівнем SII та наявністю ЦД2, що дозволяє розглядати цей індекс як простий, але ефективний маркер хронічного запалення навіть у пацієнтів без клінічно маніфестованих ускладнень [13]. Про вагоме значення оксидативного стресу та метаболічних змін у формуванні профілю хворих свідчить результат PCA, що встановив показники ARG, HbA1c та SII як найвагоміші у поясненні відмінностей

між пацієнтами з різним ступенем метаболічних порушень. Це підтверджує його інтегральну роль як маркера, що поєднує характеристики системного запалення і метаболічної активності [14, 15]. Прогностичне значення індексу SIRI узгоджується з раніше отриманими даними [16–18].

Обмеження дослідження. Розрахунок індексів SII та SIRI проводили одноразово, у роботі не досліджували динаміку цих індексів на тлі протидіабетичної або протизапальної терапії. Таким чином, потрібні майбутні дослідження, щоб вивчити прогностичну цінність факторів запалення в динаміці та залежно від стажу ЦД2.

Висновки

У пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу спостерігається поступове наростання рівня системного запалення, що відображається у зростанні значень запального індексу SII. Цей індекс у зазначених групах продемонстрував статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою, що дозволяє розглядати його як надійний інструмент для оцінки запального статусу при метаболічних порушеннях.

Індекс SIRI хоча й не показав вірогідної міжгрупової статистичної значущості, проте виявив сильний кореляційний зв'язок із SII як у групі предіабету, так і ЦД2, що вказує на його патофізіологічну спорідненість та потенціал у комплексній оцінці імунзапальних змін.

Результати аналізу головних компонент підтвердили, що індекс SII є вагомим у формуванні загального метаболічного профілю, поступаючись лише глікованому гемоглобіну та аргіназі. Це підкреслює значення SII як інтегрального показника, що поєднує запальні та метаболічні аспекти.

Дані ROC-аналізу засвідчили помірну діагностичну здатність SII у відмежуванні осіб з ЦД2 від здорових осіб, що відкриває можливості для його використання в скринінгових програмах, особливо на рівні первинної ланки охорони здоров'я.

Запальні індекси (особливо SII) є перспективними як додаткові та неінвазивні маркери для ранньої діагностики, прогнозування та моніторингу ефективності терапії у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну. Їх широке впровадження може сприяти персоналізації підходів до лікування та зниженню ризику серцево-судинних ускладнень.

Додаткові дослідження необхідні для розробки оптимальних порогових значень індексів, що дозволять їх включити до стандартних алгоритмів обстеження пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну.

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

Внесок авторів. З.О. Шаєнко — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Г.Ю. Мороховець — аналіз та інтерпретація даних, редагування тексту.

Список літератури

1. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415–445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
2. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papa-mikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):50–59. doi: 10.15420/eur.2018.33.1. PMID: 31131037; PMCID: PMC6523054.
3. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022 Jan 11;55(1):31–55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013. PMID: 35021057; PMCID: PMC8773457.
4. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes*. 2024 Oct;16(10):e70014. doi: 10.1111/1753-0407.70014. PMID: 39435991; PMCID: PMC11494684.
5. Muravlova O, Shaienko Z, Dvornyk I, Sizova L, Ilchenko V, Purdenko T, Shpetnyi O. Diabetes mellitus and COVID-19: living with double risk. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(6):448–454. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1315>.
6. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551. PMID: 37180884; PMCID: PMC10171461.
7. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169–2180. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.059.
8. Nie Y, Zhou H, Wang J, Kan H. Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 31;14:1245199. doi: 10.3389/fendo.2023.1245199. PMID: 38027115; PMCID: PMC10644783.
9. Wang R-H, Zhou W. Predictive value of systemic inflammatory indices for outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol*. 2023;23(1):101. doi:10.1186/s12883-023-03158-7.
10. D'Amico F, Rinaldi L. Systemic immune-inflammation index in metabolic disorders: a review. *Metabolism*. 2022;128:155129. doi:10.1016/j.metabol.2022.155129.
11. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29–36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747. PMID: 7063747.
12. Ozde S, Akture G, Ozel MA, et al. Evaluation of the systemic-immune inflammation index (SII) and systemic immune-inflammation response index (SIRI) in children with type 1 diabetes mellitus and its relationship with cumulative glycemic exposure. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2024;37(7):635–643. doi: 10.1515/jpem-2024-0043.
13. Liu W, Zheng S, Du X. Association of Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index with Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:517–531. doi: 10.2147/DMSO.S447026.
14. Shaienko Z, Akimov O, Kostenko V, Neporada K. The effect of quercetin on the development of oxidative stress and nitric oxide production in the blood of patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2025;32(1):34–39. <https://doi.org/10.46389/rjd-2025-1753>.

15. Ma W, Wu X, Yang L, Yang Y, Zhang H, Wang Y, Xue H, Long X. Predictive value of the dynamic systemic immune-inflammation index in the prognosis of patients with intracerebral hemorrhage: a 10-year retrospective analysis. *Front Neurol.* 2024 Oct 8;15:1444744. doi: 10.3389/fneur.2024.1444744. PMID: 39445194; PMCID: PMC11497262.

16. 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>.

17. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019 Jun 15;11(3):45-63. PMID: 31333808; PMCID: PMC6628012.

18. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules.* 2022 Jan 30;27(3):950. doi: 10.3390/molecules27030950. PMID: 35164215; PMCID: PMC8840622.

Отримано/Received 31.01.2025

Рецензовано/Revised 04.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 22.04.2025 ■

Information about authors

Zlatoslava Shaienko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: zlataligonenko@gmail.com, z.shaienko@pdmu.edu.ua; phone: +380 (50) 033-33-92; <https://orcid.org/0000-0002-8718-7589>

Halyna Morokhovets, PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health with Medical and Labor Examination, Head of the Postgraduate Studies of the Scientific Department, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: g.morokhovets@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6079-6878>

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. Z.O. Shaienko — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, article writing; H.Yu. Morokhovets — data analysis and interpretation, text editing.

Z.O. Shaienko, H.Yu. Morokhovets

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Diagnostic and prognostic value of inflammatory indices in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by chronic low-grade inflammation, which significantly contributes to the development of insulin resistance and progressive metabolic dysfunction. Inflammatory indices derived from complete blood count parameters may serve as accessible and cost-effective tools for assessing meta-inflammation. Objective: to determine the levels of systemic immune-inflammation index (SII) and systemic immune-inflammation response index (SIRI) in patients with prediabetes and T2DM in order to assess their diagnostic and prognostic value. **Materials and methods.** This study included 60 participants divided into three groups: type 2 diabetes, prediabetes, and a control group. The levels of SII, SIRI, HbA1c, arginase, inducible nitric oxide synthase, and other metabolic markers were measured. Statistical methods included Kruskal-Wallis test, receiver operating characteristic (ROC) analysis, principal component analysis (PCA), and Spearman correlation. **Results.** SII was significantly elevated in the T2DM group compared to both the control ($p = 0.008$) and the prediabetes group ($p = 0.2414$), indicating the progression of systemic inflammation alongside glycemic dysregulation. Although SIRI did not demonstrate significant between-group differences, it showed a strong

correlation with SII in the T2DM group ($R = 0.72$; $p < 0.001$). SII is important in the PCA alongside HbA1c and arginase, and ROC analysis for SII revealed its moderate ability to distinguish between diabetic and healthy individuals ($AUC = 0.719$). **Conclusions.** SII may be considered a promising and accessible biomarker for early diagnosis and assessment of inflammation in patients with impaired glucose metabolism. ROC analysis data demonstrated moderate diagnostic ability of SII in distinguishing people with T2DM from healthy individuals, which opens opportunities for its use in screening programs, especially at the primary health care level. Inflammatory indices (especially SII) are promising as additional, non-invasive markers for early diagnosis, prognosis and monitoring of therapy effectiveness in patients with carbohydrate metabolism disorders. Their widespread implementation may contribute to personalization of treatment approaches and reduce the risk of cardiovascular complications. Additional studies are needed to develop optimal threshold values of indices that will allow them to be included in standard algorithms for examining patients with impaired carbohydrate metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; prediabetes; systemic inflammatory indices; diagnosis; systemic inflammation

V.V. Boyko^{1,2}, V.V. Krytsak^{2,3}, A.L. Sochnieva³, V.V. Tkachenko^{2,3}
¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

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

Endoscopic treatment of benign cicatricial tracheal stenoses

Abstract. Background. Benign tracheal stenosis is relatively rare but remains a significant chronic disease due to its drastic symptoms including dyspnoea and inspiratory stridor, and consequent negative effect on quality of life. Traditionally, the surgical approach by resection of the stenotic tracheal segment has been the therapy of choice. However, endoscopic techniques have arisen and may offer a safe and less invasive alternative. The purpose of the study was analysis of results of surgical treatment for tracheal cicatricial stenosis, taking into account the use of minimally invasive endoscopic methods. **Materials and methods.** The study comprised 105 patients with tracheal cicatricial stenosis who were admitted to the clinic of the V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The study was conducted in 2018–2024. The patients were divided into two groups: I group — 75 participants who were initially candidates for endoscopic treatment of tracheal cicatricial stenosis, and surgical intervention was considered only in case of failure, their treatment was conducted until 2018; and group II — 30 people with contraindications to circular tracheal resection or such operation was considered to be inappropriate, their endoscopic treatment was conducted since 2018. **Results.** Modern endoscopic treatment for tracheal cicatricial stenosis with length of < 1.0 cm using precision electrodissection allows to carry out recanalization of the stenosis without complications. With the length of tracheal cicatricial stenosis of more than 50 % of trachea length, the method of choice remains prolonged dilatation with a Montgomery T-tube. **Conclusions.** Minimally invasive endoscopic interventions should be considered as a method of choice to achieve tracheal lumen size sufficient for breathing in patients who have contraindications to radical surgery.

Keywords: tracheal cicatricial stenosis; minimally invasive endoscopic interventions; thyroid

Introduction

Benign tracheal stenosis is a relatively rare yet impactful chronic condition characterised by symptoms such as dyspnoea, inspiratory stridor and poor quality of life [1]. Most commonly, benign tracheal stenosis is observed in young to middle-aged women, which may lead to misdiagnosis of bronchial asthma and therefore delayed diagnosis of benign tracheal stenosis. There are a few potential causes, including damage from a prior intubation, damage from inhaling chemicals or heat, an autoimmune disease, gastro-oesophageal reflux disease or an unknown cause, in which case it is known as idiopathic subglottic stenosis [2].

Tracheal cicatricial stenosis is one of the most severe complications which arise as a result of prolonged orotracheal intubations, tracheostomies, neck injuries with damage to the trachea [2]. It is known that up to 25–30 % surgical interventions on the trachea are accompanied by various complications, as a result of which 10 % of patients die [3, 4].

The main cause of the trachea cicatricial stenosis is prolonged mechanical ventilation of the lungs as a result of severe combined trauma, major surgical interventions, severe somatic pathology. Up to 25 % of patients in the intensive care units are on ventilators for more than a week. According to a number of authors frequency of complications of long-

Table 1. Classification of patients by the type of tracheal cicatricial stenosis

Tracheal cicatricial stenosis	Group 1, abs. (%)	Group 2, abs. (%)	Total, abs. (%)
Post-intubation	29 (38.7)	22 (73.3)	51 (48.6)
Post-tracheostomy	23 (30.6)	8 (26.7)	31 (29.5)
Post-traumatic	8 (10.6)	–	8 (7.6)
Post-burn	6 (8.0)	–	6 (5.7)
Idiopathic	9 (12.0)	–	9 (8.6)
Total	75 (100.0)	30 (100.0)	105 (100.0)

term mechanical ventilation via tracheostomy or intubation tube reaches 80 %. Out of all complications share of tracheal cicatricial stenosis makes up to 25 % of cases. Share of post-intubation tracheal stenoses in the incidence structure makes from 14 to 45 %, post-tracheostomy ones — from 51 to 73 % [5, 6].

Neck injuries with damage to the trachea are in third place among the causes of tracheal cicatricial stenosis, making from 4.8 to 12 % of the total number of diseases [3]. Idiopathic stenosis of trachea occurs in 1–2.9 % of cases [4].

The fact that first endoscopic intervention which is conducted in specialized institutions in patients (more than 40 %) is carried out as an emergency, often in the first hours confirms the importance of timely diagnosis of the disease at the pre-hospital stage [8].

Summarizing everything said above we can state the absence of a generally accepted concept of the use of minimally invasive interventions and traditional operative interventions in tracheal cicatricial stenosis. All of it dictates the necessity of conducting further studies in this important area of clinical thoracic surgery.

The purpose of the study was to analyse the results of surgical treatment of tracheal cicatricial stenosis, taking into account using of minimally invasive endoscopic methods.

Materials and methods

The study comprised 105 patients with tracheal cicatricial stenosis, who were admitted to the clinic of the V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The study was conducted in the period of 2018–2024.

The research met international requirements CONSORT and had corresponding design — retrospective and prospective randomized clinical trial in which the results of treatment of tracheal cicatricial stenosis were studied.

Ethical principles of the research were observed. Permission for the research was granted by the ethical commission of the Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute” (minutes of the meeting No. 3 from January 22, 2024). Written informed consents for the use of the results of treatment for the research were gained from all the patients.

In the process of study various endoscopic methods of tracheal cicatricial stenosis treatment were studied as well as methods of anaesthetic provision, rigid and flexible bronchoscopy. Therefore the 105 patients with tracheal cicatricial stenosis were divided into two groups:

— I group — 75 patients, who were initially candidates for endoscopic treatment of tracheal cicatricial stenosis, and possibility of surgical treatment was considered only in case of failure, their treatment was conducted until 2018;

— II group — 30 patients, in which contraindications to circular tracheal resection were found or such operation was considered to be inappropriate, their endoscopic treatment was conducted since 2018.

Among the patients with tracheal cicatricial stenosis there were 69 male (66 %) and 36 female (34 %) aging 14 to 67 years, average age was 34.3 years. The classification of the patients by gender and age is represented in the Table. The most numerous group was the one with patients ageing 20 to 29 years (25 %). Depending on etiological factor 5 types of tracheal cicatricial stenosis were classified, they are represented in Table 1.

As can be seen from the data in the table, the most frequent were post-intubation (48.6 %) and post-tracheostomy (29.5 %) tracheal cicatricial stenosis, recognized as iatrogenic. According to the classification all the patients had III–IV degree of tracheal cicatricial stenosis.

The diagnosis was established on the basis of complaints, anamnesis and physical examination, application of instrumental and laboratory methods of research, survey radiography of the chest and neck in direct and lateral projections, multispiral computed tomography with the tomographs of the company Philips Netherlands and Somatom definition flash of the company Siemens (Germany), with the aim of identifying the localization, extent, degree of narrowing of the tracheal cicatricial stenosis and to assess the condition of the cartilaginous semi-rings of the trachea in the area of stenosis.

All the patients who came to the clinic for operative treatment underwent standard clinical and laboratory tests.

The diagnosis of tracheal cicatricial stenosis was carried out on the basis of the anamnesis with an indication of previous long-term mechanical ventilation of the lungs with tracheostomy or without it; complaints of respiratory difficulties, which arose 2–3 weeks and more after tracheal extubation, shortness of breath at physical activities or tranquillity, coughing, difficult discharge of sputum; objective data — blood gases, SaO₂.

Before recanalization of tracheal cicatricial stenosis, all patients underwent flexible diagnostic bronchoscopy with a fibrobronchoscope or video bronchoscope of the company Olympus (Japan). During the visual assessment of the upper and lower respiratory tract, the following aspects were taken into account: anatomical features of the epiglottis, scoop-

shaped cartilages and vocal folds, their condition and mobility, the presence or absence of paresis, as well as accompanying inflammatory changes, the presence of cicatricial stenosis, degree of its narrowing, shape and extent, as well as pathological mobility of the walls of the trachea during breathing and coughing (tracheomalacia). An endoscopic sign of tracheal cicatricial stenosis was considered narrowing of the lumen of the trachea only at the level of cicatricial deformation of its walls.

Under postintubation stenosis circular form of stenosis was observed more frequently, under post tracheostomy more frequent was triangular A-shaped stenosis with the apex directed to the front scarred wall. The degree of narrowing and extent of tracheal cicatricial stenosis were defined with the help of flexible endoscope.

If the distal end of the bronchoscope could be passed through the narrowed lumen of trachea, the diameter of stenosis was smaller than the diameter of the bronchoscope (6 mm); in case passing of bronchoscope was impossible, the diameter of narrowing was less than 6 mm.

The extent of stenosis was also defined with the help of flexible bronchoscope on condition there was a possibility to pass the endoscope to the distal border of the stenosis. The extent of the stenosis from the lower to the upper limit of the narrowing was defined by removing the endoscope according to the markings on the bronchoscope tube. Under tracheal cicatricial stenosis with diameter less than 6 mm, in patients of the first group the extent of narrowed area was defined after bulging of the cicatricial stenosis by the same method, and in patients of the second group the extent of tracheal cicatricial stenosis was defined by the CT data.

The walls of the stenosed part of the trachea were characterized by the absence of relief of cartilaginous semirings, thickening and unevenness of the mucous membrane. The extent of tracheal cicatricial stenosis varied from 0.5 to 8.0 cm.

Stenoses less than 1.0 cm in length had a membranous form similar to thin cicatricial bands.

Under each bronchoscopy examination along with measuring of the extent of tracheal cicatricial stenosis, the length of the unaffected parts of trachea and larynx above and the number of unchanged cartilaginous semirings below the tracheal cicatricial stenosis were determined. Absence of their damage was testified by clear contouring of cartilage semirings, the number of which was determined visually and indicated on the bronchoscopy protocol.

Tracheomalacia was determined by increased respiratory mobility of the walls during inhalation and exhalation: under stenosis localization in the cervical part of the trachea tracheomalacia manifested in inspiratory narrowing, in intrathoracic part by expiratory narrowing.

Statistical processing of the data was conducted on a computer IBMPC using software system Statistica V 10.0. To compare average absolute values, we used Student's criteria (t). As a result of the comparative analysis of relative indicators, the ratio criterion was used χ^2 . Confidence intervals were calculated with the help of Fisher's method. The criterion of statistical reliability of the obtained results was considered to be the value $p < 0.05$.

Results

Endoscopic methods of tracheal cicatricial stenoses treatment applied in the first group (till 2018)

In 75 patients of the first group endoscopic treatment was considered to be the main one and with the aim of recanalization of tracheal cicatricial stenoses laser dissection of scar tissue, bulging and stenting in the tracheal cicatricial stenoses area were applied in various combinations depending on the extent of tracheal cicatricial stenoses: the one of less than PCT 1.0 cm long and the one of more than 1.0 cm long.

Endoscopic treatment was conducted with the rigid bronchoscope usage during bronchoscopy under anaesthesia with the ventilator, in operating room conditions, the equipment of which included: rigid respiratory bronchoscope with a set of tubes with a diameter of 7–13 mm; fibro- and video bronchoscopes; surgical neodymium laser; the ventilator; electric or vacuum suction; centralized oxygen supply; equipment for monitoring indicators of gas exchange and hemodynamics; standard set of instruments for tracheal intubation and tracheotomy, as well as for drainage of the pleural cavity, if necessary.

Laser interventions under tracheal cicatricial stenoses were conducted during rigid bronchoscopy under intravenous anaesthesia with the ventilator. Rigid bronchoscope tube was installed over the stenosis area then the laser light guide was passed through the guide, optical telescope or a flexible bronchoscope was used in this role. The laser action was carried out at a distance of 3–5 mm from the tracheal cicatricial stenoses with pulses of 0.7–1.0 per second with an output power of 40 W. Dissection of the scar tissue was carried out radially from the centre to the periphery of the fibrous ring, without reaching the tracheal wall. Under circular form of tracheal cicatricial stenoses dissection was carried out in four directions (at 2, 4, 8 and 10 o'clock), and under irregularly rounded (A-shaped) fibrous ring with pronounced changes along the front wall – in three directions (at 3, 9 and 12 o'clock). We avoided actions on the back (membranous) wall of the trachea. For laser dissection neodymium surgical laser was applied. Bulging of tracheal cicatricial stenoses was carried out with the tubes of rigid bronchoscope under intravenous anaesthesia with the ventilator starting with the tube with diameter of 7 mm, with control of indicators of gas exchange and hemodynamics. The tube of rigid bronchoscope was passed through the zone of tracheal stenosis with careful translational-rotational movements with adequate effort. With such movements we tried to avoid rupture of scar tissue. After passing the tube through the stenosis area we studied the condition of the lower parts of the trachea and bronchi, evacuated the contents of the bronchi, which contributed to the improvement of gas exchange indicators. After that the tube was removed and a tube 1–2 mm larger than the previous diameter was re-introduced. Bulging of tracheal cicatricial stenoses was completed after applying the tube with diameter of 12 or 13 mm.

Bulging of tracheal cicatricial stenoses was carried out both in an emergency and in a planned manner. The indication for emergency bulging was a decompensated tracheal cicatricial stenoses less than 6 mm in diameter, which was clinically manifested by stridor, cyanosis and a decrease in

gas exchange rates. Emergency bulging was conducted immediately after the patient was admitted to the clinic. Planned bulging was conducted under compensated and subcompensated tracheal cicatricial stenoses 5–6 mm in diameter and more. In case of initial bulging tubes with a diameter of 8–9 mm were used.

Tracheal cicatricial stenoses stenting was used to ensure stable preservation of the tracheal lumen, achieved with the help of bulging and laser interventions, as well as formation of a fibrous framework at the level of tracheal cicatricial stenoses. In majority of patients Dumont-type silicone stents with an outer diameter of 12–16 mm were used for stenting, but one of conditions for the installation of such a stent was location of the stenosis 2 cm and more below the vocal folds.

Under laryngeal-tracheal stenoses involving the scar process of the subfold of the larynx in the presence of a tracheostomy we applied silicone Montgomery T-tube.

The Dumont stent was inserted during rigid bronchoscopy with the help of a guide, in which the stent was placed. Rigid bronchoscope tube was inserted about 0.5 cm above the upper limit of tracheal cicatricial stenoses, then it was pushed out of the guide and placed at the level of stenosis. The walls of the stent were straightened with the help of forceps or optical telescope from the set of rigid bronchoscope. Further on the position of the stent was controlled during flexible endoscopy.

Montgomery T-tube was inserted into tracheal cicatricial stenoses via tracheostoma. The essence of the method was as follows: rigid bronchoscope tube was inserted above the tracheostoma and upper limit of stenosis. End of the strong braid was first pulled through the horizontal part of the stent, then through the proximal branch of the vertical part of the stent. After that the braid was inserted into tracheostoma where it was grasped under visual control with forceps inserted through the bronchoscope and pulled out. The other end of the braid was fixed with a clamp at the top of the horizontal part of the stent. At the moment of apnoea, the lower segment of the vertical part of the stent was mechanically inserted through the tracheostomy with the help of a curved clamp into distal part of the trachea. During the following traction of the braid through the tube of the bronchoscope, the upper segment of the vertical part of the stent was immersed through the tracheostomy into the proximal part of the trachea, while the horizontal part of the stent remained outside. On straightening of the stent ventilation was provided by the vertical part of the stent. At the same time, the apnoea lasted a little more than 30 seconds. The horizontal part of the stent provided its firm fixation, as well as control of the patency of the stent with the possibility of its sanitation. The length of the silicone stents was determined individually and exceeded the length of the tracheal cicatricial stenoses area by 0.5–0.8 cm higher and lower the stenosis borders, the proximal edge of the stent was placed below the vocal folds.

Endoscopic methods of tracheal cicatricial stenoses treatment applied in the second group (since 2018)

In all the patients of the second group after preliminary clinical and radiological examination diagnostically flexible bronchoscopy was carried out with video bronchoscope

Exepa II-180 of the company Olympus (Japan) under local anaesthesia with 2% lidocaine solution (5.0–10.0 ml). It allowed not only to estimate the type of tracheal cicatricial stenoses, its degree and if possible, the extent, and when examining in the NBI mode — evaluate the vessels (blood supply) in the scar tissue, and also identify presence or absence of inflammatory changes under reveal of which antibacterial therapy is conducted. The final estimation of degree and extent of tracheal cicatricial stenoses was carried out on the basis of CT data and video bronchoscopy.

The second group included 30 patients who were undergoing treatment since 2018 till the present time, and those who have contraindications to circular resection of the trachea or such operation was considered to be inappropriate. With the aim of recanalization of tracheal cicatricial stenoses in patients in II group we used three endoscopic methods according to a clear dependence on the extent of scar changes: with tracheal cicatricial stenoses with length of < 1.0 cm we carried out only endoscopic electro dissection of scar tissues under the control of NBI without prior bulging; with tracheal cicatricial stenoses with length of > 1.0 cm (less than 50 % of trachea length) the main radical method of treatment was circular tracheal resection, however, preoperative preparation was required for circular tracheal resection in patients with concomitant pathology. With this goal if necessary stenting of the tracheal cicatricial stenoses area was carried out with a self-expanding nitinol stent without coating for 2–3 weeks; under tracheal cicatricial stenoses of more than 50 % of trachea length the method of choice was Montgomery T-tube inserting.

Endoscopic treatment of tracheal cicatricial stenoses in patients of the second group, as well as in patients of the first group, was carried out in conditions of operating room with participation of a thoracic surgeon, endoscopist-bronchologist, anaesthesiologist, endoscopic and anaesthesiology nurses.

Endoscopic treatment of tracheal cicatricial stenoses since 2018 unlike the patients of the first group, was conducted with flexible videobronchoscopy with NBI function under local anaesthesia against the background of spontaneous breathing under intravenous drug sedation, with constant monitoring of hemodynamic indicators.

For electrodissection of scar tissue we used electrosurgical unit EUS-30 and endoscopic knife KD-1 L-1 of the company Olympus (Japan) in the cutting mode (PURE) with capacity of 25–35 W. Dissection of scar tissue was conducted step by step in places of maximum tension and minimal blood supply, identified during NBI, with the exception of the back (membranous) wall of the trachea, bordering the front wall of the oesophagus.

In patients with concomitant pathology (after recent heart attack, stroke, CABG and a number of endovascular operations) emergency stenting of tracheal cicatricial stenoses with nitinol stent without coating which self-expand 1.0 cm was performed as a preoperative preparation for circular tracheal resection, as an alternative to bulging or tracheostomy. The stent was inserted during flexible bronchoscopy under visual control without previous bulging and electrodissection of tracheal cicatricial stenoses, which allowed to avoid injury to the surrounding tissues and achieve good fixation of the

stent. The length of the stent as a rule corresponded to the length of tracheal cicatricial stenoses.

After stenting condition of the patients improved which was confirmed by the gas-exchange indicators (PO_2 , PCO_2 , SaO_2). On provision of adequate therapy, a temporary compensatory effect was achieved, it allowed to conduct circular tracheal resection in the optimal conditions. Presence of the stent allowed to carry out circular tracheal resection according to the developed original technique of anaesthesiologic maintenance of circular tracheal resection without tracheal intubation using a laryngeal mask and jet lung ventilation. The stent was removed intraoperatively along with the resected part of trachea. There were no intra- or postoperative complications.

Long-term endoscopic stenting of tracheal cicatricial stenoses was carried out with silicone Montgomery T-tube. The stent was inserted traditionally with the use of braid during rigid bronchoscopy with visual control with videobronchoscope inserted into the tube of rigid bronchoscope. It was inserted in such a way that the length of the stent did not exceed the limits of tracheal stenosis by more than 0.5 cm. Under subfold stenosis the stent was placed below the vocal folds. Control of the patency of the stent and its sanitation if necessary were conducted through the horizontal part of the T-shaped stent through the tracheostoma which provided for reliable fixation of the endoprosthesis in the lumen of the trachea.

Silicone T-tube stenting was a vital necessity for long stenoses. In the presence of such cicatricial tracheal stenosis, immediately before installation of the T-shaped tube, the trachea was surgically opened longitudinally and scar tissue, if possible, was excised from the lumen of the trachea. The duration of fixation of the T-shaped stent was 12 months or more, which is required for the formation of a new fibrous framework.

With the aim of estimating the results of endoscopic treatment of tracheal cicatricial stenoses we applied the following criteria of efficiency: treatment of tracheal cicatricial stenoses was considered to be efficient in patients in which a fibrous frame with a diameter of the lumen of 1.0 cm or more was formed after the application of endoscopic methods of recanalization of tracheal stenosis sufficient for breathing; treatment of tracheal cicatricial stenoses was ineffective in patients in which restenosis developed after endoscopic treatment.

Due to the different choice of methods of endoscopic treatment of tracheal cicatricial stenoses in two groups of patients, the analysis of treatment results was conducted in each group separately with the goal of determining effective and safe methods among all methods used — for their further implementation in clinical practice.

Discussion

Wide application of endoscopic method of treatment in recent years allows to refuse from emergency operations, and this in its own turn decreases the frequency of post operative complications and overall mortality. Providing quick and adequate restoration of the patency of the respiratory tract, the method allows to eliminate chronic hypoxia, which creates favourable conditions for a planned examination and the choice of optimal treatment tactics.

One of the first interventions performed on patients with decompensated cicatricial stenosis of the trachea, is emergency restoration of airway patency. To carry out this task various endoscopic methods can be applied. They can be classified into two big groups:

- methods aimed at removing part of the scar tissue from the lumen of the trachea (mechanical, physical);
- methods aimed at expansion of the narrowed part of the trachea.

Physical methods of influence are based on the use of properties of various types of radiation or high-frequency currents to destroy biological tissues. These methods can be applied in two modifications — for the destruction of scar-granulation tissues in a circle or their dissection along the length [9].

The main advantage of electrosurgical method lies in the fact that thermal tissue damage is minimal, but general availability and low cost of the equipment make it the most attractive one. Serious disadvantages include presence of contact of electrode with the tissues as a result of which there is a formation of soot and welding of the electrode, which can lead to bleeding [10].

In case all physical methods of destruction of scar and granulation tissue are applied, there is a high probability of damage to adjacent unchanged areas of the trachea. In the future, this will inevitably lead to the development of inflammatory process, which in turn can lead to the involvement of ever more tissues in the scarring process and negatively affect the results of treatment [11].

The safest methods in this regard are the ones aimed at widening the stenosis — bulging and balloon dilatation. These interventions in patients with critical tracheal stenosis are usually performed first. The most accessible method of one-time expansion of the lumen in patients with tracheal cicatricial stenoses is bulging with tubes of a rigid bronchoscope. As a result of such impact there is a local rupture of scar tissues. Consistently using tubes of increasing diameter, it is possible to most quickly (within 0.5–1 minute) and quite effectively restore the lumen of the respiratory tract with the evacuation of the secretion accumulated in the substenotic department. This operation can be carried out with plastic bougies, as well as a set of intubation tubes that are put on the fiberscope. In the presence of a tracheostomy, bougies or tubes are sometimes passed through the tracheostomy opening under local anaesthesia [12].

At the moment expansion of the narrowed area before the introduction of endoprostheses is successfully used [13].

Some authors believe that balloon dilatation allows to restore the lumen of the trachea with minimal trauma to the mucous membrane. Apart from temporary expansion of the narrowed area of the trachea, this technique can be used as an independent method of treating scar stenoses after lung transplantation, circular resection of the trachea, radiation therapy [14].

An important advantage of operations of one-time endoscopic expansion of tracheal cicatricial stenoses is the fact that they allow quickly and effectively expand the lumen, eliminate ventilation disorders and stabilize the patient's condition, while trauma to the intact parts of the trachea is minimal [13].

A significant disadvantage of the method is unstable effect of treatment with the development of restenosis in a considerable part of patients. So as an independent method of treatment, it is used only in a limited number of patients for strict indications. “Bright” period lasts from several hours to several months, most often 7–14 days. Then irrespectively of the method of endoscopic impact on the scar tissue the lumen of the trachea narrows again in a considerable part of patients. The best results were achieved only during conducting repeated expansions of membrane-like stenoses [15].

For the time being there is no universal method of restoring the patency of the respiratory tract, it forces professionals to apply combined methods. For instance photodestruction, electrocoagulation or mechanical removal of tissues supplemented with bougie or balloon dilatation [16].

The opinions of professionals as for advantages of emergency application of the endoscopic methods mentioned above differ. Thus, some authors believe that for decompensated stenoses in seriously ill patients, the only way to help is emergency tracheoscopy with recanalization of trachea using a laser, and emphasize that endoscopic laser interventions are simple, effective and safe way of restoring tracheal patency [17].

Other researches point out that in case of emergency if the patient does not have a tracheostomy, when hypoxemia builds up after induction of anaesthesia, only bulging with the tube of a rigid bronchoscope allows to quickly expand the lumen and restore adequate breathing [18, 19].

Thus, different authors use different methods of endotracheal impact on scar tissue. Each of them chooses one or several most convenient for them methods of restoring airway patency. The choice of method is affected by the personal experience of the doctor, as well technical capabilities of the clinic in relation to a specific clinical situation.

The most important and still not solved problem for today in the surgery of tracheal cicatricial stenosis is maintenance of the lumen in the respiratory tract at the level sufficient for adequate breathing. To provide this task cylindrical structures (stents) are installed in the lumen of the trachea for a long time, this prevents it from narrowing [20].

The choice of the method and way of intrusion depend on the stenosis localization, presence or absence of tracheostomy, general condition of the patient, as well personal experience of the doctor [21].

In case the situation regarding the severity of the patient's condition allows to decide on further tactics during 24 hours, then to ensure reliable patency of respiratory tract orotracheal intubation tube is used [12].

In the presence of a tracheostomy and a low localization of the stenosis, a split section of a thermoplastic intubation tube, extended tracheostomy cannulas or T-shaped tubes are used. With “immature” cicatricial stenoses, some authors leave the tube in the trachea for 3–4 months, during which the scar tissue matures in the form of cicatricial compaction of the walls of the trachea itself, which keeps its lumen from collapsing [22].

In the absence of a tracheostomy, it is advisable to use an endoprosthesis. In case of emergency when stenosis is localized in the cervical and upper thoracic parts of the trachea placing a tracheostomy below the narrowing and inserting a

tracheostomy tube was considered to be the most accessible method in the past. If the narrowing was localized in the middle or lower third of the thoracic trachea, when conventional tracheostomy tubes length was insufficient, extended tracheostomy tubes were used. In the absence of a tracheostomy tube of the required length, a custom-fit split section of thermoplastic tube was sometimes used. The advantage of such constructions lied in the fact that being custom-fit they as a rule did not injure the trachea walls, they were easy to pull out and insert again. Nevertheless, in spite of obvious advantages all these methods had a significant drawback — need to place and support a tracheostomy for a long term, which considerably worsened the patient's quality of life and conditions for conducting surgical operations in the future [23].

The implementing into clinical practice of prostheses which are completely located in trachea as well as development and improving of the ways of their inserting using endoscopic techniques allowed to refuse from emergency open operations in most cases. At the moment most of researches believe that in case of absence of tracheostoma it is more appropriate to use endoprosthesis [24]. Prosthetic trachea as an organ has been developed for many years all over the world. The grafts which were applied at the initial stages with the aim of replacing cartilage framework, and also monolithic, fine-pore, mesh and combined alloprostheses caused granulation and cicatricial stenosis. All the prostheses were placed into trachea during open surgical operation [25].

Requirements for the endoprosthesis are following: lack of toxicity, biological inertness, stability in body tissues, sufficient rigidity, strength, elasticity and flexibility, sufficient drainage function, which allows to remove mucus from the respiratory tract, impermeability to liquid, air and bacteria, easy availability and possibility of sterilization [7].

After installing the prosthesis, all patients may initially (from a few days to weeks) have problems related to the presence of a foreign body in the tracheal lumen — reflex cough and increased tracheobronchial secretion. The inner surface of the prosthesis contributes to the deposition of sputum, in relation to this obturation of its lumen may occur. This process can be prevented when using aerosols with regular mechanical removal of pads during tracheoscopy. Tracheoscopies with sanitation should be performed regularly, and during the first year once every three months. As a result of contact of foreign body with the wall of the trachea there may be formed granulomas. If detected, granulomas should be removed mechanically or with laser and electrocoagulation. Brachytherapy can be used with recurrent granulations [26].

It is known that dilatation of tracheal cicatricial stenosis with the help of stents allows not only to temporarily restore adequate patency of the respiratory tract and prepare the patient for planned surgery, but also contributes to the formation of a reliable fibrous framework around the tread [27].

Nowadays there is no consensus about how long a stent should be kept in the area of stenosis for the lumen to be formed. Authors believe that it is appropriate or the endoprosthesis to stay in the trachea for about 4 months [28].

There is a report where the duration of the endoprosthesis in the tracheal lumen varied from 5 to 24 months. Long-term results have been tracked from 1 to 5 years. After removal of the stent stable positive (good and satisfactory) results were

obtained in 13 patients, unsatisfactory results — in 9 patients. In all the patients with localization of stenosis in the cervical area, a lumen sufficient for breathing was formed as a result of the treatment. In localization of stenosis in the chest such a result was obtained in only 1 patient out of 10. The author makes a conclusion that temporary introduction of a stent of various designs for cicatricial stenosis in the cervical trachea allows to achieve stable effect in all operated patients, but in stenosis with localization in the chest this treatment option is of low efficiency. Thus, the results of long-term dilatation of cicatricial stenosis on stents are controversial. The range of positive results is very wide and varies from 20 to 94.6 % [29].

This condition must be related to the lack of common criteria in the selection of patients and insufficiently large number of patients in whom the method of treatment by dilatation on the endoprosthesis was used. Besides it should be noted that in the literature in its entirety, researchers divide the results of treatment with tubular structures that are fully inserted into the lumen of the trachea, and medical tracheostomy tubes which require functioning tracheostomy, which is fundamental.

Conclusions

Minimally invasive endoscopic interventions should be considered as the method of choice for achieving lumen sufficient for breathing in patients who have contraindications to radical surgery. Modern endoscopic treatment of tracheal cicatricial stenosis of < 1.0 cm with the help of precision electrodissection allows to carry out recanalization of the stenosis without complications. With the length of tracheal cicatricial stenosis of more than 50 % of trachea length the method of choice remains long-term dilatation with Montgomery T-tube.

References

1. Kather D, Steinack C, Franzen DP. Endoscopic treatment of benign tracheal stenosis: a single-centre study. *Swiss Med Wkly*. 2024 Jun 17;154(6):3363. Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/3363>.
2. Ezemba N, Echieh CP, Chime EN, Okorie CO, Okonna FG, Idoko FL, Arua OA. Postintubation tracheal stenosis: surgical management. *Niger J Clin Pract*. 2019;22:134-137. doi: 10.4103/njcp.njcp_288_18.
3. Du C, Ma L, Chai N, Gao Y, Niu X, et al. Factors affecting the effectiveness and safety of submucosal tunneling endoscopic resection for esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc*. 2018;32:1255-1264. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.12.009.
4. Al-Hilli Z, Strajina V, McKenzie TJ. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration improves the diagnosis of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:739-744. doi: 10.1245/s10434-016-5625-1.
5. Kamyshna I, Pavlovych L, Pankiv V, Khodorovska A, Bilous O, Kamyshnyi O. The molecular fundamentals of neurorehabilitation and their modulation by thyroid hormones. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024;20(2):126-132. doi: 10.22141/2224-0721.20.2.2024.1374.
6. Kann BH, Thompson R, Thomas CR Jr, et al. Artificial intelligence in oncology: current applications and future directions. *Oncol*. 2019;33(2):46-53.
7. Holzer K, Bartsch DK. Nodular goiter. *Chirurg*. 2020;91(9):712-719. doi: 10.1007/s00104-020-01218-3 (in German).
8. Hadedeya D, Kay J, Attia A, et al. Effect of postsurgical chronic hypoparathyroidism on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. 2021;10(10):3007-3019. doi: 10.21037/gs-21-181.
9. Dalar L, Karasulu L, Abul Y. Bronchoscopic treatment in the management of benign tracheal stenosis: choices for simple and complex tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1310-1317. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.005.
10. 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.
11. Derwahl KM. Medical treatment of thyroid nodule. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(2):89-91. doi: 10.1055/s-0043-124607.
12. Aydogmus U, Kis A, Ugurlu E. Superior strategy in benign tracheal stenosis treatment: surgery or endoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(8):756-763. doi: 10.1055/s-0040-1715435.
13. Astl J, Plzák J, Betka J. Morbidity and mortality associated with thyroid surgery: retrospective analysis 1991–2010. *Rozhl Chir*. 2021;100(3):118-125. doi: 10.33699/PIS.2021.100.3.118-125.
14. Liu 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;70(2):243-255. doi: 10.1007/s12020-020-02410-5.
15. Freitas C, Martins N, Novais-Bastos H. The role of interventional bronchoscopy in the management of post-intubation tracheal stenosis: a 20-year experience. *Pulmonology*. 2021;27(4):296-304. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.12.004.
16. Jung W, Kang CH, Kim YT, Park IK. Primary intrapulmonary thymoma presenting as a solitary pulmonary nodule. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;50(1):54-58. doi: 10.5090/kjtc.2017.50.1.54.
17. Honglei G, Shahbaz M, Farhaj Z, Ijaz M, Kai SY, Davrieux CF, Cheng SZ. Ultrasound-guided microwave ablation of thyroid nodular goiter and cystadenoma: a single center, large cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e26943. doi: 10.1097/MD.00000000000026943.
18. Navin PJ, Thompson SM, Kurup AN, Lee RA, Callstrom MR, et al. Radiofrequency ablation of benign and malignant thyroid nodules. *Radiographics*. 2022;42(6):1812-1828. doi: 10.1148/rq.220021.
19. Baloch Z, LiVolsi VA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): from look-backs to look-ahead. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(10):862-866. doi: 10.1002/dc.24385.
20. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):70-77. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5935.
21. Nakamura T, Fujikawa R, Otsuki Y, Funai K. Prone position surgery for a subcarinal bronchogenic cyst. *Surg Case Rep*. 2018;12:451. doi: 10.1186/s40792-018-0557-6.
22. Hegedüs L, Frasoldati A, Negro R, Papini E. European Thyroid Association survey on use of minimally invasive techniques for thyroid nodules. *Eur Thyroid J*. 2020;9(4):194-204. doi: 10.1159/000506513.
23. Moffatt DC, Tucker J, Goldenberg D. Management of compression symptoms of thyroid goiters: hemithyroidectomy is equally as successful as total thyroidectomy. *Am J Otolaryngol*. 2023;44(1):103676. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103676.
24. Yazıcıoğlu MO, Yılmaz A, Kocaöz S, et al. Risks and prediction of postoperative hypoparathyroidism due to thyroid surgery. *Sci Rep*. 2021;11:11876. doi: 10.1038/s41598-021-91277-1.

25. Barczyński M, Stopa-Barczyńska M. Hemithyroidectomy for benign euthyroid asymmetric nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(4):101288. doi: 10.1016/j.beem.2019.06.004.
26. Dobnig H, Amrein K. Value of monopolar and bipolar radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(4):101283. doi: 10.1016/j.beem.2019.05.007.
27. Özgül MA, Gül Ş, Çetinkaya E, Turan D, Kirkil G, et al. Our eight years experience in postintubation/posttracheostomy tracheal stenosis. *Tuberk Toraks.* 2019;67(1):55-62. doi: 10.5578/tt.68188.

28. Liu X, Hou B, Qin C, Hao A. Multi-view multi-scale CNNs for lung nodule type classification from CT images. *Pattern Recognit.* 2018;77:262-275. doi: 10.1016/j.patcog.2017.12.022.
29. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, 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.

Received 03.02.2025
Revised 05.04.2025
Accepted 14.04.2025 ■

Information about authors

Boyko Valeriy, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Director of the V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: igusurg@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9274-2153>
Krytsak Vasyly, PhD, Acting Head of the Department of General Surgery and Topographic Anatomy of the Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: kritsakvv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3712-6235>
Sochnieva Anastasiia, PhD, Associate Professor at the Department of General Surgery and Topographic Anatomy of the Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sochnevanastya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0106-5247>
Tkachenko Volodymyr, PhD, Medical Director of the University Clinic of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: volodya55@yahoo.com; <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.

Author's contribution. Boyko V.V. — the development of the research design, the final summary of the article; Krytsak V.V., Sochnieva A.L., Tkachenko V.V. — the development of the study design, collection and processing of patient data, writing the article.

Бойко В.В.^{1,2}, Крицак В.В.^{2,3}, Сочнева А.Л.³, Ткаченко В.В.^{2,3}

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України, м. Харків, Україна

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

Ендоскопічне лікування доброякісних рубцевих стенозів трахеї

Резюме. Актуальність. Доброякісний стеноз трахеї трапляється відносно нечасто, але залишається вагомим хронічним захворюванням унаслідок виражених симптомів, включаючи задишку й інспіраторний стридор, та подальшого негативно-го впливу на якість життя. Традиційно методом вибору був хірургічний підхід — резекція стенозованого сегмента трахеї. Однак з'явилися ендоскопічні процедури, що можуть запропонувати безпечну й менш інвазивну альтернативу. **Мета:** аналіз результатів хірургічного лікування рубцевих стенозів трахеї (РСТ) з урахуванням використання мініінвазивних ендоскопічних технологій. **Матеріали та методи.** До дослідження включено 105 пацієнтів із РСТ, яких лікували в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України». Дослідження проведене у 2018–2024 рр. Хворих розділено на дві групи. Перша група — 75 осіб, які спочатку були кандидатами для ендоскопічного лікуван-

ня РСТ, а можливість хірургічного втручання розглядалася лише в разі невдачі; проліковані до 2018 року. У другу групу увійшли 30 хворих, у яких були виявлені протипоказання до циркулярної резекції трахеї або така операція вважалася недоцільною; ендоскопічне лікування проводилося з 2018 року. **Результати.** Сучасне ендоскопічне лікування рубцевого стенозу трахеї завдовжки < 1,0 см за допомогою прецизійного електророзсічення дозволяє виконати реканалізацію стенозу без ускладнень. При довжині рубцевого стенозу трахеї понад 50 % довжини трахеї методом вибору залишається тривала дилатація Т-подібним стентом Монтгомері. **Висновки.** Мініінвазивні ендоскопічні втручання слід розглядати як метод вибору для досягнення прохідності трахеї в пацієнтів, які мають протипоказання до радикальної операції. **Ключові слова:** рубцеві стенози трахеї; мініінвазивні ендоскопічні втручання; щитоподібна залоза

Herbal and mineral composition for the management of thyroid dysfunction

Abstract. Background. To date, herbal medicine is one of the most promising methods for comprehensive treatment of diffuse and mixed goiter. Under such conditions, it is relevant to use pharmacological preparations based on plant materials that would have a wide range of effects on thyroid function. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness, safety and tolerability of dietary supplements containing L-tyrosine, brown algae extract (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate, as well as dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), sodium selenite and possibilities of their combination. **Materials and methods.** The study included 147 patients with nodular goiter and different thyroid functional state: 23 with diffuse goiter, euthyroidism; 24 with diffuse goiter, subclinical hypothyroidism; 22 with diffuse goiter, subclinical thyrotoxicosis; 27 with nodular goiter, euthyroidism; 25 with nodular goiter, subclinical hypothyroidism, 26 with nodular goiter, subclinical thyrotoxicosis. **Results.** The analysis of the use of herbal medicines showed that dietary supplements containing L-tyrosine, brown algae extract (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate can be recommended alone or as part of a comprehensive treatment for 3 months in patients with endemic and multinodular goiter on the background of hypothyroidism and euthyroidism. In nodular goiter with hyperthyroidism and euthyroidism, it will be more effective to use herbal remedies with the inclusion of dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), sodium selenite alone or as comprehensive treatment for 6 months. Patients with endemic and mixed goiter without thyroid dysfunction are recommended combined therapy with both herbal remedies for 3 months. **Conclusions.** The best effect was achieved with the combined use of both phytopreparations: in euthyroid patients with diffuse and mixed goiter, thyroid status remained normal, antibody levels were unchanged; they presented a significant decrease in volume and a tendency to decrease in the size of thyroid nodules.

Keywords: thyroid gland; hypothyroidism; thyrotoxicosis; nodular goiter; treatment; herbal medicine

Introduction

Over the past decade, there has been a tendency to increase the number of thyroid gland (TG) diseases, which is due to many environmental factors. Among the most important are iodine deficiency and radiation contamination [1, 2].

Almost the entire territory of Ukraine suffers from iodine deficiency. According to the Global Iodine Nutrition Scorecard study, in Ukraine, 382,000 children (80 %) are born every year at risk of disorders due to iodine deficiency [3].

Among the causes of nodular goiter, there are primary and secondary exogenous iodine deficiency. The secondary one occurs when there is an excess of numerous trace elements (manganese, sodium fluoride, iron, cobalt) that

interfere with the absorption of iodine by plants, radiation exposure, monotonous diet, vitamin deficiency in food, consumption of foods containing goitrogens (thiocyanates), a defect in the enzymes involved in the synthesis and metabolism of thyroid hormones, genetic predisposition [4, 5]. Combined iodine and selenium deficit exacerbates the problem of iodine deficiency, leading to increased frequency of hypertrophic and hyperplastic processes in the thyroid gland, autoimmune thyroid diseases, and multinodular goiter [6, 7]. Prolonged iodine deficiency also contributes to the development of thyroid dysfunction: hypothyroidism and thyrotoxicosis (increased ability of autonomous hyperproduction of thyroid hormones by thyroid nodules) [8, 9].

However, despite the proven multifactorial nature of endemic and nodular goiter in regions with iodine deficiency, there are still no unified preventive and rehabilitation programs aimed at eliminating all unfavorable factors that lead to the formation and progression of goiter. According to the current protocols, the following drugs, first of all, are prescribed: potassium iodide, which is not always effective, especially in the case of a combination of several unfavorable factors [10–12]. Under such conditions, the relevance of pharmacological preparations based on plant materials that would have a wide range of effects on thyroid function. According to the WHO, 80 % of people around the world use medicinal herbs for various purposes [13–17].

One of the most available today in the literature is information on the spectrum of therapeutic properties of white cinquefoil [18] (*Potentilla alba* L.), which has found a place in the complex treatment of patients with diffuse toxic goiter, hypothyroidism, diffuse and nodular goiter. The underground part of *Potentilla alba* L. (rhizomes with roots) contains carbohydrates (starch), iridoids, saponins, phenolcarboxylic acids, flavonoids (quercetin), tannins (gallotannin) up to 17 % in the flowering phase. The aerial part contains iridoids, saponins, phenolcarboxylic acids, flavonoids (rutin), tannins up to 6 %. The leaves contain phenolcarboxylic acids, flavonoids (quercetin, kaempferol, cyanidin). Rhizomes and roots of white cinquefoil (*Potentilla alba*) contain flavonoids, macro-iridoids, saponins, carbohydrates, phenolcarboxylic acids, tannins, most of which have significant antioxidant properties that help reduce the levels of peroxide radicals, hydroxyl radicals, and phospholipid degradation, as well as anti-inflammatory properties, antimutagenic and immunomodulatory, antitumor, membrane stabilizing, and thyroprotective properties. The plant also accumulates microelements (iodine, magnesium, copper, selenium, zinc, cobalt, iron, aluminum, and silicon) in physiological doses, which are molecular iodine synergists [19–21].

The literature contains data on the effectiveness of herbal remedies in the complex treatment of hypothyroidism, which include white cinquefoil, dry extract of Baikal skullcap (*Scutellaria baicalensis* Georgi), dry extract of roseroot (*Rhodiola rosea* L.), in other publications, a combination of cinquefoil with selenium and zinc [17].

Given the above, it was important to study the effectiveness and the possibility of using the capsules contains 300 mg of dry extract of roots and rhizomes of cinquefoil (*Potentilla alba*), 39.9 mg of dry extract of chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), 30 mg of dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), 0.1 mg of sodium selenite (*Natrii selenis*) in the form of dry powder, and capsules, which contains 300 mg of L-tyrosine, brown algae extract (*Phaeophyceae*) (which corresponds to 50 µg of iodine), 25 mg of zinc oxide, 2 mg of copper gluconate, folate, which corresponds to 25 of 40 µg folic acid and their combination in case of thyroid pathology.

The fruits of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) contain anthocyanins, flavonoids, organic acids, vitamins C, E, PP, carotenoids, sugars, tannins, vitamin B₉, folic acid, and trace elements (fluorine, iodine, copper, and iron), contribute to stabilization of the endocrine glands, restore thyroid function, and reduce blood sugar and cholesterol levels.

Flowers of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*) contain hyperoside, quercetin, vitexin, saponarethin, orientin, amines (choline, acetylcholine, and trimethylamine), ascorbic acid (18–100 mg%), B-carotene (0.4–2.7 mg%), vitamin K, and phenolic compounds.

Fruits and flowers of redhaw hawthorn improve metabolism, promote weight loss, tone the heart muscle, reduce the excitability of the central nervous system, increase blood supply to the coronary vessels of the heart and brain, eliminate arrhythmia and tachycardia, improve sleep and well-being, normalize blood pressure, and also remove heavy metal salts from the body, lower cholesterol, increase the body's resistance to the effects of unfavorable factors [22].

Selenium is a component of protein compounds named selenoproteins: glutathione peroxidase, deiodinase, thioredoxin reductase, which ensure adequate functioning of the thyroid gland, it participates in the secretion and metabolism of thyroid hormones, activates the conversion of thyroxine into triiodothyronine; promotes optimal functioning of the immune system, free radical scavenging, and has antitumor properties [17].

L-tyrosine is an amino acid that is part of the active centers of some enzymes. Also, residues of this amino acid in proteins can be substrates for enzymes that perform post-translational modification, for example protein kinases. For the construction of thyroid hormones, not only iodine but also other trace elements (selenium, iron, zinc, copper, and calcium) and the amino acid, L-tyrosine.

According to recent studies, tyrosine, in addition to the synthesis of thyroid hormones, is involved in the synthesis of several substances important for the human body, such as norepinephrine and adrenaline, dopamine and melanin. Scientific studies have shown that tyrosine supplementation can reduce the effects of stress and fatigue on cognitive performance in work environments characterized by psychosocial and physical stress [23, 24].

In addition to L-tyrosine, it contains brown algae extract (which corresponds to 50 µg of iodine), zinc, copper, and folate, which are components of the synthesis of one of the most important thyroid proteins, thyroglobulin.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness, safety and tolerability of dietary supplements containing L-tyrosine, brown algae extract (*Phaeophyceae*), zinc, copper, and folate, as well as dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), sodium selenite and possibilities of their combination.

Materials and methods

The study included 147 patients with nodular goiter with different thyroid functional state (23 with diffuse goiter, euthyroidism; 24 with diffuse goiter, subclinical hypothyroidism; 22 with diffuse goiter, subclinical thyrotoxicosis; 27 with nodular goiter, euthyroidism; 25 with nodular goiter, subclinical hypothyroidism, 26 with nodular goiter, subclinical thyrotoxicosis).

The mean age of the patients was 43.24 ± 2.19 years (20 to 72 years). All patients underwent an ultrasound examination (US) on a Canon Aplio a550-AEE 197297 scanner

(Japan). During the ultrasound, we evaluated the volume of the thyroid gland, the presence and size of nodules and the dynamics of these parameters in 3 months to analyze the effectiveness of the therapy. The study included patients with thyroid nodules who were not recommended the FNAB of nodules (THIRADS 2).

All patients underwent a study of the thyroid hormonal status: free thyroxine (T_4), free triiodothyronine (T_3), thyroid-stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroglobulin (Tg-Ab), antibodies to thyroid peroxidase (TPO-Ab).

According to the developed study design, patients with diffuse and mixed goiter in euthyroidism received a combination of herbal remedies containing L-tyrosine, brown algae extract (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate, as well as dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite; patients with diffuse and multinodular goiter, subclinical thyrotoxicosis received a dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite; patients with diffuse and multinodular goiter, subclinical hypothyroidism received a phytopreparation with the inclusion of L-tyrosine, an extract of brown algae (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate. Observations of the above parameters were performed before treatment and after 3 months.

The work is part of the research of the Department of Endocrinology of the IFNMU on the topic "Scientific substantiation and improvement of diagnosis and treatment of endocrinopathies based on the study of priority etiopathogenetic factors and comorbidities". State registration number: 0120U105103.

Results

Under the influence of the treatment, there were changes in clinical symptoms in all study groups. In patients with subclinical thyrotoxicosis on the background of both nodular and mixed goiter who received a phytopreparation containing a dry extract of the roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of the fruits of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite, got improved emotional state, normalized sleep, reduced tremors and sweating. Levels of TSH, T_3 , T_4 corresponded to euthyroidism in 3 months. When comparing the results of ultrasonography of the thyroid gland, we revealed a significant decrease in thyroid volume from $20.95 \pm 3.11 \text{ cm}^3$ to $15.55 \pm 2.92 \text{ cm}^3$ ($p < 0.05$) in patients with multinodular goiter, and from $22.95 \pm 2.15 \text{ cm}^3$ to $17.05 \pm 1.65 \text{ cm}^3$ ($p < 0.05$). It should be noted that the size of the thyroid focal lesions did not change significantly over 3 months of observation.

Thus, the use of a phytopreparation containing a dry extract of the roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of the black chokeberry fruit (*Aronia melanogaster*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite in

patients with multinodular goiter, and subclinical thyrotoxicosis, helps to improve subjective well-being, normalize TSH levels and reduce goiter size.

Our data on the effectiveness of the herbal preparation, which contains a dry extract of the roots and rhizomes of white cinquefoil, are consistent with studies conducted in Ukraine [15, 17].

Patients with diffuse and mixed goiter with subclinical hypothyroidism received a dietary supplement containing L-tyrosine, an extract of brown algae (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate for 3 months. After 3 months, 95.9 % of patients reported improvement in general condition: decreased fatigue, lethargy, drowsiness, facial swelling, hair loss, improved skin condition, which is likely due to improvement of thyroid status. Thus, in 91.7 % of patients with diffuse goiter and subclinical hypothyroidism and 92.0 % of patients with multinodular goiter, respectively, achieved euthyroidism, which proves the effectiveness of the use of this complex in hypothyroidism. When analyzing the dynamics of thyroid ultrasound parameters, the tendency to decrease the volume of the thyroid gland in patients of both groups was established: $21.15 \pm 3.02 \text{ cm}^3$ to $18.69 \pm 2.92 \text{ cm}^3$ ($p > 0.05$) in patients with multinodular goiter, and with $23.56 \pm 2.25 \text{ cm}^3$ to $21.25 \pm 1.55 \text{ cm}^3$ ($p > 0.05$). The size of focal thyroid masses also did not change significantly. In our opinion, for better and faster reduction of goiter size, it is recommended to enhance the effect of dietary supplementation with the inclusion of L-tyrosine, an extract of brown algae (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate with an additional prescription of a phytopreparation containing a dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of the fruit of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite in this cohort of patients, which may be the target for further research.

Discussion

In our opinion, the results obtained in the groups of patients who took complex therapy with the inclusion of phytopreparations for 3 months. In patients with both diffuse and multinodular goiter who were in euthyroidism, got subjectively reduced feeling of pressure, compression in the thyroid area, and improved well-being. Indicators of thyroid status and antibody levels did not change, which allows the use of these herbal remedies in patients with autoimmune thyroiditis. Compared to the pre-treatment values, a significant decrease in thyroid volume was observed: from $21.85 \pm 2.71 \text{ cm}^3$ to $15.85 \pm 2.95 \text{ cm}^3$ ($p < 0.05$) in patients with diffuse goiter and from $22.18 \pm 2.93 \text{ cm}^3$ to $16.15 \pm 2.95 \text{ cm}^3$ ($p < 0.05$) in patients with multinodular goiter. It should also be noted that after treatment in 58 % of patients, the echographic structure of the thyroid tissue improved and a tendency of reducing the size of the nodules was observed. Therefore, in our opinion, the patients should be recommended to continue taking the dry extract of the roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruit (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite for up to 6 months.

Thus, combined therapy with herbal medicines in patients with diffuse and multinodular goiter who were in euthyroidism, subjectively improves the condition of patients, helps to maintain the balance of thyroid hormones, reduces the size of thyroid nodules.

It should be noted that none of the patients had intolerance, side effects, or allergic reactions to the studied phytopreparations during the study.

Thus, we have tested and proved the effectiveness and safety of the use of phytopreparations containing L-tyrosine, extract of brown algae (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate, as well as dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), sodium selenite, and their combination.

Conclusions

Based on our research, it has been shown that phytopreparations can be used in the following treatment regimens: a dietary supplement containing L-tyrosine, an extract of brown algae (Phaeophyceae), zinc, copper, and folate is recommended as a monotherapy for 3 months for patients with endemic and multinodular goiter with hypothyroidism and euthyroidism. A complex herbal preparation containing dry extract of roots and rhizomes of white cinquefoil (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite is recommended as monotherapy for 6 months for patients with endemic and multinodular goiter with thyroid hyperfunction and euthyroidism. Patients with endemic and multinodular goiter without thyroid dysfunction are recommended combined treatment for 3 months and continued use of the herbal medicine with a rational ratio of white cinquefoil rhizomes (*Potentilla alba* L.), dry extract of black chokeberry fruits (*Aronia melanocarpa*), dry extract of flowers and fruits of redhaw hawthorn (*Crataegus sanguinea*), and sodium selenite for up to 6 months.

References

1. Hatch-McChesney A, Lieberman HR. Iodine and iodine deficiency: a comprehensive review of a re-emerging issue. *Nutrients*. 2022;14(17):3474. doi: 10.3390/nu14173474.
2. Street ME, Shulhai AM, Petraroli M, Patianna V, Donini V, et al. The impact of environmental factors and contaminants on thyroid function and disease from fetal to adult life: current evidence and future directions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1429884. doi: 10.3389/fendo.2024.1429884.
3. Pasyechko NV, Kulchinska VM, Naumova LV, Krytskyy TI, Yevstratieva YuV. Subclinical hypothyroidism in women at the stage of natural pregnancy planning and with the use of assisted reproductive technologies in the iodine deficiency region. *Clin Endocrinol Endocr Surg*. 2020;4(72):70-77. doi: 10.30978/CEES-2020-4-70 (in Ukrainian).
4. Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, et al. Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol Trace Elem Res*. 2020;196(2):393-399. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9.
5. Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, et al. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect*. 2010;118(10):1458-1464. doi: 10.1289/ehp.0901331.
6. Demiral Sezer S, Erdoğan Yücel E. Does insulin resistance trigger thyroid nodule? *Intern Emerg Med*. 2021;16(8):2105-2108. doi: 10.1007/s11739-021-02713-z.
7. AlSaedi AH, Almalki DS, ElKady RM. Approach to thyroid nodules: diagnosis and treatment. *Cureus*. 2024;16(1):e52232. doi: 10.7759/cureus.52232.
8. 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.
9. Tarashchenko YuM, Kovalenko AYe, Kravchenko VI, Kovzun OI, Simurov OV. Iodine and selenium deficiency in the pathogenesis of goiter transformation of the thyroid gland and autoimmune thyropathies (literature review and results of own researches). *Endocrinologia*. 2020;25(4):297-304. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.297 (in Ukrainian).
10. Barrea L, Muscogiuri G, de Alteriis G, Porcelli T, Vetrani C, et al. Adherence to the Mediterranean diet as a modifiable risk factor for thyroid nodular disease and thyroid cancer: results from a pilot study. *Front Nutr*. 2022;9:944200. doi: 10.3389/fnut.2022.944200.
11. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067.
12. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary management of thyroid nodules. *Annu Rev Med*. 2022;73:517-528. doi: 10.1146/annurev-med-042220-015032.
13. Turchina S. Vitamin-mineral premix and treatment of diffusive nontoxic goiter. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2018;14(1):59-66. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127094.
14. Parfait BTS, Lawrence MTJ. Pharmacognosy, phytotherapy and modern medicine. *Int J Infect Dis Epidemiol*. 2023;4(1):1-5. doi: 10.51626/ijide.2023.04.00041.
15. Goncharova O, Pankiv V, Pankiv I. Assessment of selenium supply in adolescents living in a rural area. *Child's Health*. 2022;17(6):289-293. doi: 10.22141/2224-0551.17.6.2022.1531.
16. Javidi N, Khorasani ZM, Salari R, Niroumand S, Yousefi M. Achievements in hypothyroidism treatment with herbal medicine: a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Drug Discov Technol*. 2023;20(5):e030423215393. doi: 10.2174/1570163820666230403091841.
17. Ghaffari-Saravi F, Jokar A. Herbal remedies for hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2024;16(1):1-8. doi: 10.22088/cjim.16.1.1.
18. Augustynowicz D, Podolak M, Latté KP, Tomczyk M. New perspectives for the use of *Potentilla alba* rhizomes to treat thyroid gland impairments. *Planta Med*. 2023;89(1):19-29. doi: 10.1055/a-1663-6461.
19. Pankiv VI. New possibilities of phytotherapy for hypothyroidism. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2020;16(2):152-155. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201301.
20. Dorman HJD, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Hiltunen R. Antioxidant and pro-oxidant evaluation of a *Potentilla alba* L. rhizome extract. *Chem Biodivers*. 2011;8(7):1344-56. doi: 10.1002/cbdv.201100043.
21. Alakbarov FU. Medicinal plants used in medieval Azerbaijan phytotherapy. *J Herb Pharmacother*. 2001;1(3):35-49. doi: 10.1080/J157v01n03_04.
22. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, Khoshniat M, Gohari M, Solati Z, Djalali M. Effects of zinc and selenium supplement-

tation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(5):391-399. doi: 10.1080/07315724.2014.926161.

23. Tomczyk M, Latté KP. *Potentilla: a review of its phytochemical and pharmacological profile.* *J Ethnopharmacol.* 2009;122(2):184-204. doi: 10.1016/j.jep.2008.12.022.

24. Deijen JB, Wientjes CJ, Vullings HF, Cloin PA, Langeveld JJ. Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Res Bull.* 1999;48(2):203-209. doi: 10.1016/s0361-9230(98)00163-4.

25. Steenbergen L, Sellaro R, Hommel B, Colzato LS. Tyrosine promotes cognitive flexibility: evidence from proactive vs. reactive control during task switching performance. *Neuropsychologia.* 2015;69:50-55. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.022.

26. Kravchenko V, Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1225494. doi: 10.3389/fendo.2023.1225494.

Received 11.12.2024

Revised 03.02.2025

Accepted 05.02.2025 ■

Information about authors

Oksana Didushko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: odidushko@ifnmu.edu.ua, did-oksana@ukr.net; phone: +380 (68) 677-97-23; <https://orcid.org/0000-0002-7140-1595>

Iryna O. Kostitska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

Iryna Chernyavska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ichernyavska@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0007-8339-6838>

Nataliia Artemenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nartemenko@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-6513-1607>

Taras Romaniv, PhD in Medicine, Assistant, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tomaniv@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0702-3291>

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.

Дідушко О.М., Костіцька І.О., Чернявська І.В., Артеменко Н.Р., Романів Т.В.

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

Ефективність застосування фітотерапії та мінералів при лікуванні дисфункцій щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. На сьогодні фітотерапія є одним із перспективних методів комплексного лікування тиреоїдних дисфункцій. За таких умов актуальним є застосування фармакологічних препаратів на основі рослинної сировини, які б мали широкий спектр впливу на функцію щитоподібної залози. **Мета:** оцінка ефективності, безпеки й переносимості добавок, що містять L-тирозин, екстракт бурих водоростей (Phaeophyceae), цинк, мідь і фолат, а також сухий екстракт коренів і кореневищ перстачу білого (Potentilla alba L.), сухий екстракт плодів чорноплідної горобини (Aronia melanocarpa), сухий екстракт квітів і плодів глоду криваво-червоного (Crataegus sanguinea), селеніт натрію, та можливості їхньої комбінації. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 147 пацієнтів із вузловим зобом та різним функціональним станом щитоподібної залози: 23 — із дифузним зобом, еутиреозом; 24 — із дифузним зобом, субклінічним гіпотиреозом; 22 — із дифузним зобом, субклінічним тиреотоксикозом; 27 — із вузловим зобом, еутиреозом; 25 — із вузловим зобом, субклінічним гіпотиреозом, 26 — із вузловим зобом, субклінічним тиреотоксикозом. **Результати.** Аналіз застосування рослинних препаратів показав, що добавки, які містять L-тирозин, екстракт бурих водоростей (Phaeophyceae), цинк,

мідь та фолат, можуть бути рекомендовані як монотерапія або в складі комплексного лікування протягом трьох місяців у пацієнтів з ендемічним і багатовузловим зобом на тлі гіпотиреозу й еутиреозу. При вузловому зобі з гіпертиреозом та еутиреозом більш ефективно використовувати фітопрепарати з включенням сухого екстракту коренів та кореневищ перстачу білого (Potentilla alba L.), сухого екстракту плодів чорноплідної горобини (Aronia melanocarpa), сухого екстракту квітів та плодів глоду криваво-червоного (Crataegus sanguinea), селеніту натрію як монотерапію або комплексне лікування протягом шести місяців. Пацієнтам з ендемічним та багатовузловим зобом без порушення функції щитоподібної залози рекомендується комбінована терапія обома фітопрепаратами протягом трьох місяців. **Висновки.** Найкращий ефект був досягнутий при комбінованому застосуванні обох фітопрепаратів: у пацієнтів із дифузним та багатовузловим зобом, які перебували в стані еутиреозу, показники тиреоїдного статусу залишались у нормі, рівні антитіл не змінювались, спостерігалось вірогідне зменшення об'єму і тенденція до зменшення розмірів вузлів щитоподібної залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза; гіпотиреоз; тиреотоксикоз; вузловий зоб; лікування; фітотерапія

T.H. Bakaliuk¹, N.R. Makarchuk¹, H.O. Stelmakh¹, V.I. Pankiv²,
L.B. Pavlovych³, O.D. Bilous³, I.I. Kamyshna¹

¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

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

³ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

ROC analysis data and predictors of rehabilitation effectiveness in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a serious chronic disease that significantly impacts quality of life and is one of the leading causes of disability worldwide. Effective rehabilitation for such patients contributes to the improvement of their functional status, reduces the risk of complications, and enhances the overall prognosis. Identifying predictors of the effectiveness of rehabilitation measures allows for the individualization of treatment approaches and optimization of therapeutic strategies. Using ROC analysis to evaluate the diagnostic accuracy of these predictors ensures the reliability of the obtained results and enables more accurate prediction of rehabilitation outcomes. The aim of the study is to identify predictors of the effectiveness of rehabilitation measures in patients with T2DM and to evaluate their diagnostic accuracy using ROC analysis. This will enable the optimization of rehabilitation programs, increase their effectiveness, and improve the quality of life for patients. **Materials and methods.** To predict the effectiveness of rehabilitation in diabetic polyneuropathy, 95 patients with T2DM were examined. Descriptive statistics, correlation analysis, and ROC analysis were used to evaluate the diagnostic accuracy of predictors of rehabilitation effectiveness. **Results.** The analysis indicates a significant association between tobacco smoking status and the effectiveness of rehabilitation. Current smokers have the lowest rehabilitation effectiveness scores, followed by those who quit smoking, with non-smokers having the highest scores. The findings indicate that employment status significantly affects the effectiveness of rehabilitation. The results suggest that higher glycated hemoglobin (HbA1c) levels are moderately associated with decreased rehabilitation effectiveness scores. Patients with higher HbA1c levels, particularly those in the 14–20 range, show significantly worse rehabilitation outcomes compared to those with lower HbA1c levels. The higher DN4 scores are moderately associated with decreased rehabilitation effectiveness scores. **Conclusions.** There is a significant association between smoking status and rehabilitation effectiveness. Non-smokers have the highest rehabilitation effectiveness scores. Socioeconomic factors, such as employment, should be considered when designing rehabilitation programs. Higher HbA1c levels are moderately associated with decreased rehabilitation effectiveness scores. Neuropathic pain severity, as measured by DN4, influences rehabilitation outcomes. **Keywords:** diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy; rehabilitation; physical therapy; prognosis

Introduction

Distal symmetric diabetic polyneuropathy (DPN) is a prevalent complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM), significantly impacting patients' quality of life and functional abilities [1]. DPN is the most common form of neuropathy in the world, affecting 30 to 50 % of diabetic individuals and resulting in significant morbidity and socioeconomic costs [2].

Effective rehabilitation is crucial for managing DPN and mitigating its adverse effects [3]. However, predicting the effectiveness of rehabilitation in DPN patients remains challenging due to the condition's multifaceted nature and individual variability in treatment response [4].

10–15 % of newly diagnosed T2DM patients have DPN, and the prevalence can exceed 50 % in patients with diabetes for more than 10 years. Bilateral limb pain, numbness,

and paresthesia are the most common clinical manifestations in patients with DPN, and in severe cases, foot ulcers can occur, even leading to amputation. The etiology and pathogenesis of diabetic neuropathy are not yet completely clarified, but hyperglycemia, disorders of lipid metabolism, and abnormalities in insulin signaling pathways are currently considered to be the initiating factors for a range of pathophysiological changes in DPN. In the presence of abnormal metabolic factors, the normal structure and function of the entire peripheral nervous system are disrupted, including myelinated and unmyelinated nerve axons, perikaryon, neurovascular, and glial cells. In addition, abnormalities in the insulin signaling pathway will inhibit neural axon repair and promote apoptosis of damaged cells [5].

DPN is a common and debilitating complication of T2DM, affecting a substantial number of patients worldwide. Its impact on quality of life, functional abilities, and overall health underscores the urgent need for effective rehabilitation strategies [6].

Managing DPN involves multifaceted challenges, including varying symptoms, progression rates, and treatment responses among individuals. Identifying reliable predictors of rehabilitation effectiveness can help tailor interventions to individual needs, optimizing patient outcomes [7, 8].

The economic burden of DPN, stemming from increased healthcare costs and reduced productivity, emphasizes the importance of efficient rehabilitation strategies. Effective prediction models can potentially mitigate these burdens by improving treatment efficacy and resource allocation.

By leveraging ROC analysis to assess the diagnostic accuracy of rehabilitation predictors, this study aims to advance clinical practice. It seeks to provide evidence-based insights that healthcare providers can use to enhance decision-making processes and improve the overall management of DPN in patients with T2DM [9].

The aim of the study is to identify predictors of the effectiveness of rehabilitation measures in patients with T2DM and to evaluate their diagnostic accuracy using ROC analysis.

Materials and methods

To predict the effectiveness of rehabilitation in DPN, 95 patients with T2DM were evaluated.

The study was conducted following the approval of the Ethics Committee and in accordance with the Helsinki Declaration’s principles and international ethical standards for

good clinical practice (GCP). All participants provided informed consent.

Pain sensitivity was evaluated with a blunted needle. The presence of neuropathic pain was determined using the DN4 questionnaire [10], which included questions about sensory symptoms and a clinical examination by a physician.

The 95 patients with T2DM were included: those with a low DPN index ($n = 30$, 31.58 %), medium ($n = 34$, 35.79 %), and high DPN index ($n = 31$, 32.63 %). Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) was used for data analysis. Quantitative variables that did not follow a normal distribution were described using the median (Me) and lower and upper quartiles (Q_1 – Q_3). Categorical data were presented with absolute and relative frequencies. The Mann-Whitney U-test was employed to compare two groups on a quantitative variable with a non-normal distribution. Spearman’s correlation coefficient was used to determine the direction and strength of the association between two quantitative indicators. ROC analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of quantitative variables in predicting a categorical outcome. The optimal cut-off value of the quantitative variable was determined using Youden’s J statistic. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

We performed analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on tobacco smoking (Table 1).

In accordance with the presented Table 1, when comparing effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were revealed depending on tobacco smoking ($p < 0.001$) (applied method: the Kruskal-Wallis test).

When evaluating the dependence of the probability of female on the effectiveness of rehabilitation (score) using the ROC analysis, the following curve was obtained (Fig. 1, 2).

The area under the ROC curve comprised 0.644 ± 0.057 with 95% CI: 0.533–0.755. The resulting model was statistically significant ($p = 0.018$).

The cut-off value of effectiveness of rehabilitation (score) which corresponds to the highest Youden’s J statistic is 41.000. The sensitivity and specificity of the method were 84.2 and 43.9 %, respectively.

Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) was performed conditioning on employment (Table 2).

According to Table 2, when comparing effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were

Table 1. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on tobacco smoking

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		Me	Q_1 – Q_3	n	
Tobacco smoking	No	33.00	31.00–35.00	43	< 0.001* $p_{\text{Quit smoking} - \text{No}} = 0.002$ $p_{\text{Yes} - \text{No}} < 0.001$ $p_{\text{Yes} - \text{Quit smoking}} = 0.038$
	Quit smoking	37.00	35.00–41.25	12	
	Yes	42.00	40.00–44.00	40	

Note (here and in Tables 2, 4–9): * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Table 2. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on employment

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		$M \pm SD$	95% CI	n	
Employment	Yes	39.08 ± 5.31	37.60–40.56	52	0.019*
	No	36.35 ± 5.79	34.57–38.13	43	

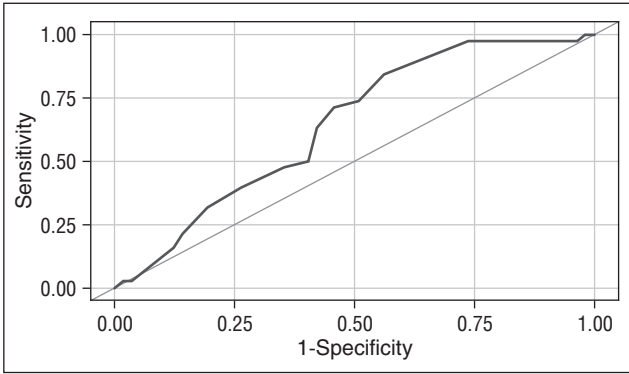


Figure 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability gender on effectiveness of rehabilitation (score)

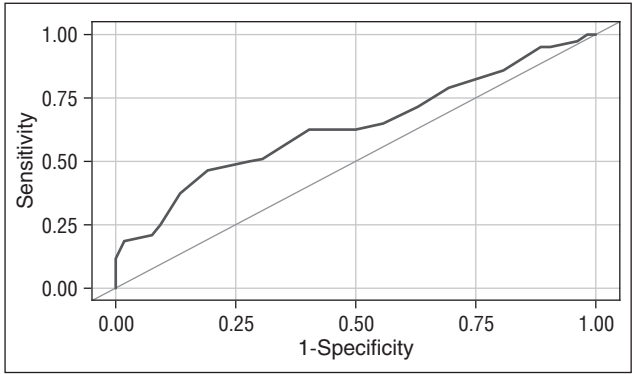


Figure 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability employment on effectiveness of rehabilitation (score)

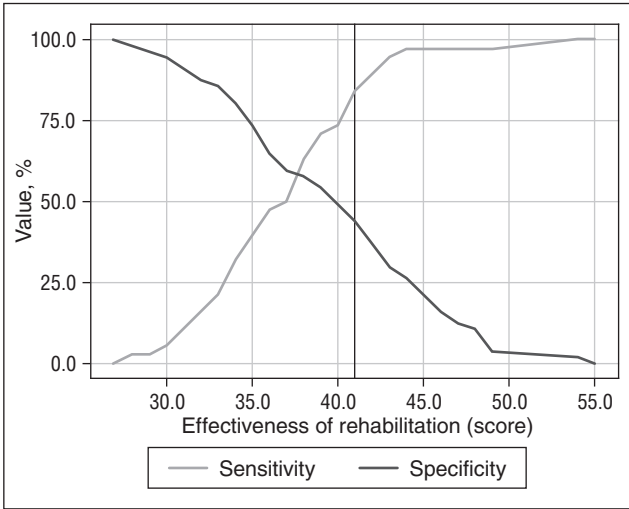


Figure 2. Analysis of the sensitivity and specificity of gender depending on effectiveness of rehabilitation (score)

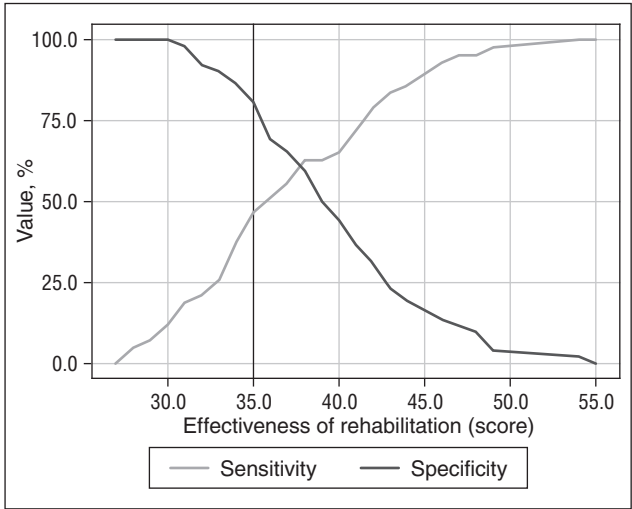


Figure 4. Analysis of the sensitivity and specificity of employment depending on effectiveness of rehabilitation (score)

revealed depending on employment ($p = 0.019$) (applied method: Student's t-test).

When evaluating the dependence of the probability of the effectiveness of rehabilitation (score) using the ROC analysis, the following curve was obtained (Fig. 3, 4, Table 3).

The area under the ROC curve comprised 0.637 ± 0.057 with 95% CI: 0.526–0.748. The resulting model was statistically significant ($p = 0.022$).

The cut-off value of effectiveness of rehabilitation (score) which corresponds to the highest Youden's J statistic is 35.000. If effectiveness of rehabilitation (score) was less than this value, was predicted. The sensitivity and specificity of the method were 46.5 and 80.8 %, respectively.

We performed a correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and glycated hemoglobin (HbA1c) (Table 4).

Table 3. Threshold effectiveness of rehabilitation (score)

Threshold	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV	NPV
39.00	62.8	50.0	50.9	61.9
38.00	62.8	59.6	56.2	66.0
37.00	55.8	65.4	57.1	64.2
36.00	51.2	69.2	57.9	63.2

Table 4. Results of the correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and HbA1c

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
Effectiveness of rehabilitation (score) — HbA1c	0.439	Moderate	$< 0.001^*$

A moderate correlation positive association between HbA1c and effectiveness of rehabilitation (score) was estimated.

Observed dependence of effectiveness of rehabilitation (score) from HbA1c is described by a linear regression equation:

$$Y_{\text{Effectiveness of rehabilitation (score)}} = 0.306 \cdot X_{\text{HbA1c}} - 1.15.$$

With an 1 increase of HbA1c 0.306 change of effectiveness of rehabilitation (score) should be expected. According to the coefficient of determination R² of the resulting model, 33.7 % of the observed variance of HbA1c were explained (Fig. 5).

We performed analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on point HbA1c (Table 5, Fig. 6).

According to Table 5, when comparing effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were revealed depending on point HbA1c (p < 0.001) (applied method: the Kruskal-Wallis test).

We performed a correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and DN4 (score) (Table 6).

A moderate correlation positive association between DN4 (score) and effectiveness of rehabilitation (score) was estimated.

Observed dependence of effectiveness of rehabilitation (score) from DN4 (score) is described by a linear regression equation:

$$Y_{\text{Effectiveness of rehabilitation (score)}} = 0.093 \cdot E_{\text{DN4 (score)}} + 1.039.$$

With an 1 increase in DN4 (score) 0.093 change in effectiveness of rehabilitation (score) should be expected. According to the coefficient of determination R² of the resulting model, 13.7 % of the observed variance of effectiveness of rehabilitation (score) were explained (Fig. 7).

Table 5. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on point HbA1c

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	N	
Point HbA1c	4–6	33.00	30.00–36.00	2	< 0.001* p _{14–20 – 7–8} < 0.001 p _{14–20 – 9–10} < 0.001 p _{14–20 – 11–13} = 0.031
	7–8	35.50	33.00–40.00	42	
	9–10	35.00	33.00–38.00	22	
	11–13	36.00	35.00–40.00	9	
	14–20	44.00	42.00–48.00	20	

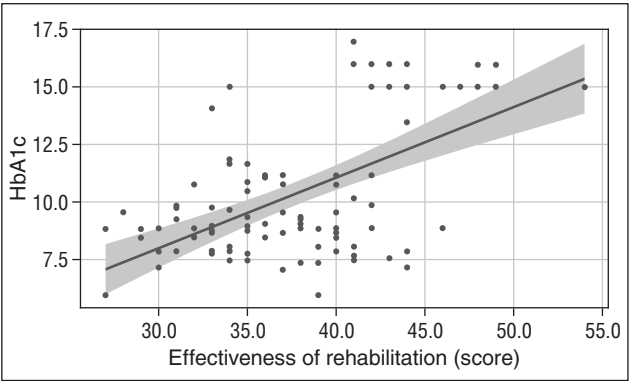


Figure 5. Regression line characterizing the dependence of effectiveness of rehabilitation (score) from HbA1c

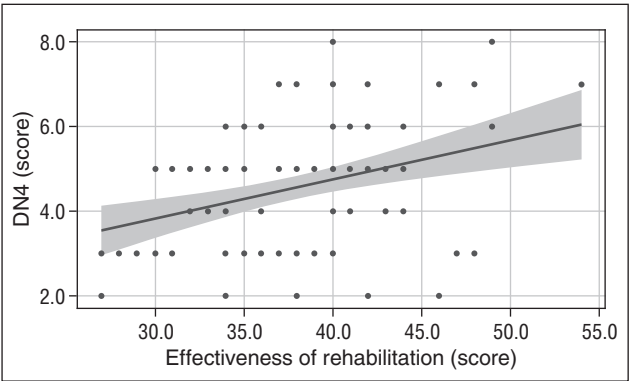


Figure 7. Regression line characterizing the dependence of effectiveness of rehabilitation (score) from DN4 (score)

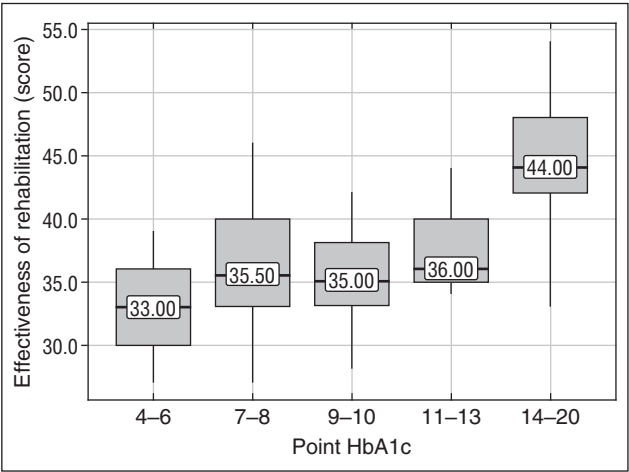


Figure 6. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on point HbA1c

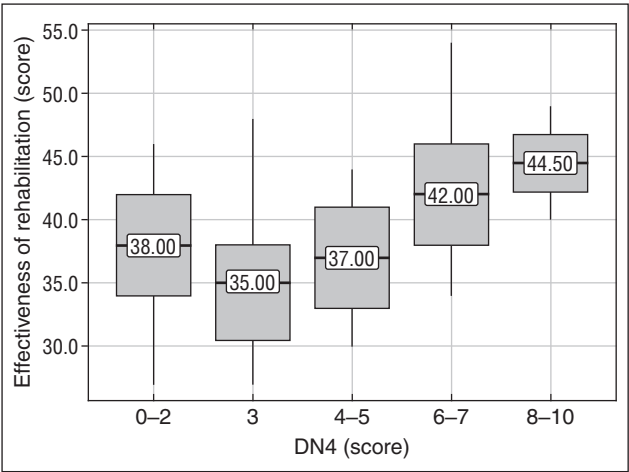


Figure 8. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on DN4

We performed analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on DN4 (Table 7).

In accordance with the presented Table 7, when comparing effectiveness of rehabilitation (score), statistically significant differences were revealed depending on DN4 ($p = 0.003$) (applied method: the Kruskal-Wallis test) (Fig. 8).

Correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and cholesterol level was performed (Table 8).

A weak correlation positive association between cholesterol level and effectiveness of rehabilitation (score) was estimated.

Analysis of point HbA1c was performed conditioning on effectiveness of rehabilitation (Table 9).

According to Table 9, when comparing point HbA1c, statistically significant differences were revealed depending on effectiveness of rehabilitation ($p < 0.001$) (applied method: Pearson's chi-square test).

Discussion

Predicting rehabilitation outcomes in patients with DPN is essential for optimizing treatment efficacy, improving patient quality of life, ensuring cost-effective healthcare, and supporting informed clinical decision-making [11, 12]. Physical therapy is a vital component of the multidisciplinary approach required for effective rehabilitation of diabetic polyneuropathy

[13]. By addressing pain, strength, balance, coordination, flexibility, and overall functional abilities, physical therapy helps patients manage their symptoms and improve their quality of life. Continued research and personalized treatment plans are essential for optimizing rehabilitation outcomes for patients with DPN [14, 15]. The analysis indicates a significant association between tobacco smoking status and the effectiveness of rehabilitation. Current smokers have the lowest rehabilitation effectiveness scores, followed by those who quit smoking, with non-smokers having the highest scores. These findings suggest that smoking status plays a crucial role in rehabilitation outcomes and that non-smokers, show the most improvement according to this measure [16, 17].

Furthermore, the findings indicate that employment status significantly affects the effectiveness of rehabilitation. This underscores the importance of considering socioeconomic factors, such as employment, when designing and implementing rehabilitation programs [18]. Further research might explore the mechanisms behind this association and whether supportive measures for unemployed individuals could enhance their rehabilitation outcomes.

Additionally, the results suggest that higher HbA1c levels are moderately associated with decreased rehabilitation effectiveness scores. This finding highlights the potential influence of glycemic control on rehabilitation outcomes, underscoring the importance of monitoring and managing

Table 6. Results of the correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and DN4 (score)

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
Effectiveness of rehabilitation (score) — DN4 (score)	0.329	Moderate	0.001*

Table 7. Analysis of effectiveness of rehabilitation (score) conditioning on DN4

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation (score)			p
		Me	Q_1-Q_3	n	
DN4	0–2	38.00	34.00–42.00	5	0.003* $p_{6-7-3} = 0.002$
	3	35.00	30.50–38.00	23	
	4–5	37.00	33.00–41.00	48	
	6–7	42.00	38.00–46.00	17	
	8–10	44.50	42.25–46.75	2	

Table 8. Results of the correlation analysis of the association between effectiveness of rehabilitation (score) and cholesterol level

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
Effectiveness of rehabilitation (score) — cholesterol level	0.253	Weak	0.013*

Table 9. Analysis of point HbA1c conditioning on effectiveness of rehabilitation

Variable	Categories	Effectiveness of rehabilitation			p
		High	Moderate	Low	
Point HbA1c	4–6	1 (2.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	< 0.001* $p_{\text{High} - \text{Low}} < 0.001$ $p_{\text{Moderate} - \text{Low}} < 0.001$
	7–8	21 (56.8)	15 (46.9)	6 (23.1)	
	9–10	11 (29.7)	10 (31.2)	1 (3.8)	
	11–13	3 (8.1)	6 (18.8)	0 (0.0)	
	14–20	1 (2.7)	0 (0.0)	19 (73.1)	

HbA1c levels in patients undergoing rehabilitation [19, 20]. The analysis demonstrates a significant association between HbA1c levels and the effectiveness of rehabilitation. Patients with higher HbA1c levels, particularly those in the 14–20 range, show significantly worse rehabilitation outcomes compared to those with lower HbA1c levels. These findings highlight the complex relationship between glycemic control and rehabilitation effectiveness, suggesting that lower HbA1c levels might be associated with improved rehabilitation outcomes. Further research is needed to understand the underlying mechanisms and to confirm these results in larger cohorts.

These results suggest that higher DN4 scores are moderately associated with decreased rehabilitation effectiveness scores. This finding highlights the potential influence of neuropathic pain severity, as measured by DN4, on rehabilitation outcomes. It underscores the importance of addressing neuropathic pain in patients undergoing rehabilitation to potentially enhance their rehabilitation effectiveness. However, further research is needed to explore additional factors contributing to the remaining variance and to improve the predictive power of the model.

Conclusions

There is a significant association between smoking status and rehabilitation effectiveness. Non-smokers have the highest rehabilitation effectiveness scores, followed by those who quit smoking, with current smokers having the lowest scores.

Socioeconomic factors, such as employment, should be considered when designing rehabilitation programs.

Higher HbA1c levels are moderately associated with decreased rehabilitation effectiveness scores. There is a significant association between HbA1c levels and rehabilitation effectiveness, with higher levels, particularly in the 14–20 range, linked to worse outcomes. Glycemic control is important in rehabilitation, and managing HbA1c levels could improve rehabilitation outcomes.

Higher DN4 scores are moderately associated with decreased rehabilitation effectiveness scores. Neuropathic pain severity, as measured by DN4, influences rehabilitation outcomes.

References

1. Hicks CW, Selvin E. *Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes*. *Curr Diab Rep*. 2019 Aug 27;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
2. Fan Q, Gordon Smith A. *Recent updates in the treatment of diabetic polyneuropathy*. *Fac Rev*. 2022 Oct 18;11:30. doi: 10.12703/r/11-30.
3. Bragg S, Marrison ST, Haley S. *Diabetic Peripheral Neuropathy: Prevention and Treatment*. *Am Fam Physician*. 2024 Mar;109(3):226-232.
4. Zochodne DW. *The challenges of diabetic polyneuropathy: a brief update*. *Curr Opin Neurol*. 2019 Oct;32(5):666-675. doi: 10.1097/WCO.0000000000000723.
5. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, et al. *Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 9;14:1265372. doi: 10.3389/fendo.2023.1265372.
6. Kamyshna I, Pavlovych L, Pankiv V, Khodorovska A, Bilous O, Kamyshnyi O. *The molecular fundamentals of neurorehabilitation and their modulation by thyroid hormones*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(2):126-132. doi: 10.22141/2224-0721.20.2.2024.1374.
7. Bakaliuk TG, Makarchuk NR, Stelmakh HO, Martynyuk LP, Strashko YY, Levytska LV. *Quality of life in patients with diabetic polyneuropathy with increased physical activity*. *Wiad Lek*. 2021;74(6):1302-1306. doi: 10.36740/WLek202106102.
8. Chang MC, Yang S. *Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review*. *Ann Palliat Med*. 2023 Mar;12(2):390-398. doi: 10.21037/apm-22-693.
9. Kamyshna II, Pavlovych LB, Kamyshnyi AM. *Prediction of the cognitive impairment development in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism*. *Endocr Regul*. 2022 Jul 13;56(3):178-189. doi: 10.2478/enr-2022-0019.
10. Krtnic D, Rankovic GN, Petkovic I, Cvetanovic A, Conic I, et al. *DN4 questionnaire as a useful tool for evaluating the pharmacotherapeutic response to opioid pharmacotherapy in malignant neuropathy*. *Pharmazie*. 2024 Jun 1;79(6):109-113. doi: 10.1691/ph.2024.4513.
11. Yang Z, Zhang Y, Chen R, Huang Y, Ji L, et al. *Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 30;2018(7):CD010975. doi: 10.1002/14651858.CD010975.pub2.
12. Oggiam DS, Jorgetto JV, Chinini GL, Kusahara DM, Gamba MA. *Distal Symmetric Polyneuropathy Pain in Diabetes Mellitus*. *Aquichan*. 2021;21(3):e213X. doi: 10.5294/aqui.2021.21.3.7.
13. Won JC, Park TS. *Recent Advances in Diagnostic Strategies for Diabetic Peripheral Neuropathy*. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Jun;31(2):230-8. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.230.
14. Sykoti P, Zis P, Vadalouca A, van Seventer R, Huygen F. *Estimating the diagnostic value of DN4 versions*. *Pain Pract*. 2014 Jan;14(1):95. doi: 10.1111/papr.12103.
15. Dakin H, Abel L, Burns R, et al. *Review and critical appraisal of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: an online database and application of the MAPS statement*. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):31. doi: 10.1186/s12955-018-0857-3.
16. D'Souza RS, Barman R, Joseph A, Abd-Elseyed A. *Evidence-Based Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review*. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Aug;26(8):583-594. doi: 10.1007/s11916-022-01061-7.
17. Ahmad I, Verma S, Noohu MM, Shareef MY, Hussain ME. *Sensorimotor and gait training improves proprioception, nerve function, and muscular activation in patients with diabetic peripheral neuropathy: a randomized control trial*. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Jun 1;20(2):234-248.
18. 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 Jul 19;19:1325-1339. doi: 10.2147/CIA.S459492.
19. Mallick-Searle T, Adler JA. *Update on Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Review of Current US Guidelines with a Focus on the Most Recently Approved Management Options*. *J Pain Res*. 2024 Mar 13;17:1005-1028. doi: 10.2147/JPR.S442595.
20. Khdour MR. *Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review*. *J Pharm Pharmacol*. 2020 Jul;72(7):863-872. doi: 10.1111/jphp.13241.

Received 15.01.2025

Revised 28.03.2025

Accepted 09.04.2025 ■

Information about authors

Tetiana Bakaliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: bakalukth@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7619-0264>

Nadiia Makarchuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: nadiya_rm@ukr.net, makarchuk@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5196-1619>

Halya Stelmakh, PhD in Medicine, Assistant, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: stelmakh_ho@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2992-3274>

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>

Larysa Pavlovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: pavlovych.l@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7261-6141>

Oleksandra Bilous, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: office@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7785-2453>

Iryna Kamyshna, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kamyshna_ii@tdmu.edu.ua; phone: +380 (95) 431-30-68; <https://orcid.org/0000-0002-4483-1856>

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.

Бакалюк Т.Г.¹, Макарчук Н.Р.¹, Стельмах Г.О.¹, Паньків В.І.², Павлович Л.Б.³, Білоус О.Д.³, Камишна І.І.¹

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

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

³ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Дані ROC-аналізу та предиктори ефективності реабілітації у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є серйозним хронічним захворюванням, що значно впливає на якість життя та є однією з провідних причин інвалідизації у світі. Ефективна реабілітація таких хворих сприяє поліпшенню функціонального стану, загального прогнозу і зниженню ризику ускладнень. Виявлення предикторів ефективності реабілітаційних заходів дозволяє індивідуалізувати підходи до лікування й оптимізувати терапевтичні стратегії. Використання ROC-аналізу для оцінки діагностичної точності цих предикторів забезпечує надійність отриманих даних та сприяє більш точному прогнозуванню результатів реабілітації. **Мета:** визначити предиктори ефективності реабілітаційних заходів у хворих на ЦД2 та оцінити їхню діагностичну точність за допомогою ROC-аналізу. Це дозволить оптимізувати реабілітаційні програми, підвищити їхню ефективність та поліпшити якість життя пацієнтів. **Матеріали та методи.** Для прогнозування ефективності реабілітації при діабетичній полінейропатії було обстежено

95 осіб із ЦД2. Застосовувалися методи описової статистики, кореляційний і ROC-аналіз для оцінки діагностичної точності предикторів ефективності реабілітації. **Результати.** Аналіз показує сильний зв'язок між курінням та ефективністю реабілітації — курці мають найнижчі її показники. Результати свідчать, що підвищений рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) помірно асоціюється зі зниженням ефективності реабілітації. Пацієнти з вищими рівнями HbA1c, особливо в діапазоні 14–20, мають значно гірші результати реабілітації порівняно з особами з нижчим вмістом HbA1c. Вищі показники DN4 помірно асоціюються зі зниженням ефективності реабілітації. **Висновки.** Встановлений виражений зв'язок між курінням та ефективністю реабілітації. Підвищений рівень HbA1c помірно асоціюється з її зниженням. Тяжкість нейропатичного болю, виміряна за шкалою DN4, впливає на результати реабілітації.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична полінейропатія; реабілітація; фізична терапія; прогнозування

I.M. Fomina¹, T.V. Gavrish¹, K.S. Malikov¹, Yu.V. Ivanova², T.I. Viun²,
S.V. Viun², K.V. Miasoiedov², S.Yu. Bytiak², Ye.B. Radzishevsk²

¹ State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Use of thermoplastically extruded cereal products in nutrition support of patients with chronic pancreatitis and metabolic disorders

Abstract. Background. Chronic pancreatitis (CP) is a complex progressive disease of the pancreas, which is accompanied by significant metabolic disorders, exocrine insufficiency, maldigestion, and malabsorption. Patients with CP often face nutritional deficiencies, which include protein, vitamin, and mineral deficiencies. This leads to weight loss, anemia, and deterioration in the quality of life. One of the key elements in the treatment of such patients is diet therapy aimed at correcting nutrient deficiencies and compensating for impaired digestive system functions. In modern gastroenterological practice, functional food products manufactured using extrusion technology are attracting increasing attention. It allows creating products with high bioavailability, easy digestibility, and an optimal balance of proteins, fats, and carbohydrates. In particular, thermoplastically extruded products based on wheat, buckwheat, and rice cereals, enriched with chicken fillet, carrots, apples, and pumpkin, show high potential in correcting the nutritional status of patients with CP. The purpose of the study was to assess the effectiveness of using thermoplastic extruded products in diet therapy of patients with CP.

Materials and methods. The study involved 110 patients, who were divided into two groups: the main (70 participants with CP who received the proposed mixture for enteral nutrition) and the comparison one (40 people with isolated CP who were fed a standard diet). The assessment of nutritional status included determining the level of albumin, hemoglobin, body mass index, as well as the content of pancreatic elastase-1 in feces. For 12 weeks, patients in the main group received extruded products as the main element of the diet. **Results.** A significant improvement in the nutritional status of the patients was noted. The albumin level increased from 32.1 ± 1.8 g/l to 38.5 ± 2.1 g/l, and hemoglobin from 112 ± 5 g/l to 125 ± 6 g/l. The patients' body mass index increased 1.7 times. All changes were statistically significant. The organoleptic evaluation of the products showed that 91 % of the patients rated them as "tasty" or "very tasty", which ensures a high level of the diet acceptability. In addition, the products are well tolerated, which increases compliance with therapy. **Conclusions.** The use of thermoplastic extruded products in diet therapy for patients with CP is a promising direction in the treatment of this disease. It allows to ensure the correction of nutritional status, improve the quality of life, and also contribute to reducing the risk of developing complications associated with metabolic disorders.

Keywords: chronic pancreatitis; metabolic disorders; extruded products; nutritional support; diet therapy; functional nutrition

Introduction

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive disease of the pancreas, characterized by the development of fibrosis, loss of functional organ tissue, and impaired exocrine and endocrine functions [1]. These pathological changes lead to maldigestion, malabsorption, chronic pain, and serious metabolic disorders that reduce the quality of life of patients and cause a significant medical and social burden [2].

According to current studies, the prevalence of CP in the adult population is 27–50 cases per 100,000 people, and the incidence is increasing annually [3]. The main risk factors are long-term alcohol consumption, smoking, gallstone disease, metabolic syndrome, and genetic predisposition [4].

Patients with CP have progressive exocrine insufficiency, accompanied by a decrease in the level of pancreatic enzymes, including lipase, amylase and trypsin. This causes

malabsorption of nutrients, especially fats and fat-soluble vitamins (A, D, E, K) [5]. Insufficient intake of these substances into the body leads to weight loss, anemia, osteoporosis, the development of polyhypovitaminosis and impaired immune system function [6].

More than 50 % of patients with CP have clinically significant protein and energy deficiencies, which are associated with an increased risk of complications and mortality [7]. Such patients often develop concomitant diseases, in particular hypertension, which significantly complicates the course of CP due to the activation of oxidative stress and systemic inflammation [8].

Modern approaches to the treatment of CP and metabolic disorders are based on multicomponent therapy, which includes drug correction of exocrine insufficiency, diet therapy, control of chronic pain and prevention of complications [9]. Among them, diet therapy plays a key role, which is aimed at compensating for nutrient deficiencies, improving the functional state of the digestive system and the general well-being of patients [10].

However, traditional approaches to diet therapy have a number of limitations associated with poor digestibility of ordinary foods due to impaired enzymatic activity. One of the innovative solutions is the use of functional food products manufactured using thermoplastic extrusion.

The aim of the study is to develop and evaluate the effectiveness of using thermoplastically extruded products in diet therapy for patients with CP, particularly in conditions of exocrine pancreatic insufficiency.

Materials and methods

The study involved 110 patients with an established diagnosis of CP and metabolic disorders, aged 33 to 45 years, who were divided into two groups: the main group (70 people with CP, who, against the background of standard therapy, received the proposed mixture for enteral nutrition), the comparison group (40 people with CP, whose nutrition was carried out according to dietary table No. 5 according to Pevzner [11]) who were treated in the Department of Liver and Extrahepatic Biliary Surgery of the State Institution "Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ukraine and the Department of Gastroenterology of the 18th City Clinical Hospital (Kharkiv) in the period from 2023 to 2024. All patients were examined according to a single program developed on the basis of the order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 4, 2023 No. 1204 "On Approval of the Unified Clinical Protocol of primary and specialized medical care "Chronic pancreatitis", taking into account the Cambridge classification of chronic pancreatitis. The research methods are ethical and meet international standards. The participants were informed and gave informed consent to participate in the study, which does not pose risks to their health and well-being. The study received approval from the ethics committee.

The age of the patients in the main group ranged from 33 to 45 years with a median of 38 years, the ratio of men to women was 27.1 and 72.9 %, respectively. In the comparison group, the age of the patients ranged from 32 to 43 years with

a median of 33 years, and the ratio of men to women was 30 and 70 %, respectively. Thus, the groups are comparable in terms of gender and age.

Together with specialists from the Department of Bakery and Confectionery Technology of the State Biotechnological University (Kharkiv, Ukraine), mixtures for enteral nutrition of patients with CP were developed and tested, taking into account the daily nutritional needs and nutrient malabsorption syndrome. The developed extruded products were made on the basis of wheat, buckwheat and rice cereals with the addition of chicken fillet, carrots, pumpkin and apples. Extrusion technology provided high bioavailability of nutrients and improved organoleptic properties, which was important for patients with digestive disorders.

Given that the level of nutritional status disorders in patients with CP varies depending on the cause of the disease and its severity, and requires an individual approach to correction, the main goal of nutritional support in the treatment of CP is to achieve adequate caloric and nutritional value of food products and the diet as a whole through the products recommended for use.

The nutrition plan during treatment included an individually balanced diet that brings the usual food intake closer to a healthy and balanced nutritional model. Additionally, high-calorie drinks were taken into account, which contribute to an increase in the supply of energy and nutrients. The nutrition plan for patients in the main group included fortified foods and dietary supplements to prevent deficiencies of essential nutrients.

Method of manufacturing mixtures for enteral nutrition. In the process of thermoplastic extrusion, loose raw materials were prepared in the form of a mixture and through a special hole entered the working chamber, where they were mixed while moving along it along a complex trajectory, which leads to an increase in the degree of compression. The degree of compression was determined by the ratio of the area of the working channel to the total area of the exit jets through which the product exits from the matrix. During extrusion, the initial material containing starch was subjected to thermomechanical action, which leads to its destruction and transformation from a state of loose dispersed material into an elastic-viscoplastic mass (gel). This mass is characteristic of highly concentrated starch pastes and denatured proteins.

The following cereals were selected as the main grain product allowed for consumption by patients with pancreatitis: wheat, buckwheat and rice. Chicken fillet, carrots, apples and pumpkin were selected as enriching additives for fortification of traditional cereal products. In order to expand the range of products with different taste and nutritional benefits, the possibility of producing products separately based on each cereal and their mixtures was considered. Namely, product technologies were developed based on the following mixtures: wheat vitamin mixture; wheat protein mixture; buckwheat vitamin mixture; buckwheat protein mixture; rice vitamin mixture; rice protein mixture; combined mixture.

The following research methods were used in the work on creating mixtures.

The amino acid score was determined by the ratio of the amount of each essential amino acid in the protein under study to the amount of the same amino acid in the “ideal protein”:

$$\text{Amino acid score} = \frac{\text{mg AA in 1 g of the tested protein}}{\text{mg of AA in 1 g of ideal protein}} \times 100, \quad (1)$$

where AA is any essential amino acid.

The method for determining the biological value of a protein by the adjusted amino acid score taking into account the limiting amino acid and the “apparent” digestibility of the protein — PDCAAS was proposed by FAO/WHO in 1991 according to the formula of G. Schaafsma, 2000.

$$\text{PDCAAS, \%} = \frac{\text{mg of limiting AA in 1 g of the tested protein}}{\text{mg of the same AA in 1 g of ideal protein}} \times \text{CD} \times 100, \quad (2)$$

where CD is the coefficient of “apparent” protein digestibility of the product.

DIAAS is a relatively new method recommended by FAO/WHO and used as the main one in assessing the protein value of protein. It assesses the biological value by amino acid score, adjusted for the digestibility of essential amino acids in the ileum, based on measuring the digestibility of each individual essential amino acid in the small intestine, namely in its section — the ileum — as opposed to the traditionally accepted method of determining protein digestibility, which is measured in feces.

$$\text{DIAAS, \%} = 100 \times \frac{\text{mg of limiting AA in 1 g of the tested protein}}{\text{mg of the same AA in 1 g of ideal protein}} \times \text{CD of amino acid in the ileum.} \quad (3)$$

The energy value of extruded products based on wheat cereals was about 340 kcal; buckwheat cereals — 303 kcal; rice cereals — 317 kcal and a mixture of cereals — 322 kcal.

The carbohydrate content was within 60–66 g per 100 g of product and fluctuated significantly with changes in the recipe composition.

An important component is meeting the patient’s needs for micronutrients, and it is worth noting that the most common deficiency is that of vitamins D, K and E. Deficiency of water-soluble vitamins is less common. In addition, many patients may have clinical and laboratory indicators of mineral deficiencies, such as magnesium, iron, zinc and selenium [12].

Tables 1 and 2 show the content of vitamins, macro- and microelements in extruded products for nutritional support of patients with CP.

The calculation of the amino acid score of the developed mixtures is given in Table 3.

The formula proposed at the meeting of the FAO Expert Consultative Meeting in 2011 [13] was used as the reference protein.

Patients of the main group consumed the developed mixtures both in dry form and by pouring them with warm water, since warm liquid nutrition is recommended for patients with pancreatitis. The consistency of the product prepared for consumption depended on their personal preferences. When pouring the product with water, it acquired the taste properties of the corresponding porridge with meat or with fruits and vegetables.

The clinical study included the collection of data on the history of the disease, the frequency of exacerbations and concomitant pathologies. All participants signed an informed consent to participate in the study, which was approved by the ethics committee.

The study protocol provided for a baseline assessment of the patients’ condition before the start of the use of extruded products, an intervention lasting 30 weeks with a subsequent control examination (on the day 31–32 day of observation).

Table 1. Vitamin content in extruded products for nutritional support of patients with chronic pancreatitis

Nutrient	Unit of measurement	Wheat vitamin mixture	Wheat protein mixture	Buckwheat vitamin mixture	Buckwheat protein mixture	Rice vitamin mixture	Rice protein mixture
Vitamin A, PE	µg	50.99	42.39	50.69	51.35	27.84	21.08
Beta carotene	mg	0.47	0.38	0.47	0.47	0.25	0.19
Vitamin B ₁ , thiamine	mg	0.40	0.40	0.20	0.21	0.36	0.36
Vitamin B ₂ , riboflavin	mg	0.30	0.31	0.30	0.31	0.09	0.09
Vitamin B ₃	mg	4.90	5.45	5.01	5.57	0.04	0.34
Vitamin B ₄ , choline	mg	23.36	28.47	53.01	57.89	88.56	90.76
Vitamin B ₅ , pantothenic acid	mg	0.91	0.99	1.19	1.27	0.64	0.68
Vitamin B ₆ , pyridoxine	mg	0.40	0.45	0.40	0.44	0.57	0.59
Vitamin B ₉ , folate	µg	78.11	77.60	42.04	42.11	37.13	37.02
Vitamin E, alpha tocopherol, TE	mg	1.37	1.36	0.10	0.11	0.88	0.88
Vitamin H, biotin	µg					12.45	12.39
Vitamin K, phyloquinone	mg	2.98	2.81	0.62	0.62	0.32	0.24
Vitamin PP, HE	mg					5.50	5.47
Niacin	mg					3.94	3.92
Vitamin C	mg	1.00	0.49	1.10	0.56	0.55	0.25

Table 2. Content of macro- and micronutrients in extruded products

Nutrient	Unit of measurement	Wheat vitamin mixture	Wheat protein mixture	Buckwheat vitamin mixture	Buckwheat protein mixture	Rice vitamin mixture	Rice protein mixture	Composite mixture
Macronutrients								
Potassium, K	mg	407.67	422.24	334.36	353.27	340.34	346.14	373.57
Calcium, Ca	mg	42.17	41.01	19.44	18.73	43.05	42.36	33.97
Silicon, Si	mg					1286.50	1280.49	408.65
Magnesium, Mg	mg	121.22	121.27	214.89	214.08	121.08	121.11	153.29
Sodium, Na	mg	6.19	7.25	15.12	16.55	33.24	33.62	18.46
Sulfur, S	mg	0.22		0.27		62.36	61.96	19.77
Phosphorus, P	mg	375.94	385.24	311.73	322.04	342.29	347.03	350.09
Chlorine, Cl	mg	0.09		0.11		138.03	137.34	43.83
Micronutrients								
Aluminum, Al	µg	4.86		6.04		948.63	941.78	300.56
Boron, B	µg	10.82		13.45		237.81	231.31	73.82
Vanadium, V	µg	0.18		0.22		415.09	413.06	131.82
Iron, Fe	mg	3.48	3.37	2.58	2.46	2.25	2.20	2.69
Iodine, I	µg	0.09		0.11		2.43	2.38	0.76
Cobalt, Co	µg	0.04		0.05		7.18	7.13	2.27
Manganese, Mn	mg	3.15	3.12	1.56	1.54	3.77	3.75	2.78
Copper, Cu	µg	496.22	486.15	585.62	573.69	583.43	578.29	547.07
Molybdenum, Mo	µg	0.27		0.33		27.83	27.57	8.80
Nickel, Ni	µg	0.75		0.93		53.91	53.29	17.01
Rubidium, Rb	µg	2.78		3.46		1.39		
Selenium, Se	µg	69.49	70.26	8.12	9.54	20.76	21.41	33.67
Strontium, Sr	µg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Fluorine, F	µg	0.49	0.11	0.58	0.14	83.25	82.67	26.47
Chromium, Cr	µg	0.18		0.22		2.99	2.89	0.92
Zinc, Zn	mg	2.68	2.69	2.35	2.36	1.88	1.89	2.32

Table 3. Characteristics of the protein quality of extruded products studied for the content of essential amino acids

Amino acids	Ideal protein	Wheat vitamin mixture	Wheat protein mixture	Buckwheat vitamin mixture	Buckwheat protein mixture	Rice vitamin mixture	Rice protein mixture	Composite mixture
Lysine	48	65.74	81.83	98.67	109.91	80.94	91.30	92.95
Histidine	16	145.18	155.82	135.52	146.38	158.28	164.92	152.29
Threonine	25	137.98	142.59	144.16	148.25	140.24	143.40	144.32
Tryptophan	6.6	202.51	201.37	203.97	202.83	181.65	182.60	197.73
Methionine + cystine	23	171.36	169.83	123.31	127.37	168.45	167.65	152.04
Phenylalanine + tyrosine	41	211.04	208.31	130.84	137.10	227.37	224.03	183.20
Valine	40	111.63	113.86	118.97	120.30	133.19	133.00	120.73
Isoleucine	30	128.25	132.54	116.95	122.23	124.64	128.08	126.50
Leucine	61	118.47	120.64	95.81	100.31	150.51	149.40	118.77

Table 4. Score evaluation of organoleptic indicators of extruded products

Indicator	Indicator weighting factor	Indicator characteristics	Score
Odor	5	Typical, pronounced	5
		Typical, weakly expressed	4
		Not expressed (absent)	3
		Atypical, slightly altered, but weakly expressed	2
		Atypical, foreign, clearly expressed	1
Color	3	Typical, plain	5
		Typical, plain, slightly darkened or lightened	4
		Typical, not plain	3
		Altered (lightened or darkened)	2
		Atypical (significantly modified)	1
Consistence	4	Typical, homogeneous	5
		Typical, homogeneous, sticky or stiff	4
		Typical, with the presence of unevenly cooked grains	3
		Typical, homogeneous, sticky or hard	2
		Atypical, heterogeneous, sticky, watery	1
Taste	8	Typical, pronounced	5
		Typical, weakly expressed	4
		Not expressed (absent)	3
		Atypical, with a foreign taste	2
		Atypical — stale, expressed quite strongly	1

To assess the condition of the patients, we carried out anthropometry (determination of body weight, body mass index), biochemical blood tests (albumin, hemoglobin levels), as well as determination of the level of pancreatic elastase-1 in feces to assess the exocrine function of the pancreas according to standard methods.

During the organoleptic study of wheat flakes from wheatgrass, the following indicators are determined: taste, color, smell.

The organoleptic evaluation of extruded products was carried out according to the quality indicators given in Table 4.

In the case of score assessment, the evaluation score is multiplied by the weighting factor obtaining a total score in points. Products of excellent quality must have a score of at least 90 points, good — 80–89, satisfactory — 60–79. A product that received a score below 60 points is of unsatisfactory quality.

For statistical data processing, the general-purpose data processing program package “Statistica for Windows” was used.

For data presentation, the median and mean values were used as indicators of the measure of location; standard deviation as an indicator of the measure of dispersion. As a non-parametric comparison method, the Mann-Whitney test (MWT) was used to compare two independent groups, the Wilcoxon test (WT) was used to evaluate the dynamics of indicators, and the t-test was used to compare percentages.

Results

According to our data, consumption of 200 g of extruded products satisfied from 40 to almost 90 % of the daily requirement. The highest level was achieved with the buckwheat protein mixture (Fig. 1).

BCAA are three branched-chain amino acids: leucine, isoleucine, and valine. It is known that branched-chain amino acids, or BCAA, are proteinogenic, meaning they are the main building blocks for protein synthesis. Studies have shown that these amino acids are absorbed more quickly in the gastrointestinal tract and enter the bloodstream than short, unbranched amino acids. This means that protein synthesis with their participation is accelerated. They exist as part of the body’s support during mass gain and recovery. The level of BCAA in the developed products is shown on Fig. 2.

The limiting amino acid of grain products used as a basic component is lysine. The use of enriching additives allows to raise the level of lysine in mixtures to 80–90, and in the buckwheat protein mixture the amino acid score for lysine exceeded 100.

It is known that lysine has a great positive effect on the human body, in addition, it improves the functioning of the intestine, restores the balance of microflora, treats dysbiosis, relieves inflammation and helps in the treatment of pancreatitis. Therefore, increasing the level of lysine in the protein composition of the developed products is important.

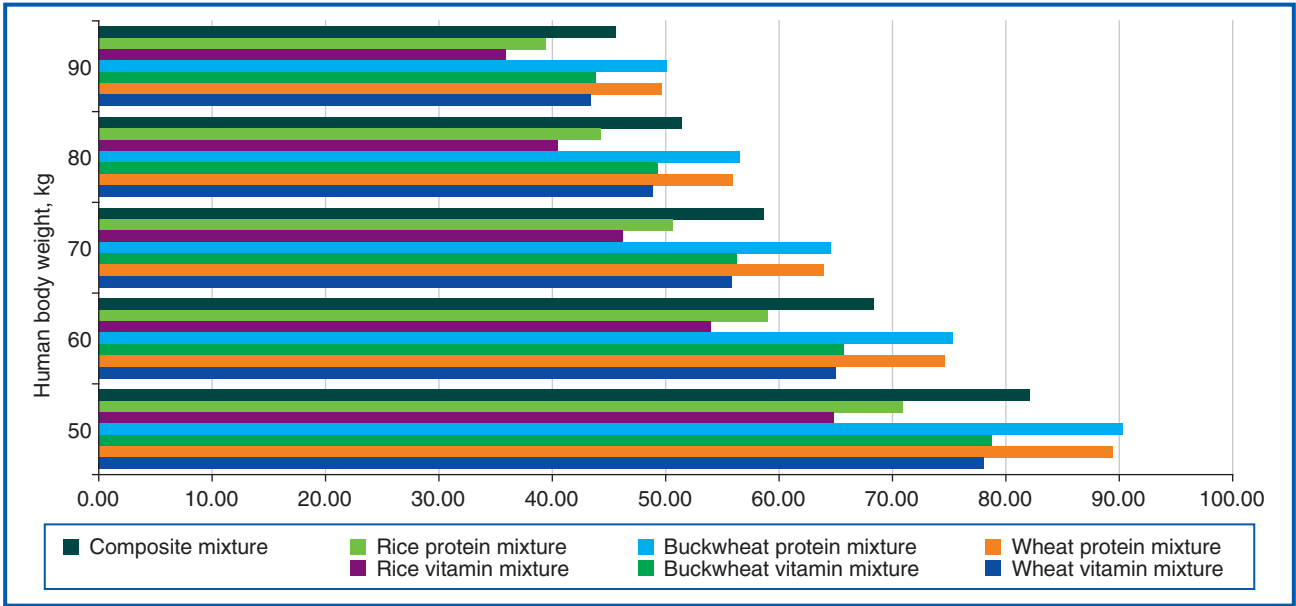


Figure 1. Daily requirement of BCAA for people with different body weights under the condition of consuming 200 g of extruded products per day

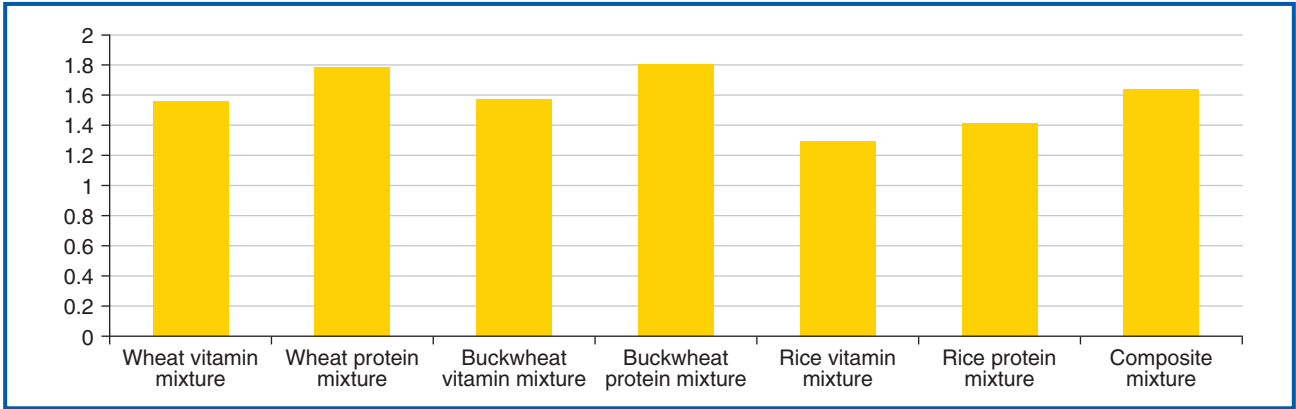


Figure 2. Level of BCAA in developed products (g per 100 g of product)

The study assessed the impact of thermoplastically extruded products on the nutritional status of patients with CP (Table 5). The values of the pancreatic elastase-1 index in the subjects of the main group and the comparison group were significantly lower than the content of pancreatic elastase-1 in patients of the control group ($p < 0.05$, MWT). The differences in the values of the pancreatic elastase-1 index in patients of the main group and the comparison group did not reach a statistical level.

In general, the majority of patients of the main group and the comparison group in terms of the level of pancreatic elastase-1 in the blood serum had an average degree of severity of excretory insufficiency of the pancreas (43–61.4 and 25–62.5 %, respectively). A mild degree of enzyme synthesis disorder was observed in 27 (38.6 %) and 15 (37.5 %) individuals, respectively. Patients with severe excretory insufficiency were not involved in the work.

Table 5. Dynamics of laboratory parameters in patients with CP on the background of consumption of extruded products

Laboratory parameters	Patient groups, study terms			
	Main		Comparison	
	Before treatment	Day 31–32	Before treatment	Day 31–32
Blood serum albumin (g/l)	32.1 ± 1.8	38.5 ± 2.0	33.0 ± 1.7	36.2 ± 2.0
Hemoglobin (g/l)	112 ± 5	125 ± 6	114 ± 4	120 ± 5
Pancreatic elastase-1 (µg/g)	113.0 ± 17.7* 113.1 (85–156)*		391.0 ± 63.5* 391.8 (253–507)*	

Note: * — statistically significant differences from the control group ($p < 0.05$, MWT).

The albumin level in patients of the main group increased 1.2 times from 32.1 ± 1.8 g/l to 38.5 ± 2.1 g/l ($p < 0.01$, WT), while in the comparison group — 1.1 times: from 33.0 ± 1.7 g/l to 36.2 ± 2.0 g/l ($p < 0.01$, WT).

The hemoglobin level in patients of the main group increased 1.1 times from 112 ± 5 g/l to 125 ± 6 g/l ($p < 0.01$, WT), and in the comparison group — 1.05 times: from 114 ± 4 g/l to 120 ± 5 g/l ($p < 0.01$, WT).

The level of pancreatic elastase-1 in feces increased by 15 % in the main group, indicating improved exocrine function. In the comparison group, such changes were less pronounced (7 %, $p < 0.05$, t-test).

Patients in the main group after 30 weeks of using extruded products showed a significant improvement in body weight and body mass index (BMI). BMI increased by 1.8 times, while in the comparison group only by 0.8 times. The changes were statistically significant ($p < 0.05$, WT).

91 % of patients in the main group rated the products as “tasty” or “very tasty”, which ensures high compliance with the diet. At the same time, buckwheat and rice mixtures received a score of 90 points, and mixtures made from wheat cereals — 84–86 points.

Discussion

High physiological and technological requirements are imposed on nutritional support products for the treatment of CP. The first group of requirements includes a balanced chemical composition, high nutritional value and easy digestibility of the product. The limiting factor is the narrow range of products recommended for use. Technological requirements include ease of preparation for use. Products manufactured by thermoplastic extrusion meet these requirements. The use of thermoplastic extrusion technology for grain products allows you to obtain a ready-to-use product with adjustable properties that is well digestible.

Nutritional support is an important part of the treatment of CP and aims to ensure sufficient calorie intake, regulate the response to oxidative stress, and prevent catabolic processes during the course of the disease [14]. In the case of the development of hypercatabolic syndrome in patients with CP, energy expenditure can increase by 77–158 % [15]. To calculate nutritional support, it is recommended to take into account the following standards of consumption per 1 kilogram of body weight during the day [14]: energy from 25 to 35 kcal; carbohydrates from 3 to 6 g (at that, the concentration of glucose in the blood serum should not exceed 10 mmol/l); protein from 1.2 to 1.5 g (with possible correction in the case of acute renal or hepatic failure); fats — 2 g (at that, the content of triglycerides in the blood serum should not exceed 12 mmol/l).

The developed mixtures for enteral nutrition fully met these requirements.

The results of the study confirm the effectiveness of thermoplastically extruded products in diet therapy of patients with CP. A significant increase in albumin and hemoglobin levels indicates an improvement in protein-energy status, which is consistent with the results of other studies [1, 15]. An increase in pancreatic elastase-1 levels confirms the

positive effect of extruded products on the exocrine function of the pancreas. This may be due to the high bioavailability of proteins and vitamins, which is provided by extrusion technology [16].

In our study, patients in the main group demonstrated better results than patients in the comparison group. This may be explained by a more pronounced effect of the developed products on compensatory mechanisms in combination with CP. According to modern studies, oxidative stress and systemic inflammation with hypertension aggravate nutritional disorders in CP, and the use of products enriched with antioxidants and vitamins helps to reduce them [4, 15].

The organoleptic acceptability of products plays an important role in increasing patients' compliance with diet therapy, which is also confirmed by previous studies [16, 17].

According to current studies, extruded products demonstrate a positive effect on the nutritional status of patients with CP, reduce symptoms of malabsorption and contribute to an increase in energy and endurance levels. In particular, they allow to restore protein and vitamin deficiencies, facilitate digestion processes and are well tolerated by patients [18, 19]. The use of thermoplastically extruded cereal products made from wheat cereals, rice or buckwheat will allow adding a new product to the diet of patients with pancreatitis. This product is almost ready to use, adding warm liquid to the product allows you to quickly prepare warm porridge of the required consistency. This will allow you to use small meals without unnecessary effort and quickly if necessary. Extruded cereal products will be able to satisfy such nutritional requirements of patients with pancreatitis as the consumption of a high-calorie product that is easily digestible. The products are very low in fat, and carbohydrates are represented by dextrinized starch, which is more easily digested and does not belong to simple sugars.

Thermoplastic extrusion technology allows the creation of products that are characterized by: high bioavailability of proteins, vitamins and minerals; easy digestibility due to improved texture and reduced antinutrient content; enrichment with essential nutrients such as amino acids, fiber and antioxidants [20].

Conclusions

The use of thermoplastically extruded products in diet therapy of patients with chronic pancreatitis allows for improved nutritional status, as confirmed by increased albumin and hemoglobin levels.

In patients with CP, the developed products contribute to a more significant improvement in protein-energy status and exocrine pancreatic function compared to patients who followed a standard diet.

The high level of organoleptic acceptability of the products ensures high compliance with diet therapy, which is important for long-term treatment of patients with CP.

Thermoplastically extruded products are an effective and promising component of complex therapy for chronic pancreatitis, especially in the presence of comorbid conditions.

References

1. Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis. *BMJ*. 2024 Feb 26;384:e070920. doi: 10.1136/bmj-2023-070920.
2. Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B, You L, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett*. 2021 Nov 1;520:1–11. doi: 10.1016/j.canlet.2021.06.027.
3. Talukdar R, Unnisa M. Optimizing nutrition in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022 Sep 1;38(5):495–500. doi: 10.1097/MOG.0000000000000866.
4. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):499–512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
5. Forsmark CE. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018 Sep;16(3):306–315. doi: 10.1007/s11938-018-0186-y.
6. World Health Organization. WHO guidelines on pancreatic disease management. World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int>.
7. Freeman AJ, Maqbool A, Bellin MD, Goldschneider KR, Grover AS, Hartzell C, et al. Medical management of chronic pancreatitis in children: A position paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Feb 1;72(2):324–340. doi: 10.1097/MPG.0000000000003001.
8. Salvador-Reyes R, Furlan LC, Martínez-Villaluenga C, Dalla-Paula BM, Clerici MTPS. From ancient crop to modern superfood: Exploring the history, diversity, characteristics, technological applications, and culinary uses of Peruvian fava beans. *Food Res Int*. 2023 Nov;173(Pt 2):113394. doi: 10.1016/j.foodres.2023.113394.
9. Ali IM, Forsido SF, Kuyu CG, Ahmed EH, Andersa KN, Chane KT, Regasa TK. Effects of extrusion process conditions on nutritional, anti-nutritional, physical, functional, and sensory properties of extruded snack: A review. *Food Sci Nutr*. 2024 Oct 18;12(11):8755–8761. doi: 10.1002/fsn3.4472.
10. Gutierrez-Barrutia MB, Cozzano S, Arcia P, Del Castillo MD. Assessment of in vitro digestion of reduced sugar biscuits with extruded brewers' spent grain. *Food Res Int*. 2023 Oct;172:113160. doi: 10.1016/j.foodres.2023.113160.
11. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024 Oct;23(10):973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
12. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):612–631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
13. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAO Expert Consultation. FAO Food Nutr Pap. 2013;92:1–66.
14. Correction: Efficacy comparisons of enteral nutrition and parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Biosci Rep*. 2020 Feb 28;40(2):BSR-20181515_COR. doi: 10.1042/BSR-20181515_COR.
15. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024;20(1):58–67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
16. Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Int Med Res*. 2018 Sep;46(9):3948–3958. doi: 10.1177/0300060518782070.
17. Chillo S, Monro JA, Mishra S, Henry CJ. Effect of incorporating legume flour into semolina spaghetti on its cooking quality and glycaemic impact measured in vitro. *Int J Food Sci Nutr*. 2010 Mar;61(2):149–160. doi: 10.3109/09637480903476423.
18. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: Managing a difficult disease. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jan;115(1):49–55. doi: 10.14309/ajg.0000000000000421.
19. Nowosad K, Sujka M, Pankiewicz U, Kowalski R. The application of PEF technology in food processing and human nutrition. *J Food Sci Technol*. 2021 Feb;58(2):397–411. doi: 10.1007/s13197-020-04512-4.
20. Aghemo A, Alekseeva OP, Angelico F, Bakulin IG, Bakulina NV, Bordin D, et al. Role of silymarin as antioxidant in clinical management of chronic liver diseases: a narrative review. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1548–1560. doi: 10.1080/07853890.2022.2069854.

Received 17.02.2025

Revised 21.04.2025

Accepted 23.04.2025 ■

Information about authors

Iryna Fomina, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Bakery and Confectionery Technology, State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: anirif@ukr.net; phone: +380 (50) 911-81-72; <https://orcid.org/0000-0003-2737-1496>

Tetiana Gavrish, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Bakery and Confectionery Technology, State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gavrishtanya@biotechuniv.edu.ua; phone: +380 (66) 175-89-47; <https://orcid.org/0000-0002-5461-8442>

Kyrylo Malikov, PhD-student, Department of Bakery and Confectionery Technology, State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ilirik4750@gmail.com; phone: +380 (96) 405-77-27; <https://orcid.org/0009-0008-6983-1431>

Yuliia Ivanova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dr.ivanova23@gmail.com; phone: +380 (67) 475-74-29; <https://orcid.org/0000-0003-4464-3035>

Tetiana Viun, PhD in Medicine, Assistant, Department of General Practice — Family Medicine and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ti.viun@knmu.edu.ua, viun.tatiana@gmail.com; phone: +380 (66) 915-90-81; <https://orcid.org/0000-0002-7862-349X>

Serhii Viun, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: serhii.viun@gmail.com; phone: +380 (66) 095-55-54; <https://orcid.org/0000-0002-7318-0087>

Kyrylo Miasoiedov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vonmiasoiedov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3878-7713>

Serhii Bytiak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergiobit164@gmail.com; phone: +380 (63) 683-49-91; <https://orcid.org/0000-0002-6012-2048>

Yevheniya Radzishavska, PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor, Department of Medical and Biological Physics and Medical Informatics, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: radzishavska@ukr.net; phone: +380 (67) 799-36-63; <https://orcid.org/0000-0001-9149-7689>

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 funding organization was involved in the writing of the article or the decision regarding its publication. The research is part of the scientific work of the Department of General Practice — Family Medicine and Internal Diseases of Kharkiv National University and the Department of Bakery and Confectionery Technology of the State Biotechnological University.

Authors' contribution. I. Fomina, T. Havrysh, K. Malikov — study concept, editing; Ye. Radzishavska — statistical analysis; Yu. Ivanova, T. Viun, S. Viun, K. Miasoiedov, S. Bytiak — literature analysis, writing, and article formatting.

Фоміна І.М.¹, Гавриш Т.В.¹, Маліков К.С.¹, Іванова Ю.В.², В'юн Т.І.², В'юн С.В.², М'ясоєдов К.В.², Битяк С.Ю.², Радзішевська Є.Б.²

¹ Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Використання термопластично екструдованих зернових продуктів у харчовій підтримці хворих на хронічний панкреатит із порушеннями метаболізму

Резюме. Актуальність. Хронічний панкреатит (ХП) — це складне прогресуюче захворювання підшлункової залози, яке супроводжується значними метаболічними порушеннями, екзокринною недостатністю, мальдигестією та мальабсорбцією. Пацієнти з ХП часто стикаються з нутритивною недостатністю, що включає дефіцит білків, вітамінів і мінералів. Це зумовлює зниження маси тіла, анемію та погіршення якості життя. Одним із ключових елементів лікування таких пацієнтів є дієтотерапія, спрямована на корекцію дефіциту нутрієнтів і компенсацію порушених функцій травної системи. У сучасній гастроентерологічній практиці все більшу увагу привертають функціональні харчові продукти, виготовлені за допомогою екструзійної технології. Вона дозволяє створювати продукти з високою біологічною доступністю, легкою засвоюваністю, оптимальним балансом білків, жирів і вуглеводів. Зокрема, термопластично екструдовані продукти на основі пшеничної, гречаної та рисової круп, збагачені курячим філе, морквою, яблуком і гарбузом, мають високий потенціал у корекції нутритивного статусу хворих на ХП. **Мета:** оцінити ефективність використання термопластично екструдованих продуктів у дієтотерапії осіб із ХП. **Матеріали та методи.** До дослідження було залучено 110 пацієнтів, яких розподілено на дві групи: основну (70 учасників із ХП, отримували запропоновану суміш для ентерального харчування) та групу порівняння (40 осіб із ізольованим ХП, харчувалися згідно зі

стандартною дієтою). Оцінка нутритивного статусу включала визначення рівня альбуміну, гемоглобіну, індексу маси тіла, а також вмісту панкреатичної еластази-1 у калі. Протягом 12 тижнів пацієнти основної групи отримували екструдовані продукти як основний елемент раціону. **Результати.** Отримані дані свідчать про значне поліпшення нутритивного статусу. Рівень альбуміну зріс із $32,1 \pm 1,8$ г/л до $38,5 \pm 2,1$ г/л, а гемоглобіну — зі 112 ± 5 г/л до 125 ± 6 г/л. Індекс маси тіла пацієнтів збільшився в 1,7 раза. Усі зміни мали статистично значущий характер. Органолептична оцінка продуктів показала, що 91 % учасників оцінили їх як «смачні» або «дуже смачні», що забезпечує високий рівень прийнятності дієти. Екструдовані продукти є ефективним компонентом дієтотерапії осіб із ХП. Їхнє використання дозволяє зменшити прояви мальабсорбції, поліпшити засвоєння білків, вітамінів та мікроелементів. Крім того, продукти добре переносяться пацієнтами, що підвищує прихильність до терапії. **Висновки.** Використання термопластично екструдованих продуктів у дієтотерапії пацієнтів із ХП є перспективним напрямом у лікуванні цього захворювання. Воно дозволяє забезпечити корекцію нутритивного статусу, поліпшити якість життя, а також сприяти зниженню ризику ускладнень, пов'язаних із метаболічними порушеннями. **Ключові слова:** хронічний панкреатит; метаболічні порушення; екструдовані продукти; нутритивна підтримка; дієтотерапія; функціональне харчування

UDC 616.853-039.13

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.3.2025.1541>

T.A. Litovchenko^{1,2}, O.A. Goncharova¹, A.O. Voitiuk^{1,2},
O.P. Zavalna¹, V.A. Florikian¹, O.Yu. Sukhonosova¹
¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² Medical Center "Neuron", Kharkiv, Ukraine

Sex hormones influence on epilepsy in young men

Abstract. Background. Hormonal changes in epilepsy have been studied mainly in women. Changes in sex hormones in men have hardly been studied, despite the possible significant impact of epilepsy on the hormonal spectrum in general and on sex hormones in particular. Hormonal dysfunction is also a known factor in worsening the clinical course of epilepsy. The purpose of this study was to investigate sex hormones in young male patients with epilepsy depending on the age of epilepsy onset, clinical course of the disease, type of seizures and form of epilepsy. The content of estradiol, progesterone, testosterone, prolactin was studied. **Materials and methods.** The study involved 80 male patients aged 18–44 (mean of 32.73 ± 7.23) years with epilepsy who were classified as young adults according to the WHO classification. The sample was random. All participants provided informed consent to participate in the study voluntarily. All patients with epilepsy were divided into three groups. The first group consisted of patients with age of epilepsy onset under 13. The second group included patients whose epilepsy onset occurred during puberty (13–17 years). The third group consisted of patients with epilepsy onset at the age of 18 years and older. All patients had a history of epilepsy for at least 1 year. The studies were carried out on the basis of clinical symptoms and instrumental data analysis. The hormonal status of the subjects was studied by determining serum level of sex hormones. **Results.** General trends were found in all patients with epilepsy: increased estradiol, decreased prolactin, and decreased testosterone. The degree of hormonal imbalance in patients with epilepsy depended on the age of epilepsy onset (prepuberty, puberty, post-puberty), the type of seizures and the clinical course of epilepsy. The present study established the relationship between the level of steroid hormones in young men and the age of epilepsy onset. It also examined the relationship between steroid hormone levels and the form of epilepsy, the type of epileptic seizures and their frequency. **Conclusions.** In men aged 20–44 years who are classified as young subjects by the WHO, epilepsy is accompanied by an imbalance in sex hormone. The nature of the hormonal imbalance depends on the age of epilepsy onset, although in all age subgroups, there was a tendency toward an increase in estradiol, a decrease in progesterone and testosterone. Hormonal imbalance in men with epilepsy may be evidence that sex hormones are involved in the development of epileptogenesis in young age. **Keywords:** epilepsy; sex hormones; testosterone; progesterone; prolactin; estradiol; young men; antiseizures medications

Introduction

Reproductive and sexual dysfunctions are typical for patients with epilepsy and are not differentiated by gender [1]. It is known that the birth rate is reduced in both women with epilepsy and men [2].

The incidence of hyposexuality and decreased potency in men with epilepsy varies from 38 to 71 % [3–5]. Disorders of sexual desire and arousal are described in 30–60 %

of patients with epilepsy. About one third of sexually active men with epilepsy have difficulty with erection or ejaculation [6, 7]. A decrease in libido or potency occurs in about 20 % of men with epilepsy [3, 8].

The previous studies, which used mostly structured or unstructured interviews, found a higher frequency — from 38 to 71 % [3, 9–15]. The abnormal semen analysis, including decreased sperm count, abnormal morphology, or

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

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

Для кореспонденції: Завальна Олена Павлівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології та дитячої неврології, ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: musinka71@gmail.com

For correspondence: Olena Zavalna, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: musinka71@gmail.com

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

impaired motility, is observed in 90 % of men with epilepsy [11, 13]. The etiology of these dysfunctions is multifactorial, as epilepsy itself, as well as drugs for its treatment, have a significant impact on the functioning of the reproductive system.

The comorbidity of epilepsy and neuroendocrine disorders accounts for up to 2/3 of all cases. Men suffering from epilepsy have prerequisites for the development of hormonal disorders from the very beginning, due to the presence of neuroendocrine regulation disorders. Epileptic seizures disrupt the cortical regulation of hormone release by the hypothalamus and can disrupt the integrity of the hypothalamic-pituitary-sexual system at all levels. In turn, antiseizure medications (ASMs) interfere with sex steroid metabolism by inducing or inhibiting liver microsomal enzymes [10].

Progesterone is an endogenous antiepileptic hormone that affects seizure susceptibility. Progesterone targets a variety of molecular and cellular mechanisms that have a role in epileptogenesis. The antiepileptic activity of progesterone is mediated mainly by its conversion to allopregnanolone with a wide range of anticonvulsant properties. Progesterone can modulate inflammatory signaling cascades, apoptosis, neurogenesis and synaptic plasticity, and thus can directly modify the effects that affect epileptogenesis [16].

Disturbances in progesterone levels in men can be manifested by metabolic disorders, create prerequisites for female obesity, causeless depression, drowsiness, mood swings, headaches, fatigue, irritability, testicular atrophy, and lowered blood pressure. Changes in blood progesterone levels also negatively affect sexual desire [17].

Testosterone has a marked effect on seizure susceptibility. Testosterone modulates seizure susceptibility through its conversion to neurosteroids with anticonvulsant and proconvulsant effects. Thus, the overall effect of testosterone on nervous excitability and epileptiform activity depends on the levels of various testosterone metabolites in the brain. Thus, testosterone has a bi-directional effect on seizures: at higher doses it acts as a proconvulsant, and at lower doses it has an antiepileptogenic effect [18, 19].

Prolactin is one of the hormones of the acidophilic cells of the anterior pituitary gland. It is a peptide hormone by chemical structure. In men, prolactin is involved in the process of testosterone production. This hormone plays a role in the immune system, affects body weight, participates in the development of secondary sexual characteristics and in the formation of sexual desire [19].

The purpose of the study was to investigate sex hormones in young male patients with epilepsy depending on the age of epilepsy debut, clinical course of the disease, type of seizures and form of epilepsy. The content of estradiol, progesterone, testosterone, prolactin was studied.

Materials and methods

The study involved men aged 18–44 years with epilepsy. According to the WHO classification, all men were classified as young adults. The average age of men was 32.73 ± 7.23 years.

All study participants were divided into groups depending on the age of epilepsy onset: group 1 — male patients with epilepsy onset before the age of 13, group 2 — patients with epilepsy onset during puberty (13–17 years), and group 3 — young men with epilepsy onset in the post-pubertal period. All patients had a history of epilepsy for at least 1 year. The control group consisted of 20 healthy men of comparable age.

The levels of sex hormones (estradiol, prolactin, progesterone, testosterone) were examined in all groups. Estradiol determination is based on a competitive enzyme-linked immunosorbent assay. The concentration of estradiol in the test samples is determined by the calibration graph of the dependence of optical density (OD) on the content of estradiol in the calibration samples. The reference interval in men was 0.029–0.3 nmol/L. Estradiol levels were determined using an ELISA and the Estradiol ELISA kit (Ukraine). Method for determining the concentration of prolactin in a one-step “sandwich” version of a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies to prolactin. The reference interval was 57–600 mIU/L. The level of prolactin was determined using a set of Prolactin ELISA-BEST reagents (Ukraine). The method for determining testosterone concentration is based on a one-step solid phase competitive enzyme immunoassay using monoclonal antibodies to testosterone. The reference interval for men is 4.5–35.4 nmol/L. Testosterone levels were determined using an ELISA and a set of reagents Testosterone ELISA-BEST (Ukraine). The serum progesterone level in young men with epilepsy was determined by a one-step solid-phase competitive enzyme immunoassay using polyclonal antibodies. Reference interval for men: 0.5–6.0 nmol/L. Progesterone levels were determined using ELISA and the Progesterone ELISA-BEST reagent kit (Ukraine).

In terms of ethics and bioethics, the study was conducted in accordance with the current international and Ukrainian legislation and industry regulations.

The results of the study were processed using the Statistica 10.0 software package and Microsoft Excel XP. The probability of differences in mean values was determined by the Student's t-test and Pearson's agreement test (χ^2). The difference was considered significant at $p < 0.05$.

Results

It is expedient to present the steroid hormone levels of young men with epilepsy and compare the data between the groups (Table 1).

We hypothesized that hormonal disorders may depend on the nature of the course of epilepsy, namely the age of onset, the form of epilepsy, the type of seizures, and their frequency. To test this hypothesis, we analyzed the detected hormonal changes depending on the above characteristics.

This study determined the relationship between changes in the level of sex hormones and the form of epilepsy in men in each group. Since the sample was random, only two forms of epilepsy could be distinguished in this study: symptomatic and cryptogenic. After statistical processing of the data, a relationship was established between the

Table 1. Steroid hormone levels in young men with epilepsy

Hormones	Group 1	Group 2	Group 3	Control group
Testosterone, nmol/L	15.53 [10.37; 20.27] ⁴	12.64 [9.35; 21.79] ^{1,4}	13.31 [7.49; 17.23] ^{3,4}	19.95 [4.5; 35.4]
Estradiol, nmol/L	0.31 [0.24; 0.34] ⁴	0.36 [0.26; 0.39] ⁴	0.33 [0.28; 0.39] ⁴	0.16 [0.129; 0.3]
Progesterone, nmol/L	3.53 [1.72; 3.82]	2.76 [2.16; 4.39] ^{1,4}	3.75 [2.43; 6.49] ²	3.4 [0.8; 6.0]
Prolactin, mIU/L	298 [226; 468.36] ⁴	323.25 [260; 394.65] ^{1,2}	301 [250; 430.24] ⁴	328.5 [57; 600]

Notes: ¹ — significant difference between groups 1 and 2 ($p < 0.05$); ² — significant difference between groups 2 and 3 ($p < 0.01$); ³ — significant difference between groups 1 and 3 ($p < 0.05$); ⁴ — significant difference compared to the control group ($p < 0.01$).

form of epilepsy and changes in estradiol levels in men of group 3 (young men with the onset of the disease in the postpubertal period). In men with epilepsy with the onset of the disease in the pre-pubertal and in the pubertal period (groups 1 and 2), no differences were found at a statistically significant level. In patients with the onset of epilepsy in the postpubertal period (group 3) with symptomatic epilepsy, estradiol levels ranged from 0.22 to 0.45 nmol/L with a median value of 0.34 nmol/L. In patients of group 3 with cryptogenic epilepsy, the level of estradiol was 0.319 [0.21; 0.42] nmol/L (Fig. 1).

Thus, in group 3, the estradiol level depends on the form of epilepsy at a statistically significant level (Mann-Whitney test; $p = 0.011$), unlike in groups 1 and 2.

There was a statistically significant dependence (median test (MT), $p = 0.018$) of changes in estradiol levels on the type of seizures in patients of group 1. The median estradiol value was 0.21 nmol/L in focal seizures, in generalized seizures — 0.28 nmol/L, in polymorphic seizures the median estradiol value was 0.35 nmol/L. Also, a statistically significant dependence of the type of seizures in patients of group 1 was observed on the level of testosterone (MT, $p = 0.18$). In focal seizures, the testosterone level was 4.9 nmol/L, in generalized seizures — 14.9 nmol/L, in polymorphic seizures the testosterone level was 23 nmol/L.

In addition, in patients of group 1, a statistically significant dependence (Kruskal-Wallis test (KWT), $p = 0.001$) of estradiol and testosterone levels on the frequency of seizures was observed. The level of estradiol in moderate frequency seizures was 0.1 nmol/L, and the level of testosterone was 3 nmol/L, and in frequent seizures — 0.3 and 16 nmol/L, respectively.

In the second group, patients showed a statistically significant dependence of estradiol (MT, $p = 0.44$), progesterone (KWT, $p = 0.05$) and testosterone (KWT, $p = 0.003$) on the type of seizures.

The median estradiol value was 0.32 nmol/L in generalized seizures, in patients with focal seizures the level of this hormone was 0.38 nmol/L, in polymorphic seizures — 0.35 nmol/L. The median testosterone value was 7 nmol/L in generalized seizures, in patients with focal seizures the level of this hormone was 15 nmol/L, in polymorphic seizures — 18 nmol/L (Fig. 2).

The median progesterone value was 1.5 nmol/L in generalized seizures. In patients with focal and generalized seizures, the level of this hormone was 2.8 nmol/L. In polymorphic attacks, the progesterone level was 4.5 nmol/L.

In contrast to group 1, patients in group 2 showed a statistically significant correlation (KWT, $p = 0.001$) between the frequency of seizures and testosterone levels. Testosterone

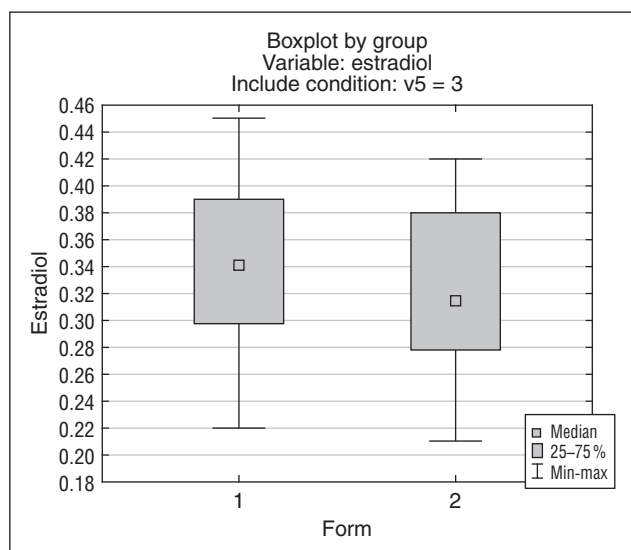


Figure 1. Changes in estradiol levels in patients of the third group depending on the form of epilepsy: 1 — symptomatic epilepsy, 2 — cryptogenic epilepsy

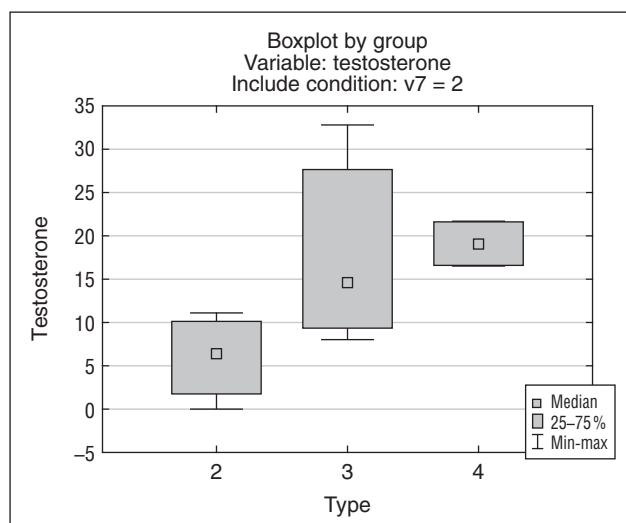


Figure 2. Changes in testosterone levels in patients of group 2 depending on the type of seizures: 2 — generalized seizures, 3 — focal seizures, 4 — polymorphic seizures

level in seizures of moderate frequency was 8 nmol/L, it was 18 nmol/L in frequent seizures.

In group 3, patients with epilepsy showed a statistically significant dependence of estradiol levels on the type of seizures (KWT, $p = 0.07$), prolactin (KWT, $p = 0.017$) and progesterone (KWT, $p = 0.003$). The median value of estradiol in focal seizures was 0.34 nmol/L, progesterone — 3.8 nmol/L and prolactin — 275 mIU/L. In generalized seizures, the level of estradiol was 0.31 nmol/L, progesterone — 2.9 nmol/L, prolactin — 300 mIU/L. In patients with focal attacks with transition to bilateral seizures, estradiol was 0.33 nmol/L, progesterone — 4.3 nmol/L and prolactin — 340 mIU/L. The median value of estradiol in polymorphic seizures was 0.35 nmol/L, progesterone — 4.1 nmol/L, prolactin — 260 mIU/L.

Discussion

The hormonal changes identified in the study confirm the presence of neuroendocrine regulation disorders in men with epilepsy. This, on the one hand, maybe due to the process of brain epileptization and impaired central neuroendocrine regulation of sex hormones. This opinion is in directly confirmed by a decrease in the level of “anti-epileptogenic” hormones when the disease debuts at puberty. On the other hand, the use of ASMs, which in any case affect the secretion and metabolism of steroid hormones. In turn, steroids have a multidirectional effect on brain excitability [16].

Estradiol levels were higher in all patients prescribed ASMs, regardless of the active ingredient. Given that estrogens are pro-epileptogenic, such an increase in estradiol in men with epilepsy, regardless of the duration of the disease, the form of epilepsy, the type of epileptic seizures, and the age of epilepsy onset, indicates a two-way relationship between epilepsy and changes in steroid hormones, as well as the involvement of neuroendocrine disorders in the pathogenesis of the disease [17]. An increase in estradiol, which is metabolized in the brain to a number of neurosteroids, leads to an increase in brain excitability through in direct effects on NMDA- and GABAergic mechanisms. Multidirectional changes in prolactin levels confirm the presence of sex hormone dysfunction in epilepsy in men [18].

A significant decrease in testosterone levels, which, on the contrary, is predominantly an antiepileptogenic hormone, also confirms the involvement of neurohormonal disorders in epileptogenesis. It is noteworthy that the development of epilepsy in puberty (patients of group 2) is accompanied by more significant hormonal disorders, although a decrease in testosterone relative to the control group was detected in all patients.

Also, low progesterone levels, especially in patients with a onset at puberty, indicate a weakening of antiepileptogenic mechanisms and the development of hormonal disorders that support epileptogenesis. Taking into account the broad neuroprotective and antiepileptogenic properties of progesterone, it can be concluded that its decrease against the background of general hormonal imbalance with a decrease in the level of antiepileptogenic hormones and an increase in proepileptogenic hormones maybe one of the links that supports the development of epileptogenesis in this group of patients.

In addition, analysis of the ratio of hormones in patients with different types of epileptic seizures and seizure frequency indicates that hormonal imbalance of sex hormones is associated with the development and persistence of epileptic seizures. That is, there is the formation of a self-sustaining epileptic system, which, on the one hand, is due to epileptic activity, and on the other hand, exacerbates the pathological condition.

Steroid hormones, which are synthesized and secreted from the ovaries, gonads, and adrenal glands, play a key role in the neuroendocrine control of nervous excitability and seizure susceptibility [20]. The mechanisms of sex steroid hormones' influence on brain excitability are associated with both classical, intracellularly mediated effects and non-classical membrane effects caused by binding to membrane receptors.

Thus, the present study revealed that the level of sex steroid hormones in young men depends on the form of epilepsy, frequency and type of epileptic seizures. Testosterone levels depended on the age of epilepsy debut, i.e., the highest rate was observed in males who had epilepsy debut in puberty. A significant decrease in testosterone levels, which, on the contrary, is predominantly a proepileptogenic hormone, also confirms the involvement of neurohormonal disorders in epileptogenesis. The development of epilepsy in puberty (patients of group 2) is accompanied by more significant hormonal disorders. The highest level of prolactin was observed in young men whose epilepsy debut occurred during puberty — 323.25 [260; 394.65] mIU/L.

Multidirectional changes in prolactin levels confirm the presence of sex hormone dysfunction in epilepsy in young men. The highest level of estradiol was observed in men whose epilepsy debut occurred during puberty. Progesterone levels differed statistically significantly from those of the control group. The highest progesterone level was observed in young men with epilepsy debut in the pre-pubertal period and amounted to 3.53 [1.72; 3.82] nmol/L. Also, low progesterone levels indicate a weakening of anti-epileptogenic mechanisms and the development of hormonal disorders that support epileptogenesis. Given the broad neuroprotective and antiepileptogenic properties of progesterone, it can be concluded that its decrease against the background of general hormonal imbalance with a decrease in antiepileptogenic hormones and an increase in proepileptogenic hormones may be one of the links that supports the development of epileptogenesis in this group of patients.

The study also found that the level of steroidal sex hormones depended largely on the ASMs. Patients whose taking carbamazepine had elevated levels of estradiol, levetiracetam — elevated levels of prolactin, valproic acid — progesterone, lamotrigine — testosterone. However, these changes were trend-like and did not reach statistically significant levels.

Conclusions

In men aged 20–44 years, who are classified as young subjects by the WHO, the presence of epilepsy is accompanied by an imbalance in sex hormone levels.

The nature of the hormonal imbalance depends on the age of epilepsy onset, although in all age subgroups there was a tendency to increase estradiol, decrease progesterone and decrease testosterone.

The established imbalance of sex hormones in men with epilepsy may be evidence that sex hormones are involved in the development of epileptogenesis in men of a young age group.

References

1. Atif M, Sarwar MR, Scahill S. *The relationship between epilepsy and sexual dysfunction: a review of the literature*. Springerplus. 2016 Dec 2;5(1):2070. doi: 10.1186/s40064-016-3753-5.
2. Beghi E, Giussani G. *Aging and the Epidemiology of Epilepsy*. Neuroepidemiology. 2018;51(3–4):216–223. doi: 10.1159/000493484.
3. Herzog AG. *Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms*. Seizure. 2008 Mar;17(2):101–10. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.025.
4. Hornung J, Lewis CA, Derntl B. *Sex hormones and human brain function*. Handb Clin Neurol. 2020;175:195–207. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00014-X.
5. Milligan TA. *Epilepsy: A Clinical Overview*. Am J Med. 2021 Jul;134(7):840–847. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.01.038.
6. Pankiv V, Yuzvenko T, Kobylak N, Pankiv I. *Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes*. Rev Recent Clin Trials. 2022;17(1):34–39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304.
7. Falco-Walter J. *Epilepsy — Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology*. Semin Neurol. 2020 Dec;40(6):617–623. doi: 10.1055/s-0040-1718719.
8. Maguire J. *Epileptogenesis: More Than Just the Latent Period*. Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):31–3. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.31.
9. Mazdeh M, Heidari M, Taheri M, Ghafouri-Fard S. *Anti-convulsant drugs effects on sex hormone levels and sexual function in men with epilepsy*. Future Neurology. 2020;15(2). doi: 10.2217/fnl-2019-0028.
10. McEwen BS, Milner TA. *Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain*. J Neurosci Res. 2017 Jan 2;95(1–2):24–39. doi: 10.1002/jnr.23809.
11. Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolstan A. *Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients*. Iran J Neurol. 2012;11(2):37–41.
12. Nirmeen K, Husam M, Sahar I, Reham S, Aiman A-A, Nevin S. *Sex differences among epileptic patients: a comparison of epilepsy and its impacts on demographic features, clinical characteristics, and management patterns in a tertiary care hospital*. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. 2019;55(40):1–8. doi: 10.1186/s41983-019-0078-7.
13. Petersen M, Kristensen E, Giraldo L, Giraldo A. *Sexual dysfunction and mental health in patients with multiple sclerosis and epilepsy*. BMC Neurol. 2020 Jan 31;20(1):41. doi: 10.1186/s12883-020-1625-7.
14. Rabie MO, El-din ESA, Rashed KH, Bahnasy WS, El-Serogy HA. *A study on serum levels of testosterone and prolactin hormones in male epileptic adolescents*. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. 2016;53:79–83. doi: 10.4103/1110-1083.183407.
15. Reddy DS. *The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy*. Pharmacol Biochem Behav. 2017 Jan;152:97–104. doi: 10.1016/j.pbb.2016.07.002.
16. Pashkovska N. *Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus: prospects for the use of metformin*. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023;19(3):215–224. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1274.
17. Røste LS, Taubøll E, Mørkrid L, Bjørnenak T, Saetre ER, Mørland T, Gjerstad L. *Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy*. Eur J Neurol. 2005 Feb;12(2):118–24. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00899.x.
18. Samba Reddy D. *Sex differences in the anticonvulsant activity of neurosteroids*. J Neurosci Res. 2017 Jan 2;95(1–2):661–670. doi: 10.1002/jnr.23853.
19. Tedrus GMAS, Pereira RB, Zoppi M. *Epilepsy, stigma, and family*. Epilepsy Behav. 2018 Jan;78:265–268. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.007.
20. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, et al.; *Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy*. *The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia. 2017 Jan;58(1):17–26. doi: 10.1111/epi.13604.

Received 30.01.2025

Revised 31.03.2025

Accepted 04.04.2025

Information about authors

Tetyana Litovchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: t.litovchenko@yahoo.com; Medical Center "Neuron", Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-4647-8507

Olga Goncharova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oaggoncharova18@gmail.com; phone: +380 (50) 323-39-13; https://orcid.org/0000-0001-5864-5686

Anna Voitiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Neurology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: a_voityuk@yahoo.com; Medical Center "Neuron", Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-4120-3280

Olena Zavalna, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: musinka71@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0246-168X

Vartanush Florikian, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vflorikian@gmail.com; https://orcid.org/0009-0004-2157-0181

Olga Sukhonosova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Neurology and Pediatric Neurology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-1205-4896

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.

Approval for publication. All authors approved the final version of the manuscript and gave consent for publication.

Information about funding. The source of funding for the publication of the article is the funds of the authors.

Authors' contribution. T. Litovchenko — collection and analysis of information, examination of patients, search, and processing of specialized literature on the topic, writing the text of the article; A. Voitiuk — collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article; O. Goncharova — search and processing of specialized literature on the topic, participation in laboratory research, collection of information, writing the text of the article; O. Zavalna — statistical processing, manuscript preparation for printing; V. Florikian — data analysis, processing of specialized literature on the topic; O. Sukhonosova — conceptualization, research design, information analysis, manuscript preparation for publication.

Літовченко Т.А.^{1,2}, Гончарова О.А.¹, Войтюк А.О.^{1,2}, Завальна О.П.¹, Флоріян В.А.¹, Сухоносорова О.Ю.¹

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² Медичний центр «Нейрон», м. Харків, Україна

Вплив статевих гормонів на перебіг епілепсії в молодих чоловіків

Резюме. Актуальність. Гормональні зміни при епілепсії вивчалися переважно в жінок. Зміни статевих гормонів у чоловіків майже не досліджували, попри можливий значний вплив хвороби на гормональний спектр в цілому і на статеві гормони зокрема. Гормональна дисфункція також є відомим фактором погіршення клінічного перебігу епілепсії. **Мета:** вивчення статевих гормонів у молодих пацієнтів чоловічої статі з епілепсією залежно від віку початку захворювання, клінічного перебігу, типу нападів та форми епілепсії. Аналізували вміст естрадіолу, прогестерону, тестостерону, пролактину. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 80 чоловіків віком 18–44 (у середньому $32,73 \pm 7,23$) роки з епілепсією, яких віднесено до категорії молодих дорослих за класифікацією ВООЗ. Вибірка була випадковою. Усі учасники добровільно надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнтів з епілепсією розподілено на три групи. Першу групу становили хворі з віком початку епілепсії менше 13 років. До другої групи увійшли пацієнти, у яких дебют епілепсії припав на період статевого дозрівання (13–17 років), до третьої — чоловіки з дебютом у віці 18 років і старше. Усі пацієнти хворіли на епілепсію щонайменше 1 рік. Дослідження проводилися на основі клінічної симптоматики й аналізу інструментальних

даних. Гормональний статус обстежених вивчали шляхом визначення рівня статевих гормонів у сироватці крові. **Результати.** У всіх пацієнтів з епілепсією виявлено загальні тенденції: підвищення естрадіолу, зниження пролактину й тестостерону. Ступінь гормонального дисбалансу залежав від віку дебюту хвороби (препубертатний, пубертатний, постпубертатний), типу нападів та клінічного перебігу епілепсії. У цьому дослідженні встановлено зв'язок між рівнем стероїдних гормонів у молодих чоловіків й віком дебюту епілепсії. Також розглядали залежність між рівнем стероїдних гормонів і формою епілепсії, типом епілептичних нападів та їхньою частотою. **Висновки.** У чоловіків віком 20–44 роки, які за класифікацією ВООЗ належать до категорії молодих суб'єктів, епілепсія супроводжується дисбалансом статевих гормонів. Характер гормонального дисбалансу залежить від віку дебюту захворювання, хоча в усіх вікових підгрупах мала місце тенденція до підвищення рівня естрадіолу, зниження прогестину й тестостерону. Гормональний дисбаланс у чоловіків з епілепсією може свідчити про роль статевих гормонів в епілептогенезі в молодому віці.

Ключові слова: епілепсія; статеві гормони; тестостерон; прогестерон; пролактин; естрадіол; молоді чоловіки; протинападні препарати

УДК 616.379-008.64-06:616.5

Господарська Х.О.¹, Господарський І.Я.^{1,2}
¹ Медичний центр «Клініка Господарських», м. Тернопіль, Україна

² Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Рецидивуючий фурункульоз у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу: імунопатологія та можливості медикаментозної корекції

Резюме. Мета роботи: вивчити стан імунної відповіді у пацієнтів з рецидивуючим фурункульозом (РФ) на тлі цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) і можливості його корекції. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів з ЦД1, які мали не менше ніж 5 клінічних епізодів фурункульозу впродовж останнього календарного року. У всіх пацієнтів визначали показники клітинного імунітету, після чого ці хворі були рандомізовані на 3 групи і отримували різне лікування протягом наступних 3 місяців. Пацієнти першої групи (20 хворих) отримували стандартну терапію із застосуванням антибіотиків і місцевих антисептиків, за необхідності — хірургічну допомогу. 18 особам другої групи додатково призначали комплекс Ресверазин® у дозі 1 капсула на добу впродовж 3 місяців. Пацієнти третьої групи (18 осіб) отримували комплекс Ресверазин® по 2 капсули на добу протягом того ж часу. Після завершення 3-місячного періоду повторно визначали показники імунної відповіді. Також в усіх пацієнтів реєстрували частоту рецидивів фурункульозу, потребу в застосуванні антибіотиків і частоту звернень по хірургічну допомогу впродовж наступного календарного року. **Результати.** У пацієнтів з ЦД1 і РФ виявлене суттєве зростання рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD¹⁴⁺, $p < 0,05$ щодо норми), які характеризуються високою автоімунною активністю при ЦД1, а також вірогідне зниження рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю M1 макрофагів (CD⁶⁸⁺, $p < 0,05$ щодо норми), що може бути предиктором зниження протиінфекційного захисту. Призначення комплексу Ресверазин® сприяє зниженню інтенсивності автоімунного запального процесу, відновленню IPI ($p < 0,05$), супроводжується зниженням рівня макрофагів, які беруть участь в автоімунних реакціях ($p < 0,05$), і збільшенням рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю M1 макрофагів (CD⁶⁸⁺, $p < 0,05$), які беруть участь у протимікробному захисті. Результатом стало зменшення частоти рецидивів гнійничкових уражень шкіри ($p < 0,05$), а також вірогідне зниження потреби в антибіотиках упродовж 1 року спостереження ($p < 0,05$) і необхідності хірургічних втручань ($p < 0,05$). У випадку 2-разового прийому комплексу Ресверазин® на добу описані вище ефекти були більш вираженими, а головне — більш стійкими: отриманий результат спостерігався протягом 1 року. При застосуванні комплексу Ресверазин® не виникало жодних серйозних небажаних побічних ефектів, які б змусили припинити його прийом. **Висновки.** У пацієнтів з ЦД1 і РФ виявлені суттєві зміни в стані клітинного імунітету, що проявлялися змінами у кількості і співвідношенні клітин моноцитарно-макрофагального ряду. Призначення комплексу Ресверазин® супроводжувалося відновленням цих змін. Застосування комплексу Ресверазин® протягом 3 місяців супроводжувалося дозозалежним зменшенням числа рецидивів фурункульозу у хворих на ЦД1 і вірогідно зменшувало потребу в антибіотиках, а також частоту хірургічних втручань.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; рецидивуючий фурункульоз; ресвератрол; фагоцитоз; імунна відповідь

Вступ

Фурункул — це глибока інфекція волосяного фолікула, що зумовлює утворення абсцесу зі скупчення гною і локальне некротизування тканин. Фурункули виникають на вкритих волоссяними фолікулами частинах шкіри [1]. Зазвичай причиною цієї інфекції є золотистий стафілокок, хоча інші бактерії теж можуть бути етіологічним фактором. Особливу увагу в останні роки приділяють рецидивуючому фурункульозу, зумовленому метицилінорезистентним *S. aureus* (MRSA). Хоча клінічний перебіг такого інфекційного процесу загалом не відрізняється від тих, які викликані іншими збудниками, але він тяжче піддається лікуванню стандартними антибактеріальними засобами, а тому становить суттєву мікробіологічну проблему [2].

У більшості клінічних випадків виникають один або два фурункули, а після їх зникнення не спостерігається повторних епізодів. Проте іноді фурункульоз має схильність до рецидивів, що може становити суттєві проблеми для самих пацієнтів і лікарів. Такі випадки достатньо часто характеризуються спадковим анамнезом рецидивуючого фурункульозу (РФ), що може свідчити як про наявність деяких спадково обумовлених мінімальних дефектів імунної відповіді, так і про сімейну колонізацію деякими видами мікрофлори [3]. Проте первинні (вроджені) імунodefіцити, які асоціюються з РФ, у клінічній практиці зустрічаються відносно рідко. РФ на сьогодні визначається як наявність 3 або більше епізодів упродовж 12 місяців. Окремо виділяють тяжкий РФ, якщо протягом цього ж часу перебіг хвороби потребував 3 або більше курсів антибіотикотерапії і/або хірургічних втручань [4].

Колонізація золотистим стафілококом передніх відділів носа відіграє певну роль в етіології РФ і ефективності антибіотикотерапії, але не впливає на частоту рецидивів. Окрім носових ходів, колонізація *S. aureus* також трапляється у складках шкіри, наприклад за вухами, під грудьми чи у паховій ділянці. Бактерії, відмінні від *S. aureus*, також можуть бути патогенними, особливо при фурункулах у вульвовагінальній ділянці і навколо прямої кишки та на сиднищах. Серед інших етіологічних чинників РФ — *Corynebacterium*, *S. epidermidis* і *S. pyogenes* [5].

Клінічно значущими предикторами РФ є: цукровий діабет [6], тяжка анемія, повторна антибіотикотерапія, ожиріння (ймовірно, через інсулінорезистентність) [7]. Повторні госпіталізації, поліморбідність, недотримання особистої гігієни, гематологічні захворювання і тяжкі ураження печінки [8], прийом імуносупресантів [9, 10], набуті дефекти імунітету [11, 12] також є додатковими факторами схильності до РФ. Хронічні захворювання шкіри, хронічні рани або трофічні виразки кінцівок підвищують схильність до колонізації патогенними бактеріями і ризик розвитку захворювання [11]. Дефіцит манозов'язуючого лектину і зумовлене цим порушення функції нейтрофілів також були пов'язані з вищою частотою РФ [13].

Якщо лікування звичайного фурункульозу є простим і доволі ефективним (місцеві антисептики при легких формах, хірургічний розріз із дренажуванням і застосуванням антибіотиків — при тяжких), то терапія РФ навіть

сьогодні є досить проблематичною. Показаннями до застосування антибіотиків є: тяжкий перебіг шкірної інфекції (множинні вогнища або швидке прогресування), її зв'язок з тяжким захворюванням (цукровий діабет, декомпенсовані захворювання печінки тощо), системні захворювання або імуносупресія, похилий вік, абсцес у певній ділянці, яку важко дрениувати (наприклад, обличчя, руки та геніталії), асоційований септичний флєбіт, а також відсутність позитивної клінічної реакції на розріз та дренаж [14].

Зрозуміло, що повторне застосування антибактеріальних засобів у хворих на РФ зумовлює швидке культивування антибіотикорезистентних штамів. Рекомендації Асоціації інфекційних захворювань США пропонують такі антибіотики для емпіричного призначення при РФ в амбулаторних пацієнтів: кліндаміцин, триметоприм-сульфаметоксазол, цикліни (доксидиклін чи міноциклін) і лінезолід. Залежно від тяжкості інфекції розглядаються варіанти від 7 до 14 днів лікування, з огляду на індивідуальні особливості клінічної відповіді пацієнта [15].

Екогігієнічні заходи, спрямовані на деколонізацію контактних осіб і середовища (дверні ручки, туалетні сидіння тощо) від патогенних штамів бактерій, при РФ не продемонстрували переконливої ефективності. Так само й персональна деколонізація у пацієнта, яка передбачає застосування антисептичних м'яких засобів, ЛОР-препаратів з антисептиками, на сьогодні застосовується рідко через недостатність клінічних доказів [16].

Таким чином, терапія РФ залишається актуальною клінічною проблемою. Найбільш доцільним варіантом лікування таких пацієнтів залишається стабілізація перебігу основного захворювання (наприклад, цукрового діабету) і одночасна корекція відповідних вторинних розладів імунної відповіді [17].

Останніми роками все частіше проводяться дослідження, присвячені різним методам лікування РФ у пацієнтів з цукровим діабетом: від внутрішньовенних імуноглобулінів до великих доз вітамінів D і С, традиційних засобів китайської медицини чи навіть акупунктури [17].

Серед перспективних засобів, які можуть одночасно впливати і на метаболічні розлади у хворих на цукровий діабет, і на стан протимікробного імунітету, особливу увагу привертає ресвератрол. Ресвератрол — потужний природний антиоксидант з групи фітоалексинів. Рослини виробляють його для захисту від бактерій та грибів. Численні дослідження підтвердили позитивний вплив ресвератролу і ресвератролумісних продуктів на стан протимікробного імунітету як на тваринних моделях, так і в людей [18, 19]. Зокрема, виявлений його вплив на продукцію прозапальних і протизапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6, металопротеази MMP-1 і MMP3, Cox-2), активацію імуніцитів [20]. Окрім того, застосування ресвератролу у дозі 100 мг/добу суттєво зменшувало прояви інсулінорезистентності у 388 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, сприяло зниженню рівня глюкози натще і глікованого гемоглобіну [21].

Саме тому ми використали ресвератролумісний комплекс Ресверазин® у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) і РФ.

Метою дослідження було вивчення лікувальної ефективності і безпеки застосування комплексу Ресверазин® при РФ у хворих на ЦД1.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом протягом одного року перебували 56 пацієнтів з ЦД1. Пацієнти мали від 5 до 9 епізодів РФ протягом попереднього року. Вони були рандомізовані на 3 групи, порівнянні за віковими, гендерними і клінічними ознаками, тяжкістю перебігу ЦД1, частотою загострень РФ, а також частотою застосування антибіотиків упродовж попереднього року.

Пацієнти першої групи (20 хворих) отримували стандартне лікування препаратами інсуліну, а у випадку клінічного рецидиву РФ — додатково лікування місцевими антисептиками і антибіотиками, за потреби — хірургічну допомогу (розкриття гнійника із дренуванням рани).

Хворим другої групи (18 хворих) додатково призначили комплекс Ресверазин® по 1 капсулі на добу протягом 3 місяців. Пацієнтам третьої групи (18 хворих) комплекс Ресверазин® призначили по 2 капсули на добу протягом 3 місяців.

Комплекс Ресверазин® (Nutrimed, Україна) містить 150 мг ресвератролу, 100 мг екстракту червоного вина і 50 мг екстракту кісточок винограду.

Клінічне і лабораторне обстеження пацієнтів проводили на початку дослідження (день 0), через 3 місяці і через 12 місяців. Показники клітинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлюориметра Beckman Coulter. Окремо визначали частоту рецидивів фурункульозу, необхідність у застосуванні антибіотиків і хірургічної допомоги впродовж 1 року спостереження. Була досліджена також переносимість комплексу Ресверазин® і частота небажаних ефектів при його застосуванні.

Результати

У пацієнтів першої групи спостерігали суттєві зміни показників клітинного імунітету (табл. 1), що проявлялося у першу чергу суттєвим зростанням рівня клітин

моноцитарно-макрофагального ряду (CD^{14+} , $p < 0,05$ щодо норми), у яких описана висока автоімунна активність у хворих на ЦД1. Так, підвищення їх кількості супроводжується значним зростанням частоти уражень ендотелію судин і ретинопатії у пацієнтів з ЦД1 [13]. Одночасно реєструвалися зміни співвідношення регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що супроводжувалося значним наростанням імунорегуляторного індексу (ІРІ) ($p < 0,05$ щодо норми).

Натомість виявляли вірогідне зниження рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю М1 макрофагів (CD^{68+} , $p < 0,05$ щодо норми), що може бути предиктором зниження протиінфекційного захисту, у першу чергу щодо умовно-патогенної мікрофлори шкіри, яка є частою причиною гнійничкових інфекцій в імуноскомпрометованих пацієнтів [11, 12].

Протягом одного року спостереження ці показники не відновлювалися, більше того — спостерігалася тенденція до подальшого наростання наведених вище змін ($p > 0,05$ у динаміці).

На противагу цьому призначення комплексу Ресверазин® у дозі 1 капсула на добу протягом 3 місяців (друга група) сприяло зниженню рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD^{14+} , $p < 0,05$ щодо показника до лікування і $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Виявляли вірогідне збільшення рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю М1 макрофагів (CD^{68+} , $p < 0,05$ щодо показника до лікування і $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою), що може бути предиктором відновлення протиінфекційного захисту щодо збудників гнійничкових інфекцій. У пацієнтів другої групи також виявлена тенденція до відновлення ІРІ ($p > 0,05$).

У пацієнтів третьої групи (прийом комплексу Ресверазин® у дозі 2 капсули на добу протягом 3 місяців) виявлено більш суттєве зниження рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з автоімунними властивостями (CD^{14+} , $p < 0,05$ щодо показника до лікування і $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою), а також ще більш виражене, порівняно з другою групою, збільшення рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю М1 макрофагів (CD^{68+} , $p < 0,05$ щодо показника до

Таблиця 1. Показники популяцій імуніцитів у хворих на ЦД1 з РФ на тлі різних схем лікування

Показник	Перша група (контрольна), n = 20		Друга група (комплекс Ресверазин® по 1 капсулі/добу), n = 18		Третя група (комплекс Ресверазин® по 2 капсули/добу), n = 18	
	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці
CD^{3+} клітини, %	49,40 ± 4,44	48,22 ± 4,01	47,56 ± 3,28	49,15 ± 5,56	50,33 ± 5,12	52,35 ± 5,34
CD^{4+} клітини, %	36,37 ± 3,33	36,11 ± 3,34	35,42 ± 3,07	38,43 ± 4,05	39,40 ± 4,89	36,43 ± 3,33
CD^{8+} клітини, %	13,34 ± 2,89	12,92 ± 2,13	12,26 ± 2,11	16,07 ± 3,05	12,12 ± 2,57	19,09 ± 2,06
CD^{16+} клітини, %	14,05 ± 1,42	15,16 ± 1,11	14,15 ± 2,16	17,19 ± 2,81	16,56 ± 1,78	19,27 ± 1,82
CD^{14+} клітини, %	16,11 ± 0,45	15,34 ± 0,29	15,25 ± 0,51	7,41 ± 0,26*, **	14,14 ± 0,33	5,67 ± 0,33*, **
CD^{68+} клітини, %	4,24 ± 0,67	4,12 ± 0,35	4,67 ± 0,98	7,16 ± 0,61*, **	4,16 ± 0,41	9,17 ± 0,89*, **
ІРІ	3,07 ± 0,33	2,93 ± 0,26	3,13 ± 0,34	2,51 ± 0,28	3,20 ± 0,22	1,82 ± 0,25*, **

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування; ** — $p < 0,05$ порівняно з показником контрольної групи.

лікування і $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). У пацієнтів третьої групи також виявлена нормалізація IPI ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою).

Більш цікавими були результати відділеного імуні-логічного моніторингу, отримані через 1 рік після початку дослідження (відповідно — через 9 місяців після завершення терапії комплексом Ресверазин®, табл. 2).

У пацієнтів першої (контрольної) групи не відбулося вірогідних змін умісту основних популяцій та субпопуляцій імуніцитів через 12 місяців від початку спостереження. У хворих другої групи зміни, зумовлені 3-місячним прийомом комплексу Ресверазин® у дозі 1 капсула на добу, частково регресували. Так, рівень IPI у них вже не відрізнявся від показника до лікування і від аналогічного показника у пацієнтів першої групи ($p > 0,05$). При цьому рівень клітин моноцитарно-макрофагального ряду CD^{14+} залишався нижчим, ніж у хворих першої групи ($p < 0,05$ щодо показника до лікування і $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). А число клітин моноцитарно-макрофагального ряду з кластером диференціювання CD^{68+} було вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), проте вже не відрізнялося від аналогічного показника до лікування ($p > 0,05$).

Характерно, що зміни, зумовлені 3-місячним прийомом комплексу Ресверазин® у дозі 2 капсули на добу, були більш стійкими і зберігалися навіть через 12 місяців від початку лікування. Так, виявлено нижчий рівень

клітин моноцитарно-макрофагального ряду з автоімунними властивостями (CD^{14+} , $p < 0,05$ щодо показника до лікування і $p < 0,05$ порівняно з першою і другою групами хворих), а також високий рівень клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю M1 макрофагів (CD^{68+} , $p < 0,05$ щодо показника до лікування і $p < 0,05$ порівняно з першою і другою групами хворих). У пацієнтів третьої групи також зберігався нормальний рівень IPI ($p < 0,05$ порівняно з першою і другою групами хворих, табл. 2).

Найважливішим результатом застосування терапії стало скорочення частоти загострень РФ (табл. 3) з $7,2 \pm 0,5$ протягом попереднього року до $5,1 \pm 0,4$ після 3-місячного курсу терапії комплексом Ресверазин® у дозі 1 капсула на добу ($p < 0,05$). Застосування 2-разового щоденного прийому комплексу Ресверазин® упродовж такого ж часу сприяло ще більш вираженому скороченню кількості загострень — до $3,8 \pm 0,2$ рази протягом року ($p < 0,05$). При цьому частота загострень РФ у контрольній групі взагалі не змінилася: $7,5 \pm 0,6$ у попередній рік і $7,2 \pm 0,6$ — протягом наступного року ($p > 0,05$).

Суттєво зменшилося число клінічно значущих загострень РФ: необхідність у застосуванні антибіотиків у хворих, які приймали комплекс Ресверазин® (друга група), зменшилася з $5,3 \pm 0,3$ до $2,1 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) курсу антибіотикотерапії за рік. Ще більш вираженим був ефект у пацієнтів третьої групи: $5,5 \pm 0,6$ протягом

Таблиця 2. Показники популяцій імуніцитів у хворих на ЦД1 з РФ — віддалені результати

Показник	Перша група (контрольна), n = 20		Друга група (комплекс Ресверазин® по 1 капсулі/добу), n = 18		Третя група (комплекс Ресверазин® по 2 капсули/добу), n = 18	
	До лікування	Через 1 рік	До лікування	Через 1 рік	До лікування	Через 1 рік
CD^{3+} клітини, %	$49,40 \pm 4,44$	$50,25 \pm 4,29$	$47,56 \pm 3,28$	$47,05 \pm 4,14$	$50,33 \pm 5,12$	$51,16 \pm 5,05$
CD^{4+} клітини, %	$36,37 \pm 3,33$	$38,21 \pm 3,00$	$35,42 \pm 3,07$	$38,01 \pm 4,42$	$39,40 \pm 4,89$	$34,41 \pm 3,17$
CD^{8+} клітини, %	$13,34 \pm 2,89$	$12,20 \pm 2,22$	$12,26 \pm 2,11$	$13,58 \pm 3,33$	$12,12 \pm 2,57$	$17,28 \pm 2,12$
CD^{16+} клітини, %	$14,05 \pm 1,42$	$14,89 \pm 1,21$	$14,15 \pm 2,16$	$15,16 \pm 2,31$	$16,56 \pm 1,78$	$16,17 \pm 1,98$
CD^{14+} клітини, %	$16,11 \pm 0,45$	$15,34 \pm 0,29$	$15,25 \pm 0,51$	$12,12 \pm 0,38^{*, **}$	$2,13 \pm 0,33$	$6,23 \pm 0,36^{*, **}$
CD^{68+} клітини, %	$4,24 \pm 0,67$	$4,12 \pm 0,35$	$4,67 \pm 0,98$	$5,67 \pm 0,33^{**}$	$4,16 \pm 0,41$	$8,89 \pm 0,80^{*, **}$
IPI	$3,07 \pm 0,33$	$2,93 \pm 0,26$	$3,13 \pm 0,34$	$2,82 \pm 0,19$	$3,20 \pm 0,22$	$1,91 \pm 0,22^{*, **}$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування; ** — $p < 0,05$ порівняно з показником контрольної групи.

Таблиця 3. Кількість загострень і потреба в антибіотиках у хворих на ЦД1 з РФ на тлі різних схем лікування

Показник	Перша група (контрольна), n = 20	Друга група (комплекс Ресверазин® по 1 капсулі/добу), n = 18	Третя група (комплекс Ресверазин® по 2 капсули/добу), n = 18
Число загострень, попередній рік	$7,5 \pm 0,6$	$7,2 \pm 0,5$	$7,6 \pm 0,4$
Число загострень, рік спостереження	$7,2 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,4^{*, **}$	$3,8 \pm 0,2^{*, **, ***}$
Потреба в антибіотиках, попередній рік	$5,4 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,6$
Потреба в антибіотиках, рік спостереження	$5,2 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3^{*, **}$	$1,6 \pm 0,3^{*, **}$
Число хірургічних втручань, попередній рік	$4,4 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,3$
Число хірургічних втручань, рік спостереження	$4,5 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,3^{*, **}$	$1,5 \pm 0,3^{*, **}$

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування; ** — $p < 0,05$ порівняно з показником контрольної групи; *** — $p < 0,05$ порівняно з показником другої групи.

попереднього року і $1,6 \pm 0,3$ — після 3-місячного курсу комплексу Ресверазин®. Зменшилася також необхідність у хірургічних втручаннях у пацієнтів другої і третьої груп ($p < 0,05$).

Водночас у контрольній групі потреба в антибіотиках залишалася сталою: $5,4 \pm 0,5$ протягом попереднього року і $5,2 \pm 0,4$ — протягом наступного ($p > 0,05$).

Таким чином, призначення комплексу Ресверазин® по 1 капсулі один раз або двічі на день протягом 3 місяців може бути корисним пацієнтам з ЦДІ і РФ. Його застосування сприяє зниженню інтенсивності автоімунного запального процесу, відновленню рівня ІРІ ($p < 0,05$), супроводжується зниженням рівня макрофагів, які беруть участь в автоімунних реакціях ($p < 0,05$), і збільшенням рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю М1 макрофагів (CD^{68+} , $p < 0,05$), які беруть участь у протимікробному захисті. Результатом стало зменшення частоти рецидивів гнійничкових уражень шкіри ($p < 0,05$), а також вірогідне зниження потреби в антибіотиках упродовж 1 року спостереження ($p < 0,05$) і необхідності хірургічних втручань ($p < 0,05$).

У випадку 2-разового прийому комплексу Ресверазин® на добу описані вище ефекти були більш вираженими, а головне — більш стійкими: отриманий результат спостерігався протягом одного року.

Дуже важливим є той факт, що у випадку застосування комплексу Ресверазин® не виникало жодних серйозних небажаних побічних ефектів, які б змусили припинити його прийом. При призначенні комплексу Ресверазин® у добовій дозі 2 капсули на добу у двох пацієнтів (11,1 %) на старті лікування з'явилися головні болі легкої інтенсивності. Згаданий небажаний ефект пацієнти розцінили як слабкий (незначної інтенсивності): він не потребував прийому анагетиків, відміни комплексу і минув самостійно впродовж 2–4 днів.

Висновки

1. У пацієнтів з ЦДІ і супутнім РФ при імунологічному обстеженні виявлялося суттєве зростання рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD^{14+} , $p < 0,05$ щодо норми), які характеризуються високою автоімунною активністю при ЦДІ, а також вірогідне зниження рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю М1 макрофагів (CD^{68+} , $p < 0,05$ щодо норми), що може бути предиктором зниження протифекційного захисту.

2. Призначення комплексу Ресверазин® пацієнтам з ЦДІ протягом 3 місяців супроводжувалося зниженням рівня макрофагів, які беруть участь в автоімунних реакціях ($p < 0,05$), і збільшенням рівня клітин моноцитарно-макрофагального ряду з активністю М1 макрофагів, які беруть участь у протимікробному захисті ($p < 0,05$), а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$).

3. Застосування комплексу Ресверазин® двічі на добу впродовж 3 місяців забезпечило більш виражений, а головне — більш тривалий імунологічний ефект, ніж його прийом 1 раз на добу ($p < 0,05$).

4. Призначення комплексу Ресверазин® пацієнтам з ЦДІ і РФ сприяло вірогідному зниженню частоти ре-

цидивів РФ, а також суттєвому зменшенню потреби в застосуванні антибіотиків і необхідності хірургічних втручань ($p < 0,05$). Лікувальний ефект був більш вираженим у випадку застосування препарату двічі на добу протягом 3 місяців.

5. Прийом комплексу Ресверазин® не супроводжувався вираженими побічними ефектами, які б суттєво впливали на його переносимість чи змусили би припинити його застосування.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Zha M, Usatine R. Common Skin Conditions in Children and Adolescents: Bacterial Infections. *FP Essent.* 2024 Jun;541:14-19. PMID: 38896826.
2. Iwabuchi C, Hino H, Shimada K, Kaneko H, Nakamini H. Recurrent furunculosis by Pantón-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in Tokyo: A report of two cases. *J Dermatol.* 2021 Oct;48(10):E522-E523. doi: 10.1111/1346-8138.16076. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296468.
3. Balakirski G, Hischebeth G, Altengarten J, Exner D, Bieber T, Dohmen J, Engelhart S. Recurrent mucocutaneous infections caused by PVL-positive *Staphylococcus aureus* strains: a challenge in clinical practice. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Apr;18(4):315-322. doi: 10.1111/ddg.14058. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196137.
4. Ibler KS, Kromann CB. Recurrent furunculosis — challenges and management: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014 Feb 18;7:59-64. doi: 10.2147/CCID.S35302. PMID: 24591845; PMCID: PMC3934592.
5. Demos M, McLeod MP, Nouri K. Recurrent furunculosis: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167(4):725-32. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11151.x. PMID: 22803835.
6. Nowicka D, Grywalska E. *Staphylococcus aureus* and Host Immunity in Recurrent Furunculosis. *Dermatology.* 2019;235(4):295-305. doi: 10.1159/000499184. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30995649.
7. Prokopchuk O, Hospodarskyi I, Kozak O, Gavryliuk N, Danchak S. Possibility of non-invasive diagnostics of liver fibrosis in patients after chemotherapy with normal weight and overweight. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2022;29(4):451-456. DOI: 10.46389/rjd-2022-1196.
8. Andrejczyn M, Wasyliewa N, Gospodarski I. Some aspects of epidemiology of HCV infections in Ukraine. *Przegląd epidemiologiczny.* 2005;59(2):499-501. PMID: 16190559.
9. Keystone EC, Shirinsky VS, Simon LS, et al. Efficacy and safety of CH-1504, a metabolically stable antifolate, in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase II multicenter randomized study. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1875-83. doi: 10.3899/jrheum.101038.
10. Montgomery CP, David MZ, Daum RS. Host factors that contribute to recurrent staphylococcal skin infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Jun;28(3):253-8. doi: 10.1097/QCO.0000000000000156. PMID: 25887613; PMCID: PMC4414914.
11. Nowicka D, Grywalska E, Surdacka A, Grafka A, Roliński J. Frequencies of PD-1- and PD-L1- positive T CD3+CD4+, T CD3+CD8+ and B CD19+ lymphocytes and its correlations with other immune cells in patients with recurrent furunculosis. *Microb Pathog.* 2019 Jan;126:85-91. doi: 10.1016/j.micpath.2018.10.019. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30342909.

12. Sánchez-Zamora YI, Juárez-Avelar I, Vázquez-Mendoza A, Hiriart M, Rodríguez-Sosa M. Altered Macrophage and Dendritic Cell Response in Mif-/- Mice Reveals a Role of Mif for Inflammatory-Th1 Response in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:7053963. doi: 10.1155/2016/7053963. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27699180; PMCID: PMC5028830.
13. Ryba-Stanisławowska M, Myśliwska J, Juhas U, Myśliwiec M. Elevated levels of peripheral blood CD14^{bright}CD16⁺ and CD14^{dim}CD16⁺ monocytes may contribute to the development of retinopathy in patients with juvenile onset type 1 diabetes. *APMIS.* 2015;123:793-799. <https://doi.org/10.1111/apm.12419>.
14. Wainman HE, Lane PC, Ingram JR. Hidradenitis suppurativa diagnosis and management in primary care: not just recurrent boils. *Br J Gen Pract.* 2022 Dec 21;73(726):43-45. doi: 10.3399/bjgp.2023.731733. PMID: 36543559; PMCID: PMC9799356.
15. Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis.* 2007;44:178-185. doi: 10.1086/510392.
16. Lin HS, Lin PT, Tsai YS, Wang SH, Chi CC. Interventions for bacterial folliculitis and boils (furuncles and carbuncles). *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 26;2(2):CD013099. doi: 10.1002/14651858.CD013099.pub2. PMID: 33634465; PMCID: PMC8130991.
17. Atanaskova N, Tomecki KJ. Innovative management of recurrent furunculosis. *Dermatol Clin.* 2010;28:479-487. doi: 10.1016/j.det.2010.03.013.
18. Ren B, Kwah MX, Liu C, Ma Z, Shanmugam MK, Ding L, et al. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. *Cancer Lett.* 2021 Sep 1;515:63-72. doi: 10.1016/j.canlet.2021.05.001. Epub 2021 May 28. PMID: 34052324.
19. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and Its Effects on the Vascular System. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 27;20(7):1523. doi: 10.3390/ijms20071523. PMID: 30934670; PMCID: PMC6479680.
20. Pignet AL, Schellnegger M, Hecker A, Kohlhauser M, Kotzbeck P, Kamolz LP. Resveratrol-Induced Signal Transduction in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 23;22(23):12614. doi: 10.3390/ijms222312614. PMID: 34884419; PMCID: PMC8657598.
21. Kai Liu, Rui Zhou, Bin Wang, Man-Tian Mi. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2014;99(6):1510-1519. doi: 10.3945/ajcn.113.082024.

Отримано/Received 20.02.2025

Рецензовано/Revised 14.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 17.04.2025

Information about authors

Khrystyna Hospodarska, Chief Doctor of Medical Center "Klinika Hospodarskyh", Ternopil, Ukraine; e-mail: 1902christy@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-8099-1829>

Ihor Hospodarsky, Head of the Department of higher nursing education, patient care and clinical immunology, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: gospodar.igor@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4993-1079>

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.

Kh.O. Hospodarska¹, I.Ya. Hospodarsky²

¹ Medical Center "Klinika Hospodarskyh", Ternopil, Ukraine

² I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Recurrent furunculosis in patients with type 1 diabetes mellitus: immunopathology and possibilities of drug correction

Abstract. Background. The purpose of the work is to study the state of the immune response in patients with recurrent furunculosis against the background of type 1 diabetes mellitus (DM1) and the possibility of its correction. **Materials and methods.** Fifty-six patients with DM1 who had at least 5 clinical episodes of furunculosis during the last calendar year were examined. Cellular immunity indicators were studied in all participants, after which they were randomized into 3 groups and received different treatments over the next 3 months. Patients of the first group (n = 20) received standard therapy with the use of antibiotics and local antiseptics, surgical care if necessary. Eighteen people of the second group were additionally prescribed Resverasin® at a dose of 1 capsule per day for 3 months. Group 3 patients (n = 18) received Resverasin® 2 capsules per day for the same time. After the completion of the 3-month period, the indicators of the immune response were redetermined. Also, the frequency of furunculosis recurrences, the need for antibiotics and the frequency of surgical visits during the next calendar year were recorded in all participants. **Results.** In patients with DM1 and recurrent furunculosis, there was a significant increase in the level of cells of the monocyte-macrophage series (CD14⁺, p < 0.05 relative to the norm), which are characterized by high autoimmune activity in DM1, as well as a significant decrease in the level of cells of the monocyte-macrophage series with the activity of M1 macrophages (CD68⁺, p < 0.05 relative to the norm), which may be a predictor of a decrease in anti-infective defense. The prescrip-

tion of Resverasin® helps reduce the intensity of the autoimmune inflammation, restore immunoregulatory index (p < 0.05), and is accompanied by a decrease in the level of macrophages involved in autoimmune reactions (p < 0.05) and an increase in the level of cells of the monocyte-macrophage series with the activity of M1 macrophages (CD68⁺, p < 0.05) involved in antimicrobial defense. The result was a decrease in the frequency of recurrences of pustular skin lesions (p < 0.05), as well as a significant reduction in the need for antibiotics during 1 year of follow-up (p < 0.05) and the need for surgical interventions (p < 0.05). In case of administering 2 doses of Resverasin® per day, the effects described above were more pronounced, and most importantly, more persistent: the result obtained was observed for 1 year. When using Resverasin®, there were no serious side effects that would force you to stop taking it. **Conclusions.** In patients with DM1 and recurrent furunculosis, significant changes in the state of cellular immunity were revealed, which were manifested by changes in the number and ratio of cells of the monocyte-macrophage series. The administration of Resverasin® was accompanied by the restoration of these changes. The use of Resverasin® for 3 months was accompanied by a dose-dependent decrease in the number of furunculosis recurrences in patients with DM1 and significantly reduced the need for antibiotics and the frequency of surgical interventions.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; recurrent furunculosis; resveratrol; phagocytosis; immune response

Активність аргіназо-NO-синтазної системи та зміни в системі NO в сироватці периферичної крові у вагітних із затримкою росту плода

Резюме. Актуальність. Оксидативний стрес, викликаний збільшенням активних форм кисню та/або недостатньою доступністю та активністю антиоксидантів, лежить в основі сучасної концепції патогенезу затримки росту плода (ЗРП). Оксидативний та нітрозативний стрес не існують окремо, а взаємодіють через утворення пероксинітриду. Отже, оцінка системи оксиду азоту (NO) в клінічних умовах може стати важливою для профілактики та лікування ЗРП. **Мета:** вивчити зміни активності ізоформ NO-синтази та аргінази в сироватці крові у вагітних із ЗРП та вплив цих змін на розвиток оксидативного та нітрозативного стресу. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено результати обстеження 26 вагітних із встановленою ЗРП на етапі спостереження в ж/к, які увійшли до першої групи; до другої групи увійшло 18 умовно здорових вагітних з нормальними фетометричними показниками плода. Усім пацієнткам визначали NO-синтазну ензиматичну активність сироватки крові при 37 °C у середовищі інкубації об'ємом 1,5 мл. **Результати.** Дані дослідження вказують на порушення балансу між метаболічними шляхами L-аргініну у пацієнток із ЗРП. Виявлено зміни активності ензимів аргіназо-NO-синтазної системи при даній патології, що насамперед виражаються в зростанні активності iNOS та зниженні активності аргінази. При дефіциті аргінази більше L-аргініну доступно для NO-синтази, що призводить до надмірного вироблення NO. У високих концентраціях NO є фактором ендогенної інтоксикації внаслідок його швидкої інактивації з утворенням токсичного пероксинітриду. Значна позитивна кореляція між сироватковим пероксинітридом і сумою нітритів та нітратів, які є стабільними метаболітами NO, вказує на посилену продукцію NO і, як наслідок, вищий рівень пероксинітриду у вагітних із ЗРП. **Висновки.** Продукція надмірної кількості нітрогену оксиду внаслідок перерозподілу активності NO-синтазної системи в бік Ca²⁺-незалежної індукцибельної ізоформи в умовах ішемії є причиною окиснювального та нітрозативного стресу, який відіграє ключову роль у патогенезі ЗРП.

Ключові слова: затримка росту плода; нітрогену оксид; NO-синтази; аргіназа; окиснювальний та нітрозативний стрес

Вступ

Затримка росту плода (ЗРП) — актуальна проблема сучасного акушерства, пов'язана з високими показниками перинатальної захворюваності, смертності, довгостроковими захворюваннями, включаючи затримку нейророзвитку в дитинстві та підвищений ризик серцево-судинних захворювань, дисліпідемії та цукрового діабету в дорослому віці [1, 2].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота новонароджених із ЗРП становить: у Центральній Азії — 31,1 %, у розвинених країнах Європи — 6,5 %, а в Україні серед доношених — 10–22 %, серед недоношених — 18–22 % [3]. Дана патологія ускладнює перебіг 10–15 % вагітностей. У структурі причин перинатальної захворюваності та смертності ЗРП становить 40 %. Неонатальні усклад-

нення при ЗРП: гіпотрофія — 81,8 %, гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи — 25,4 %, дихальні порушення — 10,1 %, аспіраційний синдром — 4,8 %; потребу у переводі до спеціалізованих відділень мають 19,3 % новонароджених, у реанімаційній допомозі — 6,3 %, синдром раптової дитячої смерті супроводжує 1–3 % випадків [3, 4].

ЗРП пов'язана з плацентарною дисфункцією, частота якої при екстрагенітальних захворюваннях матері та ускладненому перебігу вагітності досягає 80–90 % [5, 6].

Оксидативний стрес, викликаний збільшенням активних форм кисню (АФК) та/або недостатньою доступністю та активністю антиоксидантів, лежить в основі сучасної концепції патогенезу ЗРП. Оксидативний та нітрозативний стрес не існують окремо, а взаємодіють через утворення пероксинітриду — потужного окисника, що утворюється в результаті інактивації супероксидом нітрогену (II) оксиду (NO). Останній продукується в надмірній кількості внаслідок перерозподілу активності NO-синтазної системи в бік Ca^{2+} -незалежної індукційної ізоформи в умовах гіпоксії. У високих концентраціях NO має прозапальні ефекти, посилює вазодилатацію та сприяє утворенню вільних радикалів [7, 8].

Синтази оксиду азоту, NO-синтази (NOS, Nitric oxide synthase) — родина ферментів, що забезпечують синтез NO із L-аргініну. У ссавців наявні три ізоформи NO-синтази: ендотеліальна eNOS (також NOS_3), нейрональна nNOS (також NOS_1) й індукційна iNOS (також NOS_2). Перші дві конститутивно експресуються у відповідних типах клітин і активуються у разі підвищення цитоплазматичної концентрації кальцію. Синтез iNOS індукується тільки за певних умов, не експресується постійно (конститутивно). Синтез цього ензиму відбувається тільки при патологічних станах [9].

Аргінін є спільним субстратом для NOS і аргінази. Аргіназа — металоензим циклу сечовини, який каталізує гідроліз L-аргініну до сечовини та орнітину, конкуруючи за спільний субстрат із NOS та впливаючи на її активність [10–12]. Співвідношення між різними шляхами метаболізму L-аргініну (NO-синтазним (окисним) та аргіназним (неокисним)) підтримує фізіологічний пул цієї амінокислоти у клітинах та детермінує інтенсивність продукування NO та його метаболітів. Аргінін може допомагати у боротьбі з окисним стресом, але тільки за умов правильної роботи NOS та достатньої кількості антиоксидантних факторів [13, 14]. В інших випадках він може навіть посилити пошкодження клітин через утворення пероксинітриду [15, 16]. Погіршення маткової перфузії та пов'язана із нею плацентарна дисфункція не тільки впливає на шляхи формування NO, але й визначає те, чи буде NO корисним або шкідливим для клітини.

Мета: вивчити зміни активності ізоформ NO-синтази та аргінази в сироватці крові у вагітних із ЗРП та вплив цих змін на розвиток оксидативного та нітрозативного стресу при цій патології.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне когортне дослідження. Обстежено вагітних із встановленою ЗРП на етапі спостереження в жіночих консультаціях, які увійшли до першої групи ($n = 26$); до другої групи увійшло 18 умовно здорових вагітних з нормальними фетометричними показниками плода. Діагноз ЗРП встановлювали відповідно до Стандарту медичної допомоги МОЗ України «Затримка росту плода» від 02.10.2023 р. № 1718.

Визначення NO-синтазної ензиматичної активності сироватки крові проводили при 37 °C у середовищі інкубації об'ємом 1,5 мл такого складу: трис- HCl — 0,08 М ($\text{pH} = 7,4$), CaCl_2 — 10 мМ, L-аргінін — 0,15 мМ, $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ — 0,12 мМ. Контрольні та безсубстратні зразки (до яких субстрат не вводили) готували аналогічно до дослідних, але вони замість $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ та L-аргініну містили бідистильовану воду. NO-синтазну реакцію ініціювали внесенням до інкубаційного середовища аліквоти протеїну (70 мкл); кількість протеїну у пробі не перевищувала 50–70 мкг/мл. Дослідні проби спектрофотометрували проти контрольних та безсубстратних зразків при $\lambda = 340$ нм, після чого їх інкубували протягом 20 хв при 37 °C. Реакцію зупиняли внесенням до реакційного середовища HClO_4 (1,5 М). Активність NO-синтази виражали в наномолях окисненого $\text{NADPH}(\text{H}^+)/\text{хв}$ на 1 мг загального протеїну у пробі. Активність Ca^{2+} -незалежної iNOS визначали аналогічно, додаючи в інкубаційне середовище селективний інгібітор індукційної ізоформи аміногуанідин замість CaCl_2 . Активність Ca^{2+} -залежної ізоформи NOS, що згідно з даними літератури відповідає конститутивній (ендотеліальній) ізоформі NOS (eNOS), розраховували як різницю між загальною активністю NOS і активністю Ca^{2+} -незалежної ізоформи NOS.

Активність аргінази в сироватці крові визначали за утворенням сечовини, вміст якої вимірювали за допомогою діагностичного набору відповідно до інструкції фірми-виробника (Simko, Україна). Ензиматичну реакцію ініціювали внесенням аліквоти (150 мкл) протеїну в інкубаційне середовище такого складу (мМ): 20 трис- HCl , 100 L-аргінін, 2 MnCl_2 ($\text{pH} = 9,5$) об'ємом 300 мкл; кількість протеїну у пробі — 50–100 мкг/мл. Інкубацію здійснювали 30 хв при температурі 37 °C на шейкері. Реакцію зупиняли внесенням в інкубаційне середовище 40 мкл 50% трихлороцтової кислоти. У контрольні зразки замість протеїну вносили відповідну аліквоту фізрозчину. Крім дослідних і контрольних проб, готували також пробу, що містить стандартний розчин сечовини (16,65 мМ). Усі зразки спектрофотометрували проти контрольних при $\lambda = 520$ нм. Активність аргінази обчислювали і виражали у наномолях сечовини/хв на 1 мг загального протеїну у пробі.

Час життя NO становить декілька секунд, за фізіологічних умов невеликі його кількості швидко інактивуються окисною реакцією, переходячи у нітрит або нітрат. Останні є стабільними метаболітами оксиду азоту, тому їх сумарне визначення є методом оцінки загального синтезу NO. Метод визначення суми нітратів та нітритів базувався на реакції утворення забарв-

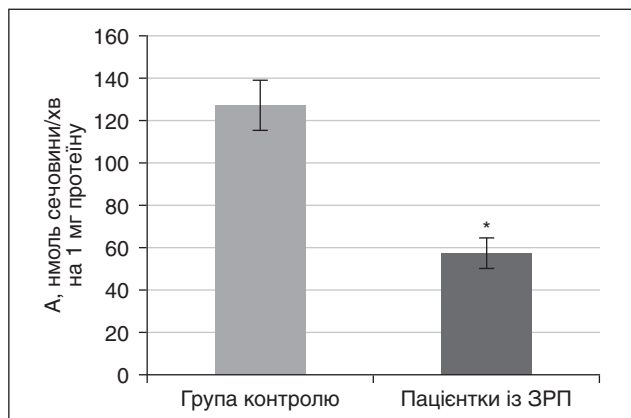


Рисунок 1. Аргіназна активність (А) у сироватці крові обстежених вагітних

Примітка: * — $p < 0,001$ стосовно умовно здорових вагітних.

леного комплексу з реактивом Грісса. 0,1 мл плазми розчиняли у 0,51 мл води, осаджували білок шляхом внесення 0,3 мл розчину хлорної кислоти. Відбирали 0,27 мл супернатанту, додавали 0,03 мл 3 М розчину аміаку, 0,06 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти, 0,6 мл 10% розчину оцтової кислоти, 30 мг суміші (1 : 100) цинкового пилу та мангану сульфату (для відновлення нітрату до нітриту) або мангану сульфату (у випадку визначення нітрит-аніону), 0,54 мл реактиву Грісса. Усі реактиви готували на воді для ін'єкцій. Готову суміш струшували і центрифугували при 15 000 g. Екстинкцію супернатанту визначали при довжині хвилі 550 нм. Контролем служила дистильована вода. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком (у мкмоль/л).

Вміст та продукування пероксинітриту лужних та лужноземельних металів визначали згідно з методикою, описаною Vanuffelen і співавт. Концентрацію пероксинітриту лужних і лужноземельних металів визначали за приростом атомарного йоду, який утворюється в реакції пероксинітриту з йодидом калію у фосфатному буферному розчині ($pH = 7,0$).

Для перевірки нормальності розподілу кількісних даних нами було застосовано критерій Шапіро — Уїлка. У випадку гаусівського розподілу варіаційні ряди описувались за допомогою середнього арифметичного та його стандартного відхилення ($X \pm SD$). Ряди, які мали негаусівський розподіл, описувались за допомогою медіани та 25-го і 75-го перцентилів: Me [25 %; 75 %].

Значущість різниці між двома середніми величинами визначалась при нормальному розподілі за допомогою t-критерію Стюдента, а при відсутності гаусівського розподілу — U-критерію Манна — Уїтні. Різниця вважалась вірогідною при $p < 0,05$. Кореляційні залежності вимірювались за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (при кількісних показниках) або коефіцієнта кореляції Спірмена (при рангових показниках).

Усі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення Rstudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

Результати

Виявлено пригнічення аргіназного шляху метаболізму L-аргініну у сироватці крові жінок із ЗРП. У результаті проведених досліджень встановлено, що активність аргінази у 2,22 раза нижча, ніж у жінок з нормальним перебігом вагітності (без ЗРП) ($57,16 \pm 2,14$ і $127,25 \pm 7,21$ нмоль сечовини/хв на 1 мг протеїну відповідно) ($p < 0,001$) (рис. 1).

Пригнічення активності аргінази супроводжувалось одночасною активацією iNOS. Встановлено, що активність iNOS у дослідній групі перевищувала показники контрольної групи (без ЗРП) у 7,76 раза ($97,0 \pm 6,14$ і $12,50 \pm 1,45$ нмоль NADPH(H^+)/хв на 1 мг протеїну відповідно) ($p < 0,001$) (рис. 2).

Вважається, що NOS-залежний синтез базального NO реалізується eNOS, тоді як iNOS забезпечує додаткові кількості NO у клітинах при різних патологічних станах [17]. Зростання активності iNOS у вагітних із ЗРП супроводжувалось зниженням синтезу конститутивної ізоформи ензиму. Так, eNOS у дослідній групі була нижчою в 2,78 раза, ніж у групі контролю, і становила $29,66 \pm 3,54$ нмоль

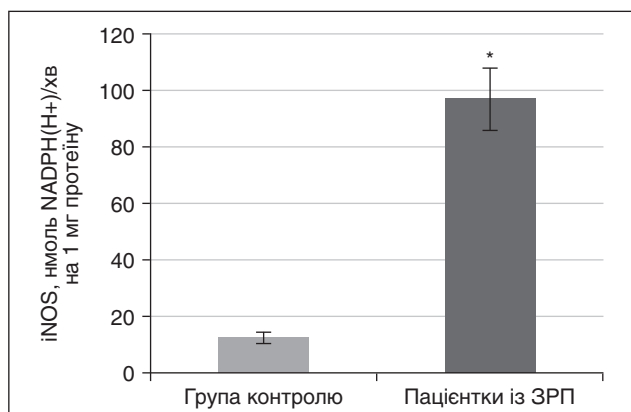


Рисунок 2. Активність iNOS у сироватці крові вагітних

Примітка: * — $p < 0,001$ стосовно умовно здорових вагітних.

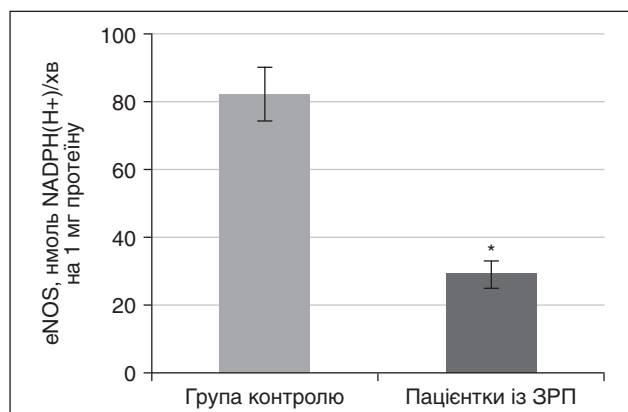


Рисунок 3. Активність eNOS у сироватці крові вагітних

Примітка: * — $p < 0,05$ стосовно умовно здорових вагітних

Таблиця 1. Зміни показників системи оксиду азоту у сироватці крові вагітних

Показники	1-ша група, n = 26	2-га група, n = 18	<i>p</i> ₁₋₂
Сума нітритів та нітратів, мкмоль/г	5,12 ± 0,32	3,12 ± 0,28	< 0,05
Пероксинітрит, мкмоль/г	8,46 [2,26; 14,76]	3,04 [0,66; 4,13]	< 0,001

Примітки: *p*₁₋₂ — різниця між показниками першої і другої груп. Відмінності між показниками визначали за двостороннім критерієм Фішера (вірогідною вважали різницю при *p* < 0,05).

NADPH(H⁺)/хв на 1 мг протеїну; в контрольній — 82,62 ± 7,44 нмоль NADPH(H⁺)/хв на 1 мг протеїну (*p* < 0,05) (рис. 3).

Відомо, що існує взаєморегуляція аргінази та NOS в L-аргінін-метаболізуючих шляхах. Аргіназа реципрокно регулює активність (експресію NOS) шляхом виснаження L-аргініну як їх спільного субстрату [18]. Належний баланс між NO-синтазою (окисний метаболізм L-аргініну) та аргіназою (неокисний метаболізм L-аргініну) активністю (експресією) є необхідним для підтримки гомеостазу NO. З огляду на зазначене важливо було дослідити, як змінюється співвідношення окисного та неокисного шляхів метаболізму L-аргініну у пацієнток із ЗРП.

Встановлено, що співвідношення активностей аргінази/iNOS у контрольній групі становило 10,18 у плазмі, а в дослідній групі — 0,59. Зниження співвідношення аргінази/iNOS у пацієнток із ЗРП значною мірою пояснюється зниженням активності аргінази та різкою активацією iNOS. Пригнічення активності аргінази (яка могла б спричинити обмеження гіперпродукції NO шляхом конкуренції за спільний з NOS субстрат) створює більш сприятливі умови для функціонування iNOS при ЗРП.

Патологічна активація (індукція) iNOS приводить до надмірного синтезу NO, збільшуючи загальну концентрацію метаболітів NO і сприяючи утворенню супероксид-аніона та пероксинітриту. Результати дослідження показали, що середній рівень нітритів та нітратів у вагітних дослідної групи був на 39,1 % вищим, ніж у жінок групи контролю, показники пероксинітриту були вищими у 2,8 раза (табл. 1).

При обрахунку відмічається сильна позитивна кореляція між сумою нітритів і нітратів та пероксинітритом (*r* = 0,67).

Обговорення

Дані дослідження вказують на порушення балансу між метаболічними шляхами L-аргініну у пацієнток із ЗРП. Виявлено зміни активності ензимів аргіназо-NO-синтазної системи при даній патології, що виражаються у зростанні активності індукцибельної ізоформи NO-синтази та зниженні активності аргінази.

При дефіциті аргінази більше аргініну доступно для NO-синтази, що приводить до надмірного вироблення NO. Відомо, що фізіологічні ефекти NO в організмі (клітині) є подвійними залежно від його концентрації [19]. За нормальних фізіологічних умов концентрація NO є низькою. Зростання його вмісту через iNOS

сприяє адаптації організму до низького рівня кисню і має компенсаторно-приспосувальне значення. Функції NO в умовах гіпоксії: вазодилатація розширює судини, покращуючи кровопостачання, модулює клітинний метаболізм, може зменшувати окиснювальний стрес у певних умовах. Проте надмірний синтез NO є більш небезпечним, ніж його дефіцит. У високих концентраціях NO є фактором ендогенної інтоксикації, що визначає його цитотоксичний ефект, викликає загибель клітин і тканин за механізмом апоптозу та/або некрозу [20].

Окиснювальний стрес високий у плаценті через її високу мітохондріальну активність, а ішемічна плацента індукує надмірну продукцію АФК [21, 22]. Супероксидний аніон, який є однією з форм АФК, швидко інактивує NO та його метаболіти з утворенням пероксинітриту. Пероксинітрит — це потужний окисник і нітруючий агент, який відіграє важливу роль у патогенезі багатьох захворювань, оскільки він може викликати окиснювальний і нітрозативний стрес, пошкоджуючи білки, ДНК, ліпіди, з розвитком хронічного запалення [23]. Значна позитивна кореляція між сироватковим пероксинітритом та сумою нітритів та нітратів, які є стабільними метаболітами NO, вказує на посилену продукцію NO і, як наслідок, вищий рівень пероксинітриту у вагітних із ЗРП.

Хоча взаємодія між NO та АФК може регулювати фізіологічний тонус судин під час нормальної вагітності [22], можливо, дисбаланс між NO та АФК залучений до патогенезу ЗРП.

Підсумовуючи, ми виявили, що вагітність із ЗРП демонструє зміни в системі NO, які характеризуються підвищенням суми нітритів та нітратів (стійких його метаболітів), зниженням конститутивної eNOS, зниженням співвідношення аргінази/iNOS за рахунок низької активності аргінази та значної активації iNOS та високої концентрації пероксинітриту. Оцінка функції системи NO в клінічних умовах може стати важливою для профілактики та лікування ЗРП, а вивчення показників оксидативного та нітрозативного стресу сприяє розумінню фізіології формування даної патології.

Висновки

Визначення активності аргінази та NO-синтази може слугувати маркером загрози розвитку ЗРП (зокрема, у пацієнток з групи ризику), допомогти в профілактиці такого ускладнення вагітності на ранніх термінах і, як результат, покращити показники перинатальної захворюваності.

Окиснювальний та нітрозативний стрес відіграють ключову роль у патогенезі ЗРП. Застосування антиоксидантної терапії в лікуванні ЗРП може бути перспективним і потребує подальшого вивчення.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час підготовки статті. Гонорар не задекларовано.

Інформація про фінансування. Жодна організація не брала участі у фінансуванні статті чи прийнятті рішення стосовно її публікації.

Список літератури

1. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, et al. Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298-312. doi: 10.1002/uog.22134. PMID: 32738107.
2. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, et al. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jul;56(1):61-66. doi: 10.1002/uog.20854. Epub 2020 Jun 7. PMID: 31520557.
3. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):290.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.007. PMID: 23531326.
4. Juan-Reyes SS, Gómez-Oliván LM, Juan-Reyes NS, et al. Women with preeclampsia exposed to air pollution during pregnancy: Relationship between oxidative stress and neonatal disease — Pilot study. *Sci Total Environ.* 2023;871:161858. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.161858.
5. Puchkov V, Syusyuka VG, Deinichenko O, et al. The current state of the problem, clinical-pathogenetic approaches to the diagnosis and management tactics of fetal growth restriction. *Women's Reprod Health.* 2024;5:74-83. https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310397.
6. Giouleka S, Tsakiridis I, Mamopoulos A, et al. Fetal Growth Restriction: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2023 Nov;78(11):690-708. doi: 10.1097/OGX.0000000000001203. PMID: 38134339.
7. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Jan;59(1):2-11. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00559.x.
8. Habib S, Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Jan;26(1):3-17. doi: 10.1007/s12291-011-0108-4.
9. Lancaster JR. Nitric oxide: a brief overview of chemical and physical properties relevant to therapeutic applications. *Future Sci OA.* 2015 Aug;1(1):FSO59. doi: 10.4155/fso.15.59.
10. Kepka-Lenhart D, Mistry SK, Wu G, et al. Arginase I: a limiting factor for nitric oxide and polyamine synthesis by activated macrophages? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 Dec;279(6):R2237-42.

11. Morris SM. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *J Nutr.* 2007 Jun;137(6 Suppl 2):1602S-160.
12. Morgante G, Scolaro V, Tosti C, et al. Il trattamento con carnitina, acetilcarnitina, L-arginina e ginseng migliora la motilità spermatica e la salute sessuale negli uomini con astenozoospermia [Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L-arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenospermia]. *Minerva Urol Nefrol.* 2010 Sep;62(3):213-8. Italian. PMID: 20940690.9S.
13. Khalil A, Gordijn SJ, Beune IM, et al. Essential variables for reporting research studies on fetal growth restriction: a Delphi consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 May;53(5):609-614. doi: 10.1002/uog.19196. PMID: 30125411.
14. King VJ, Bennet L, Stone PR, et al. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. *Front Physiol.* 2022 Aug 19;13:959750. doi: 10.3389/fphys.2022.959750. PMID: 36060697; PMCID: PMC9437293.
15. Hrabarova E, Juranek I, Soltes L. Pro-oxidative effect of peroxynitrite regarding biological systems: a special focus on high-molar-mass hyaluronan degradation. *Gen Physiol Biophys.* 2011 Sep;30(3):223-38.
16. Kamat JP. Peroxynitrite: a potent oxidizing and nitrating agent. *Indian J Exp Biol.* 2006 Jun;44(6):436-47.
17. Ghimire K, Altmann HM, Straub AC, Isenberg JS. Nitric oxide: what's new to NO? *Am J Physiol Cell Physiol.* 2017 Mar 1;312(3):254-262. doi: 10.1152/ajpcell.00315.2016. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27974299; PMCID: PMC5401944.
18. Caldwell RB, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RW. Arginase: an old enzyme with new tricks. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Jun;36(6):395-405. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.006.
19. Dronik IS, Yavorsky OG, Sklyarov YaO, Pshik RS. Changes in some indicators of endothelial dysfunction in response to physical activity in people with hypertension. *Acta medica Leopoliensia.* 2019;1(25):17-22. Ukrainian. https://doi.org/10.25040/aml2019.01.017.
20. Markin LB, Popovych OI, Popovych AI. Activity of nitroso-oxidative processes in pregnant women with idiopathic arterial hypertension. *Acta medica Leopoliensia.* 2022;1-2(28):53-62. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2022_28_1-2_6.
21. Caldwell RB, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RW. Arginase: an old enzyme with new tricks. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Jun;36(6):395-405. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.006.
22. Nüsken E, Appel S, Saschin L, et al. Intrauterine Growth Restriction: Need to Improve Diagnostic Accuracy and Evidence for a Key Role of Oxidative Stress in Neonatal and Long-Term Sequelae. *Cells.* 2024 Mar 13;13(6):501. doi: 10.3390/cells13060501. PMID: 38534344; PMCID: PMC10969486.
23. Ashina M, Kido T, Kyono Y, et al. Correlation between Severity of Fetal Growth Restriction and Oxidative Stress in Severe Smallfor-Gestational-Age Infants. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(20):10726. doi: 10.3390/ijerph182010726.

Отримано/Received 19.02.2025

Рецензовано/Revised 15.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.04.2025 ■

Information about author

Mykhaylo Lysyy, MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: muxacuk80@gmail.com; https://orcid.org/0009-0008-1074-4974

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

Information about funding. No organization was involved in funding the article or in making decisions regarding its publication.

M.P. Lysyy

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Activity of the arginase-NO synthase system and changes in the NO system in peripheral blood serum of pregnant women with fetal growth restriction

Abstract. Background. Oxidative stress caused by an increase in reactive oxygen species and/or insufficient availability and activity of antioxidants underlies the modern concept of the pathogenesis of fetal growth restriction (FGR). Oxidative and nitrosative stress do not exist separately, they interact through the formation of peroxynitrite. Therefore, assessment of the nitric oxide (NO) system in clinical settings may be important for the prevention and treatment of FGR. Purpose of the study was to investigate changes in the activity of NO synthase and arginase isoforms in serum of pregnant women with FGR and the impact of these changes on the development of oxidative and nitrosative stress. **Materials and methods.** The study included the results of the examination of 26 pregnant women with established FGR at the stage of observation in the hospital who made up the first group; the second group included 18 conditionally healthy pregnant women with normal fetal fetometric indicators. All patients had serum NO synthase enzyme activity determined at 37 °C in a 1.5 ml incubation medium. **Results.** The findings indicate an imbalance between the metabolic pathways

of L-arginine in patients with FGR. Changes in the activity of the arginase-NO synthase system enzymes were found in this pathology, which is primarily expressed in an increase in iNOS activity and a decrease in arginase activity. With arginase deficiency, more L-arginine is available for NO synthase, which leads to excessive production of NO. At high concentrations, NO is a factor of endogenous intoxication due to its rapid inactivation with the formation of toxic peroxynitrite. A significant positive correlation between serum peroxynitrite and the sum of nitrites and nitrates, which are stable metabolites of NO, indicates increased NO production and, as a result, higher peroxynitrite levels in pregnant women with FGR. **Conclusions.** The production of excessive amounts of nitric oxide due to the redistribution of the activity of the NO synthase system towards the Ca²⁺-independent inducible isoform under conditions of ischemia is the cause of oxidative and nitrosative stress, which play a key role in the pathogenesis of FGR.

Keywords: fetal growth restriction; nitric oxide; NO synthases; arginase; oxidative and nitrosative stress

Семенюк Л.М.¹, Паньків В.І.¹, Козачук Є.С.¹, Крижановська О.І.²

¹ ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна

² Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Визначення зв'язку між особливостями гормонального тла й ознаками жіночої сексуальної дисфункції у жінок з ендометріозом та без нього у прогнозі успішності гестації

Резюме. Актуальність. Подолання непліддя у жінок молодого віку визнано одним із найважливіших завдань медицини сьогодення. Серед чинників, які знижують фертильність жінок, залишається актуальним захворювання на ендометріоз. Значна поширеність захворювань зі спільними патогенетичними чинниками розвитку призвела до появи хвороб «похилого віку» у жінок репродуктивного віку. До таких належить, зокрема, жіноча сексуальна дисфункція (ЖСД). Зв'язок ЖСД і гормональних показників як прогностичних чинників репродуктивного здоров'я жінки сьогодні недостатньо досліджений. **Мета:** визначити зв'язок між особливостями гормонального тла й ознаками ЖСД у жінок з ендометріозом і без нього у прогнозі успішності майбутньої гестації. **Матеріали та методи.** Дизайн дослідження — проспективне когортне дослідження, яке охопило 130 жінок репродуктивного віку. Проведено розподіл жінок на 3 групи: основна група ІА (n = 70) — жінки з поєднанням жіночої сексуальної дисфункції та зовнішнього генітального ендометріозу; група порівняння ІВ (n = 30) — жінки з ЖСД без зовнішнього генітального ендометріозу; контрольна група ІІ (n = 30) — здорові репродуктивно активні жінки. Кінцевими точками дослідження були рівні гіпофізарних і яєчникових гормонів, проандроенових стероїдів, овуляторність менструальних циклів. Указані показники досліджували до лікування і в контрольні терміни терапії — 3, 6, 9 міс. Наявність ЖСД визначали за допомогою опитувальника з підрахунком балів на онлайн-калькуляторі. Наявність ЖСД визначали при значенні індексу жіночої статеві функції (FSFI) менш ніж 26,55 бала. Лікування було спрямоване на відновлення коректної роботи яєникового стероїдогенезу з використанням рослинної терапії. Статистичний аналіз виконували за допомогою спеціалізованого пакета статистичних програм SPSS 25.0 (StatSoft Inc., США). **Результати.** За показниками пептидних гормонів гіпофіза вірогідна нормалізація показників у групах порівняння відбувалася в термін із шостого по дев'ятий місяць терапії. За рівнем естрадіолу відзначалося його вірогідне зростання в обох групах порівняння протягом всього терміну спостереження. На дев'ятому місяці значення прогестерону у пацієнок із ЖСД і ендометріозом були вірогідно вищими, ніж без ендометріозу, $p = 0,002$. Незважаючи на проведене лікування, показники естрадіолу та прогестерону в групі ІА залишалися вірогідно нижчими порівняно з групою контролю впродовж всього періоду спостереження ($p < 0,001$). У пацієнок без ендометріозу (група ІВ) через 9 місяців лікування вдалося скоригувати лише значення естрогену, які були зіставними з групою контролю. Аналіз за допомогою критерію Данна з поправкою Бонферроні показав відсутність статистично значимої різниці між групами ІА і ІВ протягом всього курсу лікування ($p > 0,05$). При кореляційному аналізі встановлено, що у пацієнок із ЖСД і ендометріозом через 6 місяців лікування зміни концентрацій досліджуваних

гормонів статистично значуще корелювали з поліпшенням балів за всіма категоріями опитувальника. У контрольний шестимісячний термін 20 (66,3 %) жінок не були готові до безпечного зачаття. У дев'ятимісячний контрольний термін до безпечного материнства у цій групі не були готові 16 (53,3 %) жінок.

Висновки. Жінки із зовнішньо-внутрішнім ендометріозом і ЖСД та жінки з моноформою ЖСД мають різне патогенетичне тло у формуванні патології гестації. Терапія жінок із будь-якою формою ЖСД повинна мати персоніфікований характер. Оцінка доменів ЖСД дає можливість швидкої діагностики майбутніх гестаційних ризиків у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: жіноча сексуальна дисфункція; ендометріоз; гормональний фон; овуляція; вагітність

Вступ

Медицина сьогодення все частіше стикається із захворюваннями, які у своєму генезі мають коморбідне тло патологічних змін. Здавалося б, ще не так давно повідомлення про жіночу сексуальну дисфункцію (ЖСД) стосувалися жінок перименопаузного та менопаузного віку, проте за умов сьогодення ця проблема торкнулася жінок фертильного віку [1].

Питання ЖСД у цієї категорії жінок важливе з позиції впливу на їх репродуктивну здатність. Іншим надзвичайно поширеним захворюванням з визнаним негативним прогнозом для природної фертильності є ендометріоз. Попри поширеність (у понад 10 % жінок), етіологія ендометріозу остаточно не вивчена [2].

Протягом останніх десятиліть ендометріоз асоціювався з ризиком декількох хронічних захворювань, як-от рак, автоімунні захворювання щитоподібної залози, астма/атопічні захворювання, серцево-судинні захворювання тощо. З огляду на сучасні тенденції до бажання народження дітей у більш пізньому репродуктивному віці, у жінок із поєднанням ендометріозу і ЖСД природне зачаття та безпечний перебіг вагітності можуть бути неможливі [3, 4].

На сьогодні недостатньо робіт, присвячених вивченню «нетипових» клінічних маркерів безпліддя у молодих жінок із коморбідними станами [5–7]. Стосовно ознак ЖСД найбільш дослідженим є больовий синдром. Водночас інші показники, як-от бажання, збудження, змашення, оргазм, задоволення, залишаються в «сірій зоні». Немає і чітких даних про зв'язок ознак ЖСД та гормональних показників як прогностичних чинників репродуктивного здоров'я жінки.

Мета дослідження: визначити зв'язок між особливостями гормонального тла й ознаками ЖСД у жінок з ендометріозом і без нього у прогнозі успішності майбутньої гестації.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у період з 2022 по 2025 р. на базі кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця й Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Усього дослідження охопило 130 жінок репродуктивного віку, яких було розподілено на 3 групи:

- основна група ІА (n = 70) — жінки з поєднанням ЖСД і зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ);
- група порівняння ІВ (n = 30) — жінки із ЖСД без ЗГЕ;

— контрольна група ІІ (n = 30) — здорові репродуктивно активні жінки.

Кінцевими точками дослідження були: рівні гіпофізарних гормонів (фолікулостимулюючий гормон — ФСГ, лютеїнізуючий гормон — ЛГ, пролактин), рівні яєчникових гормонів (антимюллерів гормон — АМГ, естрадіол, прогестерон), рівні проандроєнових стероїдів (вільний тестостерон — ВТ, дегідроандростерону сульфат — ДГЕА-С, 17-оксипрогестерон — 17-ОП), ЖСД, овуляторність менструальних циклів.

Вказані показники досліджували до лікування та у контрольні терміни терапії — 3, 6, 9 міс.

Біохімічні дослідження проведено у клінічній лабораторії біохімічних, гормональних та імунологічних досліджень ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України» за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (імунохімічний аналізатор ARCHITECT/ALINITY; Abbott, США).

Наявність ЖСД визначали за допомогою опитувальника з підрахунком балів на онлайн-калькуляторі. Опитувальник містив 6 категорій (доменів): «Бажання», «Збудження», «Змашення», «Оргазм», «Задоволення», «Біль». Наявність ЖСД визначали при значенні індексу жіночої статевої функції (FSFI) менше ніж 26,55 бала ([https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-\(FSFI\)-Questionnaire-Calculator-949.html](https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-(FSFI)-Questionnaire-Calculator-949.html)).

Терапія була спрямована на відновлення коректної роботи яєчкового стероїдогенезу з використанням рослинної терапії: якірці сланкі (Tribulus terrestris), сухий екстракт — 350 мг, що містить не менш ніж 90 % фураностанолових сапонінів, гінкго білоба (Ginkgo biloba), сухий екстракт листя — 50 мг, лимонник китайський (Schizandra chinensis), сухий екстракт ягід — 30 мг.

Статистичний аналіз виконували за допомогою спеціалізованого пакета статистичних програм SPSS 25.0 (StatSoft Inc., США). Для статистичної обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики, оскільки розподіл значень більшості показників відрізнявся від нормального. Для середніх значень показників використовували медіану з 25 % та 75 % — Me (QI; QIII). Множинні порівняння кількісних змінних залежних вибірок здійснювали за допомогою критерія Фрідмана, а незалежних — Крускала — Уолліса. Апостеріорні порівняння для незалежних вибірок виконували з використанням критерію Данна з поправкою Бонферроні (обчислювалась автоматично програмним забезпеченням), для залежних — критерію Вілкоксона з поправкою Бонферроні. Порівняння

частот (якісні змінні) виконували за допомогою методу кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Йетса, критерію хі-квадрат (двобічна критична ділянка) із z-критерієм для апостеріорного аналізу з поправкою Бонферроні при множинних порівняннях. Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків використовували кореляційний аналіз Спірмена та лінійний регресійний аналіз. Статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати

Для визначення гормонального тла жінок досліджуваних груп ми провели визначення центральних гормонів гіпофіза та показників стероїдних гормонів у контрольні терміни лікування (табл. 1–3).

Як видно з табл. 1, у жінок групи ІА статистично значуще підвищення частоти діагностування нормальних рівнів ФСГ (47,1 %) і ЛГ (55,7 %) відзначали з шостого місяця (3 міс. vs. 6 міс. $p = 0,001$ і $p = 0,006$ відповідно).

Таблиця 1. Динаміка значень пептидних гормонів гіпофіза у жінок груп дослідження

Показник	Термін	І група — основна (n = 100)		ІІ група — контрольна (n = 30)	P-value
		ІА (n = 70)	ІВ (n = 30)		
ФСГ, мМО/мл	До лікування	4,8* (4,2; 5,1)	4,2 (4,1; 4,6)	8,2** (7,9; 8,5)	< 0,001
	3 міс.	5,4 ^a (5,1; 5,6)	5,2 (5,1; 5,3)		< 0,001
	6 міс.	5,8 (5,2; 6,95)	6,6 ^b (6,40; 6,90)		< 0,001
	9 міс.	7,1 (6,7; 7,5)	6,6 (6,50; 7,13)		< 0,001
ЛГ, мМО/мл	До лікування	4,2 (4,1; 4,4)	4,3 (3,9; 4,5)	7,8** (7,2; 8,1)	< 0,001
	3 міс.	4,6 ^a (4,3; 5,1)	4,3 (4,2; 4,6)		< 0,001
	6 міс.	5,1 (4,7; 6,2)	5,9 ^b (5,10; 6,13)		< 0,001
	9 міс.	6,3 (5,9; 6,9)	6,1 (5,90; 6,95)		< 0,001
Пролактин, нг/мл	До лікування	22,3 (21,2; 23,3)	21,9 (21,2; 23,1)	11,2 [#] (10,1; 12,1)	< 0,001
	3 міс.	16,5 ^a (13,9; 18,1)	14,6 (14,2; 15,4)		< 0,001
	6 міс.	13,1 (10,1; 14,1)	12,0 ^b (9,85; 12,80)		0,053
	9 міс.	12,1 (10,1; 12,8)	11,3 (9,70; 12,10)		0,151

Примітки: середні значення представлені медіаною (25 %; 75 %) — Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала — Уолліса та критерій Фрідмана, для апостеріорних порівнянь — критерій Данна з поправкою Бонферроні та критерій Вілкоксона з поправкою Бонферроні, статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$; * — статистично значуща різниця порівняно з групою ІВ, $p < 0,05$; ** — статистично значуща різниця порівняно з групами ІА і ІВ, $p < 0,001$; [#] — статистично значуща різниця порівняно з групами ІА і ІВ у термін «до лікування — 3 місяці», $p < 0,05$; ^a — статистично значуща різниця порівняно з терміном «до лікування», $p < 0,05$; ^b — статистично значуща різниця порівняно з терміном «до лікування — 3 місяці», $p < 0,05$; ФСГ — фолікулостимулюючий гормон; ЛГ — лютеїнізуючий гормон.

Таблиця 2. Динаміка яєчникового стероїдогенезу у жінок груп дослідження

Показник	Термін	І група — основна (n = 100)		ІІ група — контрольна (n = 30)	P-value
		ІА (n = 70)	ІВ (n = 30)		
Антимюллерів гормон, нг/мл	До лікування	1,9 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	0,224
	3 міс.	1,9 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)		0,164
	6 міс.	1,9 (1,82; 2,23)	2,2 (1,8; 2,23)		0,164
	9 міс.	1,9 (1,84; 2,24)	2,2 (1,80; 2,23)		0,220
Естрадіол, пмоль/л	До лікування	47,6 (45,3; 51,2)	46,9 (44,9; 48,6)	92,2* (89,4; 98,3)	< 0,001
	3 міс.	55,8 ^b (49,3; 59,4)	53,8 (49,2; 56,9)		< 0,001
	6 міс.	64,2 (52,6; 88,9)	65,2*** (63,3; 81,0)		< 0,001
	9 міс.	79,9 (77,5; 90,5)	89,9 (79,65; 92,65)		< 0,001
Прогестерон, нг/мл	До лікування	0,23 (0,21; 0,23)	0,23 (0,21; 0,23)	0,34*** (0,34; 0,42)	< 0,001
	3 міс.	0,23 (0,23; 0,25)	0,23 (0,23; 0,24)		< 0,001
	6 міс.	0,27 ^c (0,23; 0,34)	0,26*** (0,25; 0,31)		< 0,001
	9 міс.	0,31 ^a (0,27; 0,36)	0,26 (0,25; 0,31)		< 0,001

Примітки: середні значення представлені медіаною (25 %; 75 %) — Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала — Уолліса та критерій Фрідмана, для апостеріорних порівнянь — критерій Данна з поправкою Бонферроні та критерій Вілкоксона з поправкою Бонферроні, статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$; * — статистично значуща різниця порівняно з групою ІВ, $p < 0,05$; ** — статистично значуща різниця порівняно з групою ІА, $p < 0,001$; [#] — статистично значуща різниця порівняно з групою ІВ у термін «до лікування — 6 місяців», $p < 0,05$; ^a — статистично значуща різниця порівняно з групою ІВ, $p < 0,05$; ^b — статистично значуща різниця порівняно з терміном «до лікування», $p < 0,05$; ^c — статистично значуща різниця порівняно з терміном «до лікування — 3 місяці», $p < 0,05$.

Таблиця 3. Динаміка проандрогенного стероїдогенезу у жінок груп дослідження

Показник	Термін	I група — основна (n = 100)		II група — контрольна (n = 30)	P-value
		IA (n = 70)	IB (N = 30)		
вТ, нмоль/л	До лікування	1,1 (0,9; 1,2)	0,9 (0,9; 1,1)	3,1* (2,9; 3,3)	< 0,001
	3 міс.	1,5 ^a (1,3; 1,6)	1,3 (1,2; 1,4)		< 0,001
	6 міс.	1,7 (1,4; 2,4)	1,7 ^b (1,60; 2,1)		< 0,001
	9 міс.	1,9 (1,7; 2,4)	1,7 (1,60; 2,13)		< 0,001
ДГЕА-С, нг/мл	До лікування	59,1 (53,8; 66,0)	53,5 (41,1; 65,8)	345,9* (309,1; 401,9)	< 0,001
	3 міс.	65,7 ^a (58,8; 115,2)	64,6 (56,9; 76,7)		< 0,001
	6 міс.	108,9 (66,7; 235,0)	114,4 ^b (108,8; 181,5)		< 0,001
	9 міс.	187,8 (167,9; 235,0)	202,3 (178,7; 282,4)		< 0,001
17-ОП, нг/мл	До лікування	0,95 (0,89; 1,1)	0,95 (0,89; 1,1)	0,78*** (0,67; 0,82)	< 0,001
	3 міс.	0,88 ^a (0,79; 0,92)	0,8 ^a (0,8; 0,9)		< 0,001
	6 міс.	0,8 (0,76; 0,9)	0,79 (0,76; 0,80)		0,002
	9 міс.	0,8 (0,76; 0,81)	0,78 (0,76; 0,80)		0,144

Примітки: середні значення представлені медіаною (25 %; 75 %) — Me (QI; QIII); для множинного порівняння використовували критерій Крускала — Уолліса та критерій Фрідмана, для апостеріорних порівнянь — критерій Данна з поправкою Бонферроні та критерій Вілкоксона з поправкою Бонферроні, статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$; * — статистично значуща різниця порівняно з групами IA та IB, $p < 0,05$; ** — статистично значуща різниця порівняно з групою IA у термін «до лікування — 6 місяців», $p < 0,05$; ^a — статистично значуща різниця порівняно з групою IB у термін «до лікування — 3 місяці», $p < 0,05$; ^b — статистично значуща різниця порівняно з терміном «до лікування», $p < 0,05$; ^c — статистично значуща різниця порівняно з терміном «до лікування — 3 місяці», $p < 0,05$; вТ — тестостерон вільний; ДГЕА-С — де-гідроепіандростерон-сульфат; 17-ОП — 17-оксипрогестерон.

но), а пролактину (40,0 %) — до дев'ятого місяця спостереження (6 міс. vs. 9 міс. $p = 0,001$). У жінок групи IB статистично значущої динаміки значень ФСГ, ЛГ і пролактину на тлі лікування досягнули через 6 місяців терапії (критерій Вілкоксона з поправкою Бонферроні: 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, $p = 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно). Причому вірогідне збільшення часток пацієнток із нормальними/оптимальними рівнями цих показників відбувалося також через 6 місяців (ФСГ — 90,0 %, $p < 0,001$; ЛГ — 90,0 %, $p < 0,001$; пролактин — 36,7 %, $p < 0,001$).

Статистично значущих відмінностей за значеннями АМГ як між, так і в межах груп дослідження впродовж всього періоду лікування не виявлено (критерій Крускала — Уолліса та критерій Фрідмана, $p > 0,05$). Проте групи статистично значуще відрізнялися за значеннями естрадіолу та прогестерону на рівні значимості (критерій Крускала — Уолліса, $p < 0,001$) (табл. 2).

Апостеріорні порівняння (критерій Данна з поправкою Бонферроні) виявили, що групи IA і IB статистично значуще не відрізнялися за значеннями естрадіолу протягом всього терміну лікування та прогестерону «до лікування — 6 місяців» ($p > 0,05$). На дев'ятому місяці значення останнього у пацієнток з ЖСД і ендометріозом були вірогідно вищими, ніж без ендометріозу, $p = 0,002$. Попри проведення лікування показники естрадіолу та прогестерону в групі IA залишалися вірогідно нижчими порівняно з групою контролю впродовж всього періоду спостереження ($p < 0,001$). У пацієнток без ендометріозу (група IB) через 9 місяців лікування вдалося скоригувати лише значення естрогену, які були зіставними з групою контролю (IB vs. II група, $p = 1,0$).

Аналіз рівнів яєчникових гормонів у контрольні терміни у групах порівняння виявив статистично значимі відмінності: в групі IA поетапно статистично значуще підвищення рівнів естрадіолу відбувалося з третього по дев'ятий місяць терапії (до vs. 3 міс. $p = 0,002$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$), а прогестерону — з шостого по дев'ятий місяць (до vs. 3 міс. $p = 0,07$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p = 0,048$). У жінок групи IB статистично значуще підвищення рівнів прогестерону — через 6 міс. (до vs. 3 міс. $p = 1,0$, 3 міс. vs. 6 міс. $p < 0,001$, 6 міс. vs. 9 міс. $p = 1,0$); естрадіолу — в цей же час (до vs. 3 міс. $p = 0,042$, 3 міс. vs. 6 міс. $p = 0,01$, 6 міс. vs. 9 міс. $p = 0,016$). Повна нормалізація цих показників через 6 міс. зафіксована з шостого місяця спостереження: група IA — у 31,4 і 37,4 % відповідно, група IB — у 26,7 і 36,7 % відповідно. На дев'ятому місяці їх частка в групі IA зросла до 47,1 і 62,9 % відповідно (6 міс. vs. 9 міс. $p = 0,001$ та $p < 0,001$) і до 90,0 і 40,0 % відповідно в групі IB (6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$ та $p = 1,0$). Статистично значущих відмінностей між групами IA і IB за частотою нормальних рівнів естрадіолу та прогестерону у зазначені терміни не встановлено ($p > 0,05$).

Динаміку проандрогенного стероїдогенезу у жінок груп дослідження наведено у табл. 3.

Групи дослідження мали статистично значущі відмінності за концентраціями вТ і ДГЕА-С до та протягом всього періоду лікування, а значення 17-ОП у період «до лікування — 6 місяців» (критерій Крускала — Уолліса, $p < 0,001$) (табл. 3). Подальший апостеріорний аналіз (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показав відсутність статистично значимої різниці між групами IA і IB за значеннями вТ, ДГЕА-С та 17-ОП протягом всього курсу лікування ($p > 0,05$). Крім того,

незважаючи на проведену терапію, у пацієток з групи ІА не вдалося досягнути значень вТ та ДГЕА-С, зіставних зі значеннями у групі контролю. В обох групах порівняння щодо показників контрольної групи концентрації вТ і ДГЕА-С були статистично значимо нижчими ($p < 0,001$). Концентрації 17-ОП у пацієток з ендометріозом досягли значень контрольної групи лише на дев'ятому місяці лікування ($p = 0,062$), а в групі без ендометріозу — через 6 місяців ($p = 0,434$).

Призначене лікування у пацієток з групи ІА протягом всього часу спостереження демонструвало значуще підвищення вТ і ДГЕА-С та зниження 17-ОП у контрольні терміни (табл. 3). У пацієток групи ІВ статистично значущого підвищення концентрацій вТ і ДГЕА-С досягли пізніше — через 6 місяців терапії ($p < 0,001$ та $p = 0,001$ відповідно).

При кореляційному аналізі встановлено, що у пацієток з ЖСД і ендометріозом через 6 місяців лікування зміни концентрацій досліджуваних гормонів статистично значуще корелювали з поліпшенням балів за всіма категоріями опитувальника (табл. 4).

Подальший лінійний регресійний аналіз показав, що через 6 місяців терапії бали за категорією «Бажання» вірогідно корелювали зі значеннями естрадіолу та ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,75$, $p < 0,001$), за категорією «Збудження» — з естрадіолом і ДГЕА-С ($\text{adjR}^2 = 0,88$, $p < 0,001$), за категорією «Змашення» — з естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,94$, $p < 0,001$), за категорією «Оргазм» — з естрадіолом ($\text{adjR}^2 = 0,83$, $p < 0,001$), за категорією «Задоволення» — з естрадіолом, ЛГ і пролактином ($\text{adjR}^2 = 0,88$, $p < 0,001$), за категорією «Біль» — з естрадіолом і ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,899$, $p < 0,001$), за FSFI — з естрадіолом і ЛГ ($\text{adjR}^2 = 0,95$, $p < 0,001$).

Як видно з табл. 5, через 6 місяців від початку лікування хворих на ЖСД без ендометріозу лабораторні показники також статистично значуще корелювали з балами за всіма категоріями анкети.

Лінійний регресійний аналіз виявив, що бали за категорією «Збудження» залежали тільки від змін значень естрадіолу ($\text{adjR}^2 = 0,608$, $p < 0,001$), за категорією «Змашення» — естрадіолу, вТ та ФСГ ($\text{adjR}^2 = 0,830$, $p < 0,001$), за категорією «Оргазм» — прогестерону, ДГЕА-С і вТ ($\text{adjR}^2 = 0,892$, $p < 0,001$), за категорією «Біль» — естрадіолу, вТ і ФСГ ($\text{adjR}^2 = 0,85$, $p < 0,001$), за FSFI — естрадіолу ($\text{adjR}^2 = 0,676$, $p < 0,001$). Поліпшення балів за категоріями «Бажання» та «Задоволення» вірогідно не було пов'язане зі змінами концентрацій стероїдів на фоні лікування.

Як бачимо, показники як ЖСД, так і гормонального гомеостазу у жінок груп порівняння демонстрували статистично підтверджену нормалізацію з шостого до дев'ятого місяців терапії.

На старті терапії та у контрольний термін через 3 місяці в усіх жінок груп порівняння сонографічно прослідковувалися ановуляторні менструальні цикли. Ми провели дослідження овуляторності менструального циклу в контрольний період 6–9 міс. (рис. 1).

Як бачимо із наведеної діаграми, у термін 6 місяців повноцінні овуляторні цикли в жінок групи ІА фіксувалися за УЗД-показниками у 47,1 % ($n = 33$) жінок, а на дев'ятому — у 90,0 % ($n = 63$). Після шестимісячної терапії ановуляторні цикли відзначалися у 13 (18,6 %) жінок, недостатність лютеїнової фази (НЛФ) — у 24 (34,3 %). Тобто 37 (52,8 %) жінок не були готові до безпечного зачаття.

По закінченні дев'ятимісячного терміну одна (1,4 %) жінка мала ановуляторний цикл, 6 (8,6 %) — НЛФ. Тобто 7 (10,0 %) жінок не були готові до зачаття.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок групи ІА через 6 місяців від початку лікування

Показник		Бажання	Збудження	Змашення	Оргазм	Задоволення	Біль	FSFI
ФСГ	r	0,78	0,86	0,82	0,79	0,86	0,85	0,82
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ЛГ	r	0,83	0,88	0,86	0,83	0,89	0,88	0,86
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Пролактин	r	−0,80	−0,88	−0,86	−0,83	−0,86	−0,88	−0,85
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Естрадіол	r	0,83	0,9	0,9	0,9	0,91	0,9	0,89
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Прогестерон	r	0,84	0,9	0,88	0,88	0,9	0,88	0,87
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
вТ	r	0,82	0,86	0,86	0,85	0,83	0,84	0,82
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ДГЕА-С	r	0,78	0,86	0,85	0,82	0,88	0,85	0,83
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
17-ОП	r	−0,29	−0,41	−0,41	−0,43	−0,42	−0,40	−0,41
	p	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000

Примітки: для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r — коефіцієнт кореляції, p — рівень значимості; ТТГ — тиреотропний гормон; ФСГ — фолікулостимулюючий гормон; ЛГ — лютеїнізуючий гормон; вТ — тестостерон вільний; ДГЕА-С — дегідроепіандростерон-сульфат; 17-ОП — 17-оксипрогестерон.

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки між результатами анкетування (бали) та лабораторними показниками у жінок ІВ групи через 6 місяців від початку лікування

Показник		Бажання	Збудження	Змашення	Оргазм	Задоволення	Біль	FSFI
ФСГ	r	0,688	0,782	0,631	0,774	0,707	0,524	0,85
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
ЛГ	r	0,588	0,72	0,532	0,713	0,637	0,523	0,74
	p	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000	0,003	0,000
Пролактин	r	-0,526	-0,704	-0,623	-0,756	-0,634	-0,489	-0,68
	p	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	0,000
Естрадіол	r	0,703	0,812	0,636	0,732	0,679	0,521	0,897
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,00
Прогестерон	r	0,603	0,717	0,631	0,777	0,684	0,501	0,807
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000
вТ	r	0,546	0,702	0,625	0,722	0,684	0,53	0,786
	p	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
ДГЕА-С	r	0,511	0,714	0,618	0,749	0,655	0,52	0,639
	p	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000
17-ОП	r	-0,558	-0,677	-0,391	-0,516	-0,608	-0,485	-0,53
	p	0,001	0,000	0,033	0,003	0,000	0,007	0,003

Примітки: для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; r — коефіцієнт кореляції, p — рівень значимості; ТТГ — тиреотропний гормон; ФСГ — фолікулостимулюючий гормон; ЛГ — лютеїнізуючий гормон; вТ — тестостерон вільний; ДГЕА-С — дегідроепіандростерон-сульфат; 17-ОП — 17-оксипрогестерон.

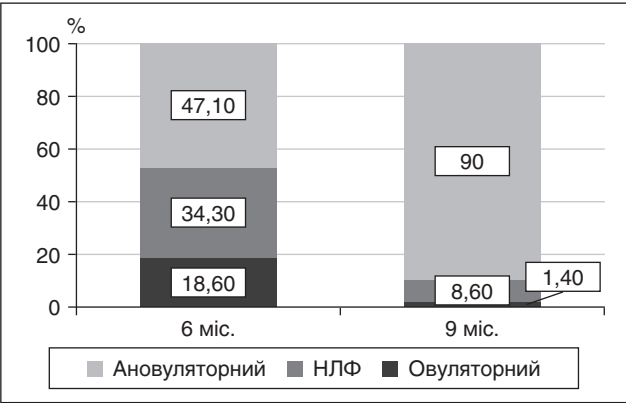


Рисунок 1. Овуляторність менструальних циклів жінок групи ІА

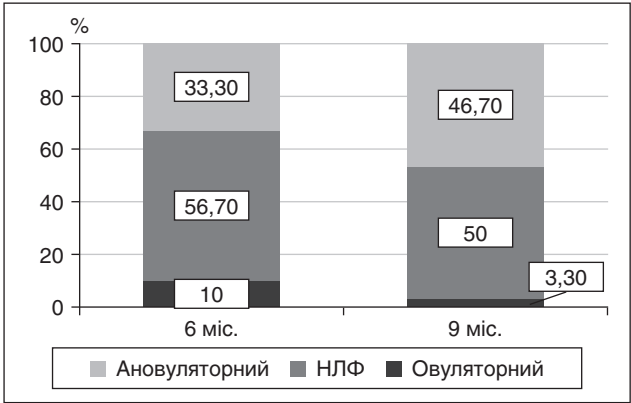


Рисунок 2. Овуляторність менструальних циклів жінок групи ІВ

Із наведеної діаграми (рис. 2) видно, що у контрольний термін 6 місяців повноцінні овуляторні цикли в жінок групи ІВ фіксувалися у 10 (33,3 %) за УЗД-показниками, а на дев'ятому — в 14 (46,7 %). У контрольний шестимісячний термін ановуляторні цикли відзначалися у 3 (10 %) жінок, НЛФ — у 17 (56,7 %). Тобто 20 (66,3 %) жінок не були готові до безпечного зачаття. У дев'ятимісячний контрольний термін до безпечного материнства у цій групі не були готові 16 (53,3 %) жінок.

Обговорення

За оцінками, поширеність сексуальної дисфункції у жінок становить 43–90 % [8, 9]. Дослідженнями встановлено, що гормональний дисбаланс, спричинений ендокринопатіями, синдромом полікістозних яєчників, ожирінням, метаболічними розладами, цукровим діабетом і деякими методами гормональної контрацепції,

також пов'язаний із сексуальною дисфункцією в жінок. Зокрема, показано роль аутоімунних захворювань щитоподібної залози в маніфестації клінічних проявів жіночої сексуальної дисфункції у фертильних жінок [10].

Із можливих тригерів зниження рівня андрогенів у жінок розглянуто гіпергомоцистемію. Патогенетичним підґрунтям вважають активацію оксидантного стресу, ендотеліальної дисфункції, зниження біодоступності оксиду азоту. Відзначено негативний вплив описаних процесів на фолікулярний ріст і формування прозапального внутрішньофолікулярного тла з розвитком ендометріозу яєчників та блокування ароматазного ферменту гранульозної тканини [11, 12]. Порушення умов для правильного росту фолікула призводить до порушення менструальної функції та безпліддя в жінок з ендометріозом і ЖСД.

Психологічні наслідки ендометріозу та жіночої сексуальної дисфункції, як-от депресія, тривожність, без-

силля, почуття провини, погіршення міжособистісних стосунків, призводять до збільшення кількості розлучень серед молодих пар [13, 14]. З огляду на особливості формування сексуальної дисфункції в жінок репродуктивного віку та її поліморбідне тло, алгоритми обстеження й лікування мають бути персоналізованими, а для подолання проблеми слід залучати мультидисциплінарну команду лікарів [15, 16].

Як видно з наведених вище результатів обстеження морбідного гормонального тла та доменів анкети ЖСД у жінок груп порівняння, наявність ендометріозу зумовлює різницю в оваріальному стероїдогенезі при цих захворюваннях. Це підтверджується визначеними різницями в кореляціях у досліджуваних групах хворих. Аналіз часу відновлення показників репродуктивного здоров'я і сексуальної функції для обох груп порівняння становив від шести до дев'яти місяців від початку лікування. Та все ж у термін 6 місяців готовими до зачаття у групі ІА були 47,1 % (n = 33) жінок, а у групі ІВ — 33,3 % (n = 10); у термін 9 місяців — 90,0 % (n = 63) у групі ІА і 46,7 % (n = 14) у групі ІВ.

Така різниця у відповіді на призначене лікування показує необхідність чіткого диференційованого підходу до призначеної терапії. Для жінок із поєднанням ЖСД і ендометріозу рослинна терапія мала більш сприятливий ефект порівняно із жінками з моноформною ЖСД.

Для жінок групи ІА, клінічні ознаки ЖСД якої супроводжувалися хаотично зниженими викидами ЛГ на тлі гіперпролактинемії при зниженні базального рівня прогестерону та порушенням андрогенної функції кори надниркових залоз і оваріального стероїдогенезу, призначення у комплексі терапевтичних заходів якірців сланких у терміні 6–9 місяців терапії є патогенетично доцільним. У цьому аспекті наші висновки збігаються з висновками інших дослідників ЖСД та зниження андрогенного гомеостазу у жінок молодого віку [17, 18].

Стосовно жінок із моноформною ЖСД, терапевтичний ефект якої у дев'ятимісячний контрольний термін вказував на необхідність подальшого лікування у 53,7 % жінок для задоволення потреб організму в коректній роботі всіх структур репродуктивного гомеостазу, то подальша тактика їх ведення повинна бути переглянута. Наразі у доступній літературі ми не знайшли чіткого алгоритму надання прегравідарної терапії у таких жінок. Хоча повідомлення про використання L-аргініну, женьшеню та червоної конюшини є обнадійливими [19, 20].

Висновки

Жінки із ендометріозом та ЖСД і жінки із моноформною ЖСД мають різне патогенетичне тло у формуванні патології гестації.

Терапія жінок із будь-якою формою ЖСД повинна мати персоналізований характер.

Оцінка доменів ЖСД дає можливість швидкої діагностики майбутніх гестаційних ризиків у жінок репродуктивного віку.

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

Список літератури

1. Reed MA. Female Sexual Dysfunction. *Clin Plast Surg*. 2022 Oct;49(4):495–504. doi: 10.1016/j.cps.2022.06.009. Epub 2022 Aug 17. PMID: 36162944.
2. Weinberger JM, Houman J, Caron AT, Anger J. Female Sexual Dysfunction: A Systematic Review of Outcomes Across Various Treatment Modalities. *Sex Med Rev*. 2019 Apr;7(2):223–250. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.12.004. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29402732.
3. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, Missmer SA. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):500–16. doi: 10.1093/humupd/dmv013.
4. Kryzhanovska OI, Semeniuk LM. Physiological characteristics of reproductive-age patients with female sexual dysfunction and endometriosis (a comparison of clinical and laboratory parameters in different study groups). *Zaporozhye Medical Journal [Internet]*. 2024 May 31 [cited 2025 Apr. 23];26(3):210–6. Available from: <https://znmj.zsmu.edu.ua/article/view/302358>.
5. Semeniuk LM, Yuzvenko TY, Borodkin HO, Kryzhanovskaya OI. Determination of the risks of infertility in women with thyroid pathology and hypoandrogenic ovarian dysfunction. *World of Medicine and Biology*. 2020;3(73):111–115. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115.
6. Davis SR. Sexual Dysfunction in Women. *N Engl J Med*. 2024 Aug 22;391(8):736–745. doi: 10.1056/NEJMc2313307. PMID: 39167808.
7. Sha'ari N, Woon LS, Sidi H, Das S, Bousman CA, Mohamed Saini S. Beneficial effects of natural products on female sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2021 Dec;93:153760. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153760. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34638031.
8. Cieri-Hutcherson NE, Jaenecke A, Bahia A, Lucas D, Oluoro A, Stimmel L, Hutcherson TC. Systematic Review of L-Arginine for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder and Related Conditions in Women. *Pharmacy (Basel)*. 2021 Mar 27;9(2):71. doi: 10.3390/pharmacy9020071.
9. Li Z, Wang Y, Xu Q, Ma J, Li X, Tian Y, Wen Y, Chen T. Ginseng and health outcomes: an umbrella review. *Front. Pharmacol*. 2023;14:1069268. doi: 10.3389/fphar.2023.1069268.
10. Romashchenko O, Hryhorenko V, Melnykov S, Biloholovska V, Myronenko N, Dzhrayaeva L. Sexual dysfunctions in women of different ages. *Ukrainian Journal Men's Health, Gender and Psychosomatic Medicine*. 2022;1-2:14–5. doi: 10.37321/UJMH.2022.1-2-07.
11. 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):424–7. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>.
12. Deniz A, Kehribar DY. Evaluation of sexual functions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(11):1548–54. doi: 10.4103/njcp.njcp_15_20.
13. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *J Sex Med*. 2016;13(1):34–9. doi: 10.1007/s43032-021-00546-x.
14. Naumova I, Castelo-Branco C, Casals G. Psychological issues and sexual function in women with different infertility causes: focus on polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci*. 2021;28(10):2830–8. doi: 10.1007/s43032-021-00546-x.

15. Sinha U, Sinharay K, Saha S, Longkumer TA, Baul SN, Pal SK. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects: A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:304-9. doi: 10.4103/2230-8210.109714.
16. Youseflu S, Jahanian Sadatmahalleh S, Bahri Khomami M, Nasiri M. Influential factors on sexual function in infertile women with endometriosis: a path analysis. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):92. doi: 10.1186/s12905-020-00941-7.
17. Lukic A, Di Properzio M, De Carlo S, Nobili F, Schimberni M, Bianchi P, Prestigiacomo C, Moscarini M, Caserta D. Quality of sex life in endometriosis patients with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Mar;293(3):583-90. doi: 10.1007/s00404-015-3832-9. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26246414.
18. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a re-view of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002. PMID: 23182559; PMCID: PMC3538128.
19. Clement A, Cornet DN, Alvarez S, Brami C, Clement P, Menezo Y. Endometriosis pathogenesis: role played by the oxidative stress due to MTHFR mutations. *Fertil Steril.* 2018;110:4. doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.1102.
20. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, Lisonkova S, Yong PJ. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018 Sep;6(3):224-233. doi: 10.1016/j.esxm.2018.04.006. Epub 2018 May 22. PMID: 29801714; PMCID: PMC6085224.

Отримано/Received 04.02.2025

Рецензовано/Revised 02.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 22.04.2025

Information about authors

Semeniuk Liudmyla, MD, PhD, DSc, Professor, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7354-7061>

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

Kozachuk Yelyzaveta, MD, PhD, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2453-2496>

Kryzhanovska Olha, MD, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6544-5439>

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

L.M. Semeniuk¹, V.I. Pankiv¹, Ye.S. Kozachuk¹, O.I. Kryzhanovska²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Determining the relationship between hormonal background characteristics and signs of female sexual dysfunction in women with and without endometriosis in the prediction of gestational success

Abstract. Background. Overcoming infertility in young women is recognized as one of the most important tasks of modern medicine. Among the factors that reduce female fertility, endometriosis remains relevant. The widespread prevalence of diseases with common pathogenetic factors has led to the emergence of diseases of "old age" in women of reproductive age. These include, in particular, female sexual dysfunction (FSD). The relationship between FSD and hormonal indicators as prognostic factors of female reproductive health has been little studied to date. The purpose was to determine the relationship between the characteristics of the hormonal background and signs of FSD in women with and without endometriosis in the prediction of the success of future gestation. **Materials and methods.** The study design is a prospective cohort study, which included 130 women of reproductive age. They were divided into 3 groups: group IA (n = 70) — a combination of female sexual dysfunction and extragenital endometriosis, the comparison group IB (n = 30) — female sexual dysfunction without extragenital endometriosis, the control group II (n = 30) — healthy reproductively active women. The end points of the study were levels of pituitary and ovarian hormones, proandrogenic steroids, ovulatory menstrual cycles. These indicators were studied before treatment and at the control periods of therapy — 3, 6, 9 months. The presence of FSD was determined using a questionnaire with scoring on an online calculator, when the female sexual function index was less than 26.55 points. The therapy was aimed at restoring the correct functioning of ovarian steroidogenesis using herbal therapy. Statistical analysis was performed using a specialized statistical software package SPSS 25.0 (StatSoft Inc., USA). **Results.** A significant normalization of pituitary

peptide hormones in the comparison groups occurred in the period from the sixth to the ninth month of therapy. As for the estradiol level, its significant increase was noted in both comparison groups throughout the entire observation period. At the ninth month, the values of progesterone in patients with FSD and endometriosis were significantly higher in than those without it (p = 0.002). Despite the treatment, the estradiol and progesterone levels in the IA group remained significantly lower than in the control group throughout the entire observation period (p < 0.001). In patients without endometriosis (IB group), after 9 months of treatment, only estrogen values were successfully corrected, which were comparable to the control group. Analysis using Dunn's test with Bonferroni correction showed no statistically significant difference between the IA and IV groups throughout the entire course of treatment (p > 0.05). Correlation analysis revealed that in patients with FSD and endometriosis after 6 months of treatment, changes in the studied hormones statistically significantly correlated with improvements in scores in all domains of the questionnaire. At the control period of 6 months, 20 (66.3 %) women were not ready for safe conception. In the 9-month control period, 16 (53.3 %) patients in this group were not ready for safe motherhood. **Conclusions.** Women with external-internal endometriosis and FSD and women with FSD alone have different pathogenetic background in the formation of gestational pathology. Therapy of patients with any form of FSD should be personalized. Assessment of FSD domains allows for rapid diagnosis of future gestational risks in women of reproductive age.

Keywords: female sexual dysfunction; endometriosis; hormones; ovulation; pregnancy

Терапевтичні стратегії, наслідки та перспективи застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Резюме. Вплив соціальних мереж значною мірою формує естетичні тенденції в сучасному суспільстві. Неодноразово було продемонстровано зміну вимог до естетичної та пластичної хірургії, що базується на цих впливах. Соціальні тренди формують вимоги не тільки до зовнішнього вигляду, але й впливають на фармацевтичний вибір населення. Виразним прикладом є ріст застосування медичних препаратів для зниження маси тіла. Препарати групи агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) активно призначаються у лікуванні цукрового діабету 2-го типу та ожиріння, проте їх дія впливає на безліч фізіологічних процесів. Глибоке розуміння впливу агоністів ГПП-1 на метаболізм глюкози, секрецію інсуліну та роботу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) необхідне для оптимального підбору терапії та обґрунтування їх використання для корекції ваги у пацієнтів без супутнього цукрового діабету. Важливою особливістю препаратів групи ГПП-1 є їхня здатність модулювати апетит через вплив на гіпоталамус, що робить їх перспективними для лікування ожиріння. Дослідження показують, що ці препарати впливають не лише на вуглеводний обмін, а й на серцево-судинну систему та роботу нирок. Однак тривале та необґрунтоване їх застосування може супроводжуватися небажаними ефектами. Необхідні додаткові дослідження та спостереження щодо довгострокового впливу ГПП-1 на вуглеводний обмін, корекцію ваги, роботу ШКТ, печінки, нирок та метаболічний статус пацієнтів. Вивчення механізмів дії цих препаратів дозволить точніше прогнозувати індивідуальну ефективність та ризики терапії. Таким чином, лікарям потрібно все більше розуміння фармакологічних ефектів препаратів цієї групи, оскільки вони все частіше стикатимуться з пацієнтами, які хочуть використовувати або приймають агоністи рецепторів ГПП-1. Незважаючи на те, що засоби масової інформації широко висвітлюють це питання, всебічний науковий опис фармакологічного впливу, показань, особливостей призначення і потенційних наслідків застосування агоністів ГПП-1 є досить актуальним.

Ключові слова: агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду; цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; лікування; огляд

Вступ

Двоє з п'яти людей у Сполучених Штатах Америки у віці старше 18 років мають ожиріння, а понад 110 мільйонів населення мають предіабет [1]. Як ожиріння, так і предіабет є станами високого кардіоваскулярного ризику, які часто передують розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) [2]. За оцінками науковців, 70 % людей із предіабетом будуть врешті-решт мати встановлений діагноз ЦД2 [3]. Медичні втручання для запобігання або зменшення прогресування поширеності ЦД2, які зосереджені на зниженні споживання калорій і збільшенні фізичної активності, забезпечують значно більшу втрату ваги, ніж

звичайні рекомендації щодо лікування. Крім того, систематичні огляди показують, що корекція харчування має найбільший вплив на запобігання прогресуванню ЦД2, у середньому на 36 % знижуючи відносний ризик [4]. Визначено, що поступове відновлення ваги відбувається приблизно у 80 % людей, які навмисно худнуть [5]. Підвищений апетит, нерегульоване почуття ситості, харчові розлади та надання цінності їжі сприяють відновленню ваги [6]. Втрата ваги за допомогою фармакологічних засобів як додаткової терапії до обмеження калорійності з/без підвищеної фізичної активності може бути оптимальним кроком вирішення питання ожиріння [7].

Механізм дії та синтез ендogenous глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ГПП-1 є похідним від проглюкагону, який у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та мозку посттрансляційно модифікується та розщеплюється на біологічно активні форми: ГПП-1 (7-36) амід і ГПП-1 (7-37). Основною циркулюючою біологічно активною формою є перша, ГПП-1 (7-36). Ця форма ГПП-1 відіграє важливу роль у гомеостазі глюкози, моториці ШКТ, апетиті та відчутті насичення [8].

У фізіологічних умовах ГПП-1 виділяється ендокринними L-клітинами слизової оболонки кишечника у відповідь на надходження поживних речовин [9]. Встановлено два піки секреції ГПП-1, які спостерігаються у відповідь на прийом їжі. Перший пік виникає через 15 хвилин після початку прийому їжі і відбувається раніше, ніж надходження поживних речовин у просвіт кишечника і їх вплив на L-клітини. Це явище швидкого підвищення рівня ГПП-1 пояснюється функціонуванням нейроендокринних зв'язків, коли поживні речовини в шлунку або проксимальному відділі кишечника стимулюють вивільнення гормонів, як-от шлунковий інгібуючий пептид (глюкозозалежний інсулінотропний пептид) і гастрин-релізінг пептид, які діють через вагусні шляхи, щоб стимулювати L-клітини для секреції ГПП-1. Ентеральна (вегетативна) нервова система може сприяти ранньому підвищенню концентрації ГПП-1 після їжі. Другий пік виникає пізніше, він триваліший і, як вважають науковці, є наслідком прямого контакту поживних речовин з L-клітинами кишечника [10]. Таким чином, поживні речовини в шлунково-кишковому тракті мають здатність стимулювати ГПП-1 прямо або опосередковано через гормональні та нейронні механізми.

ГПП-1 також експресується нейронами в ядрі солітарного тракту стовбура мозку (NTS) і вивільняється у різних ділянках мозку, включаючи ядра гіпоталамуса, гіпокамп і кортикальні ділянки. Центральний ГПП-1 є однією із ключових ланок у розвитку анорексії. Стимуляція активності ендogenous каудального стовбура мозку і, як наслідок, синтезу ГПП-1 опосередковує анорексичний ефект ліпополісахариду, хлориду літію, холецистокініну, лептину та окситоцину. Багато з цих хімічних речовин, які вводили в експериментальних моделях, зменшують споживання їжі, збільшують експресію ГПП-1. Натомість анорексичні ефекти цих речовин послаблюються або усуваються за допомогою ін'єкції антагоніста рецептора ГПП-1 (ГПП-1Р). Центральний шлях дії ГПП-1, який бере участь у зниженні апетиту, може призводити до сумарних ефектів цієї групи препаратів щодо зниження маси тіла. Однак існує невідповідність між щільністю нервових волокон і рецепторів ГПП-1. Більшість досліджень свідчать про роль саме периферичного ГПП-1 в активації центрального рецептора цього пептиду [11].

Безпосередня дія ГПП-1 опосередковується активацією ГПП-1Р, який експресується на периферії (вегетативні нервові волокна кишечника, блукаючі нерви, підшлункова залоза, шлунок, тонкий і товстий кишечник, жирова тканина) і в головному мозку (каудальний стовбур мозку, гіпоталамус, гіпокамп, ядра кори головного мозку) [12, 13]. Периферично синтезований ГПП-1

діє локально, змінюючи моторику ШКТ та апетит, а також може безпосередньо активувати ГПП-1Р мозку для модулювання функцій ШКТ і харчової поведінки [11].

Препарати групи ГПП-1 у клінічній практиці

Препарати ГПП-1 є синтетичними медичними засобами, що мають часткову або повну гомологію амінокислотної послідовності з ГПП-1, який утворюється в організмі. Період напіврозпаду фізіологічного ГПП-1 становить 1–2 хвилини через дію ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) [14]. На відміну від природного гормону медичні препарати мають довший період напіврозпаду та вищу біологічну активність. Вони можуть імітувати всі ефекти ГПП-1, який виділяється кишечником у відповідь на прийом їжі [15]. ГПП-1 допомагає регулювати рівень цукру в крові, стимулюючи вивільнення інсуліну, пригнічуючи секрецію глюкагону і уповільнюючи швидкість, з якою спорожнюється шлунок, що призводить до відчуття ситості та зниження апетиту [16].

Механізми, за допомогою яких представники ГПП-1 сприяють зниженню рівня глюкози в крові та втраті ваги, включають активацію ГПП-1Р, розташованих головним чином у ШКТ, підшлунковій залозі та мозку. Після активації ГПП-1Р посилюється залежна від глюкози секреція інсуліну, яка тотожна фізіологічній відповіді на підвищений рівень глюкози в крові після їжі [17]. Одночасно агоністи рецепторів ГПП-1 уповільнюють моторику шлунка, збільшують проліферацію β -клітин підшлункової залози та зменшують вивільнення глюкагону, сприяючи загальному зниженню апетиту [18]. Крім того, взаємодія з рецепторами ГПП-1 у гіпоталамусі може зменшити відчуття голоду, тягу до їжі та посилити відчуття насичення [19]. Ці багатогранні дії сприяють комплексному метаболічному ефекту препаратів групи ГПП-1 у регуляції рівня глюкози в крові та полегшенні втрати ваги [20]. Препарати для лікування ожиріння допомагають полегшити контроль ваги, якщо вони використовуються разом із низькокалорійним харчуванням та підвищеною фізичною активністю особами з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м² або ≥ 27 кг/м² із супутніми захворюваннями, пов'язаними з ожирінням, як-от ЦД2, гіпертонічна хвороба або дисліпідемія. Пацієнти, які не можуть досягти цілей зниження ваги за допомогою дієти і фізичного навантаження (5 % від початкової втрати ваги за 3–6 місяців), можуть застосовувати допоміжну медикаментозну терапію [21].

Синтетичні агоністи ГПП-1 мають різну стійкість до ферментативної деградації і, отже, мають довший період напіввиведення, що полегшує терапевтичне використання. Ліраглутид, що вводиться підшкірно щодня, є першим агоністом ГПП-1, схваленим Управлінням за контролю за продуктами й ліками США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для тривалого контролю ваги. Інший препарат у цьому класі, семаглутид, який вводиться підшкірно один раз на тиждень, був схвалений FDA у 2021 році як доповнення до гіпокалорійного харчування і збільшення фізичної активності в рамках тривалого контролю ваги у дорослих з ожирінням (початковий ІМТ ≥ 30 кг/м²) або надлишковою вагою (початковий ІМТ ≥ 27 кг/м²) з принаймні одною, пов'язаною із надмірною масою тіла патологією [22].

Засоби масової інформації та їх вплив на використання препаратів групи ГПП-1

На сьогодні аналоги ГПП-1, як окремих клас препаратів, включають наступні діючі речовини, які схвалені FDA: семаглутид (торгова назва Ozempic і Wegovy), тирзепатид (торгова назва Mounjaro), орлістат (торгова назва Xenical, Alli), ліраглутид (торгова назва Saxenda, Victoza) та інші, які активно вивчаються науковцями. Хоча Wegovy, як представник діючої речовини семаглутиду, схвалений раніше FDA для зниження ваги у людей з ожирінням, Ozempic, «сестринський» семаглутид, більш затребуваний. Використання Ozempic для схуднення з косметичною метою не за призначенням набуло все більшого розголосу та навіть прославлення в соціальних мережах і численних ЗМІ. Зростаюча популярність і інтерес до цього препарату призвели до постійного дефіциту Wegovy та Ozempic, що вплинуло на пацієнтів, яким ці ліки потрібні для лікування ЦД2 [23].

Спостерігається зростаюча популярність та інтерес до препарату Ozempic і пов'язаних засобів для використання не за призначенням з метою косметичної корекції ваги. Дослідження підтверджують значне зростання громадського інтересу до пошукового терміна «Ozempic», а також пов'язаних агоністів ГПП-1 за останні 5 років у США. Семаглутид та інші агоністи ГПП-1 є відносно новими ліками, які використовуються в галузі охорони здоров'я. У квітні 2005 року FDA було вперше схвалено ексенатид (Bydureon; AstraZeneca, Кембридж, Великобританія) для лікування ЦД [24], після чого було схвалено низку інших агоністів ГПП-1. У 2014 році ліраглутид (Saxenda; Novo Nordisk) був першим агоністом ГПП-1, який отримав схвалення FDA для лікування з метою втрати ваги у пацієнтів із ожирінням без ЦД, та першим агоністом рецептора ГПП-1, схваленим для дітей і підлітків з ЦД2 [25]. У грудні 2017 року Ozempic (семаглутид 0,25; 0,5; 1,0 або 2,0 мг один раз на тиждень) був схвалений для лікування ЦД2 [26]. У 2020 році Ozempic отримав додаткове показання для зниження ризику серйозних серцево-судинних подій у дорослих із ЦД2 та ураженням серцево-судинної системи. Зараз FDA розширило показання для Ozempic. На початку 2025 року FDA схвалило Ozempic (семаглутид) як єдиний препарат ГПП-1 для зниження ризику захворювання нирок і серцево-судинного ризику у дорослих із ЦД2 та хронічною хворобою нирок (ХХН) [27].

ХХН вражає приблизно 37 мільйонів дорослих у США і, як очікується, зростатиме зі старінням населення й збільшенням поширеності ЦД2, основної причини ХХН і ниркової недостатності [28, 29]. ХХН є поширеним ускладненням ЦД2, причому приблизно 40 % людей із ЦД2 також мають ХХН [28, 30]. Для людей із ЦД2 ХХН є значним тягарем і може спричинити додаткові ускладнення, зокрема підвищений ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті [30, 31]. Схвалення FDA ґрунтується на результатах фази 3b випробування FLOW щодо впливу на функцію нирок ін'єкцій Ozempic один раз на тиждень у дорослих із ЦД2 та ХХН. Дослідження FLOW досягло своєї первинної кінцевої точки з Ozempic 1 мг, продемонструвавши статистично значуще зниження відносного ризику захворювання нирок на

24 % і смертності внаслідок ССЗ (зниження абсолютного ризику на 4,9 % через 3 роки) порівняно з плацебо при додаванні до стандартного лікування [32].

У червні 2021 року Wegovy (семаглутид 2,4 мг один раз на тиждень) було схвалено для лікування з метою втрати ваги у пацієнтів з ожирінням (ІМТ 30 кг/м² або більше) або з надмірною вагою (27–30 кг/м²) за наявності принаймні одного супутнього захворювання, пов'язаного з вагою (АГ, дисліпідемія, ЦД2) [33]. У травні 2022 року Mounjaro, перший комбінований агоніст ГПП-1 і глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, був схвалений для лікування ЦД2 [34]. Натомість Wegovy є єдиним семаглутидом, схваленим FDA спеціально для управління втратою ваги, але Ozempic викликав більший інтерес громадськості. Відколи Wegovy вийшов на публічний ринок у червні 2021 року, його виробник Novo Nordisk зіткнувся з труднощами щодо задоволення зростаючого попиту на препарат. У грудні 2021 року компанія Novo Nordisk оголосила про дефіцит препарату Wegovy [35]. З цього часу розпочався піковий інтерес споживачів до Ozempic, що може бути пов'язано з початком його використання не за призначенням для контролю ваги [23].

Декілька досліджень продемонстрували вагомий вплив знаменитостей, соціальних медіа та ЗМІ на сучасні естетичні тенденції. Результати підкреслюють переважаючий вплив цих джерел на громадську думку щодо медичної інформації, ніж фактичних наукових публікацій та доказів [23]. Зокрема, Mounjaro виявився значно ефективнішим у всіх дозах (5, 10 і 15 мг) для контролю рівня цукру в крові та втрати ваги, ніж семаглутид (1 мг). Насправді учасники дослідження SURPASS-2 втратили в середньому до 11,2 кг, приймаючи Mounjaro, порівняно з 5,7 кг у групі семаглутиду. Навіть при найнижчій дозі Mounjaro перевершував семаглутид для втрати ваги [36]. Однак громадський інтерес, виміряний Google Trends, не відображає переваги Mounjaro, а натомість видається більш узгодженим зі схваленням Ozempic у соціальних мережах та/або знаменитостями, що ще більше підкреслює їхній вплив на громадськість. Було проведено додатковий пошук у Google Trends за пошуковим терміном «Ozempic втрата ваги», щоб підтвердити, що пошуковий термін «Ozempic» охоплював не тільки тих, хто цікавиться лікуванням ЦД2, але й тих, хто зацікавлений у втраті ваги за допомогою препарату без прямих медичних показань [23].

За перші 9 місяців 2022 року продажі Novo Nordisk у Північній Америці зросли на 37 % [37]. Тоді як поставальники почали виписувати рецепти Ozempic не за призначенням, щоб задовольнити зростаючі потреби своїх пацієнтів, збільшення попиту призвело до дефіциту цієї форми, що, у свою чергу, значно вплинуло на пацієнтів, які залежать від Ozempic для лікування ЦД2. При місячній роздрібній вартості близько 1200,36 долара США використання Ozempic без страхового покриття є непомірним для багатьох пацієнтів. Mounjaro коштує ще дорожче — понад 1500 доларів США. Деякі аптеки обійшли цю проблему, дозволивши споживачам отримувати агоністи ГПП-1 за часткову оплату, таким чином підтримуючи подальше використання ГПП-1 не за призначенням [23]. У відповідь страхові компанії почали вимагати, щоб коди діагнозу відповідно до Міжнародної класифікації

хвороб (МКХ-10) для ЦД2 вказувались на рецептах для агоністів ГПП-1 [38]. Хоча Wegovy та Ozempic містять семаглутид, це різні продукти з різними показаннями, дозуванням, інформацією про призначення, графіками титрування тощо. Ці препарати не є взаємозамінними. Незважаючи на це, Wegovy та Ozempic залишаються в списку дефіцитних препаратів за повідомленнями FDA. Через постійний попит багато пацієнтів і постачальників звертаються до аптек, щоб отримати ці ліки. Проте Novo Nordisk володіє патентом на семаглутид, контролюючи все виробництво інгредієнтів. Тому фахівці попереджають, що семаглутид та споріднені препарати групи ГПП-1, які виготовляються з невідомих джерел, можуть мати у своєму складі різні компоненти [23].

Огляд наслідків неконтрольованого застосування та побічних ефектів агоністів ГПП-1

Контролюючі органи оприлюднили попередження про небезпеку ліків щодо поширеності складних і підроблених препаратів семаглутиду. Зростання популярності семаглутиду для схуднення є рушійною силою підроблених препаратів. Лікарі повинні настійно роз'яснювати пацієнтам, що вони мають отримувати препарати, які містять семаглутид, лише за рецептом від ліцензованого постачальника медичних послуг і отримувати ліки лише в аптеках із державною ліцензією або аутсорсингових установах, зареєстрованих FDA [20].

Агоністи ГПП-1 не позбавлені побічних ефектів. Важливо, що існує недостатня кількість даних про їх використання для косметичної корекції ваги у пацієнтів із ожирінням, без ЦД2 і тим більше у пацієнтів без ожиріння та без ЦД2. Побічні ефекти, про які найчастіше повідомляють і які найбільше пов'язані із прийомом семаглутиду, включають порушення роботи ШКТ у вигляді нудоти, блювання, болю у животі, діареї та констипації [39]. Майже одна п'ята всіх пацієнтів у клінічних дослідженнях Ozempic і Rybelsus відчували нудоту, яка є найпоширенішим побічним ефектом. Крім того, були задокументовані зниження апетиту та диспепсія. Хоча точний механізм цих ефектів повністю не з'ясований, він може бути пов'язаний із затримкою перистальтики шлунка або активацією мозкових центрів, пов'язаних з регуляцією апетиту, насиченням і нудотою. Більш високі дози та підвищення дози пов'язані з ризиком цих побічних ефектів [40]. У базовому дослідженні ліраглутиду 80,3 % учасників, які приймали препарат, зазначили появу небажаних явищ порівняно з 63,3 % учасників, які приймали плацебо. Більшість побічних ефектів були пов'язані з ШКТ, включаючи нудоту (40,2 %), діарею (20,9 %), запор (20,0 %) і блювання (16,3 %). Шлунково-кишкові побічні ефекти призвели до припинення лікування у 6,4 % учасників порівняно з 0,7 % у групі плацебо. Більшість учасників відчували нудоту в перші 4–8 тижнів, і їх відсоток поступово зменшувався з часом [41]. Для семаглутиду частота побічних ефектів була схожою серед учасників лікування (89,7 %) і груп плацебо (86,4 %). Подібно до ліраглутиду, найчастіше повідомлялося про шлунково-кишкові побічні ефекти (нудота, діарея, блювання та запор) у 74,2 % учасників, які приймали семаглутид.

Більшість учасників відчули побічні ефекти протягом 20 тижнів після початку прийому семаглутиду [42]. Семаглутид також пов'язаний із дисфункцією жовчного міхура та жовчних шляхів, включно з жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) та холециститом [43]. Дослідження *in vitro* показують, що ГПП-1 посилює проліферацію та функціональну активність холангіоцитів, що може сприяти порушенню роботи жовчного міхура [44]. Деякі автори припускають, що семаглутид потенційно може пригнічувати секрецію холецистокініну, зменшувати спорожнення жовчного міхура та подовжувати його наповнення, що призводить до розвитку захворювань [45]. У клінічному аналізі за участю пацієнтів, які приймали семаглутид, було зареєстровано більше розладів, пов'язаних з жовчним міхуром, порівняно з учасниками, які приймали плацебо (2,6 проти 1,2 % відповідно). Більшість цих подій були спричинені ЖКХ [46, 47]. В учасників, які приймали ліраглутид, також більшість задокументованих серйозних побічних ефектів були пов'язані з жовчним міхуром (ЖКХ — 0,8 % і гострий холецистит — 0,5 %). Зафіксована втрата ваги була більшою в учасників, у яких спостерігалися симптоми, пов'язані з жовчним міхуром, порівняно з контрольною групою. Автори недавнього метааналізу дійшли висновку, що ГПП-1 пов'язаний з вищим ризиком захворювань жовчного міхура або жовчовивідних шляхів, особливо при застосуванні у високих дозах протягом тривалого періоду часу [43]. Більшість учасників (78 %) у групі ліраглутиду, які повідомили про ЖКХ або холецистит, в подальшому пройшли планову холецистектомію [48].

Декілька систематичних оглядів і метааналізів показують, що існує статистично значущий ризик підвищення панкреатичних ферментів, пов'язаний із препаратами на основі ГПП-1. Агоністи рецепторів ГПП-1 безпосередньо стимулюють рецептори ГПП-1 у бета-клітинах острівців підшлункової залози та клітинах екзокринних проток. Дослідники припускають, що ця стимуляція може призвести до надмірного росту клітин, які покривають менші протоки, викликаючи гіперплазію, збільшення маси підшлункової залози, оклюзію протоки, підвищення тиску у протоках і, як наслідок, гостре або хронічне запалення [49]. У 2024 р. FDA випустило попередження через занепокоєння щодо агоністів рецепторів ГПП-1 і підвищеного ризику панкреатиту та раку підшлункової залози [50]. Дулаглутид містить попередження, що він може збільшити ризик панкреатиту [51]. Ліксисенатид, відповідно до його інструкції, був пов'язаний із випадками панкреатиту [52]. Були також опубліковані повідомлення про гострий панкреатит у пацієнтів, які приймали ексенатид [53]. Деякі звіти показали, що ліраглутид у різних дозах асоціюється зі збільшенням рівня ліпази до 30 % [54]. Це спонукає виробників рекомендувати обмеження застосування ГПП-1 при підозрі на панкреатит [55].

Агоністи ГПП-1 також знижують рівень глюкози в крові та можуть викликати гіпоглікемію. Ризик гіпоглікемії значно зростає при збільшенні доз і при застосуванні семаглутиду з іншими антигіперглікемічними препаратами, як-от похідні сульфонілсечовини, метформін або інсулін [20]. Агоністи рецепторів ГПП-1 можуть викликати реакції гіперчутливості 1-го типу, як-от анафілак-

сія та ангіоневротичний набряк [56]. Існує можливість перехресної реакції між різними агоністами рецепторів ГПП-1. Тому рекомендується з обережністю призначати ці препарати пацієнтам з обтяженим алергологічним анамнезом або за наявності алергічної реакції у відповідь на інші агоністи рецепторів ГПП-1. Загалом було зафіксовано 188 анафілактичних реакцій серед 696 089 користувачів ГПП-1 в актуальному клінічному дослідженні [57].

Застосування агоністів ГПП-1 може призвести до офтальмологічних ускладнень: останні дослідження показують, що ГПП-1 може впливати на розвиток діабетичної ретинопатії. В оглядовому метааналізі частоту діабетичної ретинопатії, побічних реакцій з боку очей порівнювали серед учасників 93 досліджень. Як висновок, застосування ГПП-1 було значно пов'язане з підвищенням ризиком ранньої стадії діабетичної ретинопатії (співвідношення ризиків (RR) = 1,31, 95% довірчий інтервал (CI) 1,01–1,68) і ранніх стадій ураження сітківки (RR = 1,29, 95% CI 1,01–1,66) порівняно з плацебо [58].

Щодо онкологічної патології, ризик С-клітинних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) є протипоказанням до застосування ГПП-1. На початкових етапах розробки препарату дослідження на тваринах із застосуванням семаглутиду виявили розвиток С-клітинних пухлин ЩЗ. Однак потенційний зв'язок між семаглутидом і раком ЩЗ у людей досі вивчається. Пацієнти з особистим або сімейним анамнезом медулярної карциноми ЩЗ або ті, у кого діагностовано синдром множинної ендокринної неоплазії типу 2, не можуть приймати препарати групи ГПП-1 [20].

Застосування агоністів ГПП-1 може бути небезпечним в осіб, які планують оперативне втручання. Оскільки агоністи рецепторів ГПП-1 уповільнюють спорожнення шлунка, слід пам'ятати про ризики легеневої аспірації під час загальної анестезії. Ризик аспірації на тлі проведення загального знеболювання для цієї категорії пацієнтів остаточно не визначений. Проте фахівці рекомендують бути обережними пацієнтам, які нещодавно почали приймати агоністи рецепторів ГПП-1 і планують оперативне втручання під загальною анестезією [59].

Перспективи застосування ГПП-1

Висновки клінічних досліджень підкреслюють багатофункціональність ГПП-1 як терапевтичної мішені та його участь у різних біологічних процесах, підкреслюючи роль препаратів даної групи у вирішенні складних механізмів метаболічних захворювань. ГПП-1 діє на ГПП-1R, активуючи численні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи і шляхи, пов'язані з метаболічними, протизапальними та антиоксидантними реакціями. Ці механізми відіграють вирішальну роль у широкому діапазоні терапевтичних ефектів, розширюючи показання ГПП-1 за межі лікування ЦД. Хоча терапевтичні переваги ГПП-1 у лікуванні порушень вуглеводного обміну достатньо вивчені, їх роль у терапії інших захворювань передбачає нові стратегії лікування. Дослідження ГПП-1 та його агоністів передбачають багатообіцяючі напрями у терапії захворювань обміну речовин, розширюючи їхній потенціал за межі регуляції глюкози та пропонуючи надію на більш комплексні підходи до лікування метаболічних захворювань.

На інтенсивному конкурентному ринку препаратів ГПП-1 простого підвищення ефективності препарату вже недостатньо, щоб виділити нові продукти для лікарів та кінцевих споживачів. Ключові стратегії щодо інновацій та диференціації продуктів цієї групи будуть зосереджені на п'яти основних напрямках [60]:

- розширення терапевтичних показань;
- досягнення впливу на декілька біологічних мішеней;
- оптимізація клінічного застосування лікарських комбінацій та зменшення побічних ефектів;
- розробка нових форм препаратів для перорального застосування;
- подовження тривалості дії ліків.

Ці стратегії не тільки ілюструють глибину та широту фармацевтичних досліджень, але й вказують на передові перспективи майбутніх медичних досягнень. По-перше, розширення показань є актуальною точкою дослідження препаратів ГПП-1. Визнано, що препарати ГПП-1 можна застосовувати при різних захворюваннях, таких як ССЗ, ураження печінки, ЦД2 і ХХН. По-друге, ефективність є основним критерієм для оцінки ліків, і наразі багатоцільові препарати ГПП-1 показали кращу ефективність. Наприклад, агоністи рецепторів потрійної дії, як-от ретатрутид, є провідними мультицільовими препаратами групи ГПП-1. Крім того, комбінована терапія продемонструвала значні переваги: препарат CagriSema (семаглутид + кагрілінтид) від Novo Nordisk демонструє кращий контроль глікемії та ефект зниження ваги порівняно з семаглутидом окремо, і це засвідчує, що комбінована терапія може досягти більшого, ніж сума її складових, одночасно зменшуючи побічні ефекти [61]. Крім того, для поліпшення дотримання режиму лікування пацієнтами вкрай важливо подовжити період напіввиведення препарату. Це було досягнуто за допомогою методів модифікації хімічної структури препаратів. Наприклад, вчені розробляють препарати ГПП-1, які потребують лише щомісячних ін'єкцій. Нарешті, з огляду на резистентність деяких пацієнтів до ін'єкцій, пероральні ліки стають варіантом вибору. Однак пероральний продукт ГПП-1, Rybelsus, має низьку біодоступність і потребує щоденного застосування, що зменшує його зручність для пацієнтів [60].

Таким чином, підвищення біодоступності, стабільності та профілю безпеки буде ключовим у майбутньому для розробки пероральних препаратів ГПП-1. Зі зростанням поширеності метаболічних захворювань у всьому світі втручання, спрямовані на ГПП-1R, можуть відіграти важливу роль у зменшенні тягаря цих захворювань за умови їх безпечного використання. Спільні зусилля дослідників, клініцистів і розробників фармацевтичних препаратів мають важливе значення, щоб перевести ці наукові ідеї в ефективні та доступні методи лікування.

Висновки

Препарати групи ГПП-1 є перспективним напрямом лікування багатьох метаболічних порушень. На сьогодні, окрім ЦД2 та ожиріння, широко вивчаються можливі терапевтичні напрями їх призначення. Однак вплив соціальних мереж та ЗМІ призводить до некон-

трольованого застосування агоністів ГПП-1. Детальне вивчення механізмів дії ГПП-1 та поширення інформації щодо показань та ризиків є актуальним кроком у досягненні сприйняття лікарських засобів відповідно до їх призначення та регулювання відпуску медичних препаратів відповідно до нормативних баз і законодавства.

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

Інформація про фінансування. Огляд літератури не потребував жодного додаткового фінансування.

Внесок авторів. Бобок Н.М. — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті.

Список літератури

- Ouyang A, Hu K, Chen L. Trends and risk factors of diabetes and prediabetes in US adolescents, 1999–2020. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Jan;207:111022. doi: 10.1016/j.diabres.2023.111022. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37981123.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes–2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(Supplement 1):S59–S85. doi: 10.2337/dc25-S004. PMID: 39651988; PMCID: PMC11635044.
- Galaviz KI, Weber MB, Suvada KBS, Gujral UP, Wei J, Merchant R, et al. Interventions for Reversing Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* 2022 Apr;62(4):614–625. doi: 10.1016/j.amepre.2021.10.020. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35151523; PMCID: PMC10420389.
- Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, Titscher V, Sommer I, Matyas N, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018 Oct;12(5):393–408. doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.003. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30076075.
- Aronne LJ, Wadden T, Isoldi KK, Woodworth KA. When prevention fails: obesity treatment strategies. *Am J Med.* 2009 Apr;122(4 Suppl 1):S24–32. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.005. PMID: 19410674.
- Polidori D, Sanghvi A, Seeley RJ, Hall KD. How Strongly Does Appetite Counter Weight Loss? Quantification of the Feedback Control of Human Energy Intake. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Nov;24(11):2289–2295. doi: 10.1002/oby.21653. PMID: 27804272; PMCID: PMC5108589.
- Silver HJ, Olson D, Mayfield D, Wright P, Nian H, Ma-shayekhi M, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: A randomized trial in adults with obesity and prediabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Aug;25(8):2340–2350. doi: 10.1111/dom.15113.
- Edholm T, Degerblad M, Grybäck P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson H, et al. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil.* 2010 Nov;22(11):1191–200. e315. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01554.x.
- Dailey MJ, Stingl KC, Moran TH. Disassociation between preprandial gut peptide release and food-anticipatory activity. *Endocrinology.* 2012 Jan;153(1):132–42. doi: 10.1210/en.2011-1464. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22128024; PMCID: PMC3249668.
- Reimer RA, Darimont C, Gremlich S, Nicolas-Métral V, Rüegg UT, Macé K. A human cellular model for studying the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology.* 2001 Oct;142(10):4522–8. doi: 10.1210/endo.142.10.8415. PMID: 11564718.
- Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Feb;24(2):85–91. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.008. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23332584; PMCID: PMC3594872.
- Vahl TP, Tauchi M, Durler TS, Elfers EE, Fernandes TM, Bitner RD, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats. *Endocrinology.* 2007 Oct;148(10):4965–73. doi: 10.1210/en.2006-0153. Epub 2007 Jun 21. PMID: 17584962.
- Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, Nishizawa M, Furuya K, Nakano S, et al. Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. *Auton Neurosci.* 2004 Jan 30;110(1):36–43. doi: 10.1016/j.autneu.2003.11.001. PMID: 14766323.
- Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Sep 18;9(1):234. doi: 10.1038/s41392-024-01931-z. PMID: 39289339; PMCID: PMC11408715.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Dec;8(12):728–42. doi: 10.1038/nrendo.2012.140. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945360.
- Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases with the Use of Incretin-Based Drugs in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med.* 2016 Oct 1;176(10):1474–1481. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1531. PMID: 27478902.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Dec;8(12):728–42. doi: 10.1038/nrendo.2012.140. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945360.
- Al-Massadi O, Fernø J, Diéguez C, Nogueiras R, Quiñones M. Glucagon Control on Food Intake and Energy Balance. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 11;20(16):3905. doi: 10.3390/ijms20163905. PMID: 31405212; PMCID: PMC6719123.
- Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641.
- Pankiv V. Efficacy of Liraglutide Application in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Obesity in Real Clinical Practice (Literature Review the and Findings of Our Own Observations). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022;6.62:91–101. https://doi.org/10.22141/2224-0721.6.62.2014.76942.
- Aggarwal R, Vaduganathan M, Chiu N, Bhatt DL. Potential implications of the FDA approval of semaglutide for overweight and obese adults in the United States. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021 Sep–Oct;68:97–98. doi: 10.1016/j.pcad.2021.09.007. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560122.
- Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014; 2021. [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.
- Han SH, Safeek R, Ockerman K, Trieu N, Mars P, Klenke A, Furnas H, Sorice-Virk S. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J.* 2023 Dec 14;44(1):60–67. doi: 10.1093/asj/sjad211. PMID: 37402640.

24. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1092-100. doi: 10.2337/diacare.28.5.1092. PMID: 15855572.
25. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892. PMID: 26132939.
26. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, Bain SC. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Apr;5(4):251-260. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28110911.
27. FDA approves Ozempic® (semaglutide) as the only GLP-1 RA to reduce the risk of worsening kidney disease and cardiovascular death in adults with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Plainsboro, N.J., January 28, 2025. <https://www.multivu.com/novonordisk/9314951-en-ozempic-ckd-fda-approval>.
28. Feng XS, Farej R, Dean BB, Xia F, Gaiser A, Kong SX, et al. CKD Prevalence Among Patients with and Without Type 2 Diabetes: Regional Differences in the United States. *Kidney Med*. 2021 Nov 3;4(1):100385. doi: 10.1016/j.xkme.2021.09.003. PMID: 35072048; PMCID: PMC8767132.
29. National Kidney Foundation. Diabetes and chronic kidney disease. Last accessed: January 2025. Available at: <https://www.kidney.org/diabetes-and-chronic-kidney-disease>.
30. von Scholten BJ, Kreiner FF, Rasmussen S, Rossing P, Idorn T. The potential of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes and chronic kidney disease: from randomised trials to clinical practice. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022 Jul 19;13:20420188221112490. doi: 10.1177/20420188221112490. PMID: 35874312; PMCID: PMC9301118.
31. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):302-8. doi: 10.1681/ASN.2012070718. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23362314; PMCID: PMC3559486.
32. Mahaffey KW, Tuttle KR, Arici M, Baeres FMM, Bakris G, Charytan DM, Cherney DZI, et al. Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. *Eur Heart J*. 2025 Mar 24;46(12):1096-1108. doi: 10.1093/eurheartj/ehae613. PMID: 39211948; PMCID: PMC11931213.
33. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
34. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01556-7. PMID: 34186022.
35. Novo Nordisk. Novo Nordisk announces supply challenges for Wegovy® in the US. Published December 17, 2021. Accessed March 11, 2023. <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=92023>.
36. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
37. Novo Nordisk. Company announcement: financial report for the period 1 January 2022 to 30 September 2022. Published November 2, 2022. Accessed March 11, 2023. <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=143008>.
38. UnitedHealthcare. Prior Authorization/Medical Necessity — GLP-1 & Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonists. Accessed March 20, 2023. <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/resources/pharmacy/oxford/Diabetes-Medications-GLP-1-Receptor-Agonists-Oxford.pdf>.
39. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):524-536. doi: 10.1111/dom.12849. Epub 2017 Feb 17. PMID: 27981757.
40. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014 Fall-Winter;11(3-4):202-30. doi: 10.1900/RDS.2014.11.202. Epub 2015 Feb 10. PMID: 26177483; PMCID: PMC5397288.
41. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892. PMID: 26132939.
42. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
43. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use with Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394.
44. Marziani M, Alpini G, Saccomanno S, Candelaresi C, Venter J, Rychlicki C, et al. Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exendin-4 modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):244-55. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.007. PMID: 17631146.
45. Gether IM, Nexø-Larsen C, Knop FK. New Avenues in the Regulation of Gallbladder Motility-Implications for the Use of Glucagon-Like Peptide-Derived Drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2463-2472. doi: 10.1210/je.2018-01008. PMID: 30137354.
46. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
47. Pankiv V. Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(8):436-439. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1222>.
48. Ghusn W, Hurtado MD. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. *Obes Pillars*. 2024 Aug 31;12:100127. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100127.

49. Knapen LM, de Jong RG, Driessen JH, Keulemans YC, van Erp NP, De Bruin ML, et al. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):401-411. doi: 10.1111/dom.12833. Epub 2017 Feb 7. PMID: 27883260.
50. FDA Drug Safety Communication: FDA Investigating Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Pre-Cancerous Findings of the Pancreas from Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes/FDA. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-investigating-reports-possible-increased-risk-pancreatitis-and-pre> (accessed on 5 May 2024).
51. Trulicity (Dulaglutide) Prescribing Information Indianapolis, Indiana: Eli Lilly and Company. 2014. Available online: <https://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf> (accessed on 20 February 2024).
52. Adlyxin (Lixisenatide) [Package Insert]; Sanofi-Aventis U.S. LLC.: Bridgewater, NJ, USA, 2016. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208471orig1s000l.pdf (accessed on 20 February 2024).
53. Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Oct;14(10):904-11. doi: 10.1089/dia.2012.0075. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22845701; PMCID: PMC3513976.
54. Lando HM, Alattar M, Dua AP. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocr Pract*. 2012 Jul-Aug;18(4):472-7. doi: 10.4158/EP11290.OR. PMID: 22440997.
55. Ayoub M, Chela H, Amin N, Hunter R, Anwar J, Tahan V, Daglilar E. Pancreatitis Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonists, Considered as a Single Class, in a Comorbidity-Free Subgroup of Type 2 Diabetes Patients in the United States: A Propensity Score-Matched Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(3):944. <https://doi.org/10.3390/jcm14030944>.
56. Pradhan R, Montastruc F, Rousseau V, Patorno E, Azoulay L. Exendin-based glucagon-like peptide-1 receptor agonists and anaphylactic reactions: a pharmacovigilance analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jan;8(1):13-14. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30382-1. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31806579.
57. Anthony MS, Aroda VR, Parlett LE, Djebarri L, Berreghis S, Calingaert B, et al. Risk of Anaphylaxis Among New Users of GLP-1 Receptor Agonists: A Cohort Study. *Diabetes Care*. 2024 Apr 1;47(4):712-719. doi: 10.2337/dc23-1911.
58. Kapoor I, Sarvepalli SM, D'Alessio D, Grewal DS, Hadziahmetovic M. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Surv Ophthalmol*. 2023 Nov-Dec;68(6):1071-1083. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.07.002. Epub 2023 Jul 16. PMID: 37454782.
59. van Zuylen ML, Siegelar SE, Plummer MP, Deane AM, Hermanides J, Hulst AH. Perioperative management of long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: concerns for delayed gastric emptying and pulmonary aspiration. *Br J Anaesth*. 2024 Apr;132(4):644-648. doi: 10.1016/j.bja.2024.01.001.
60. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Sep 18;9(1):234. doi: 10.1038/s41392-024-01931-z.
61. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2-4 mg with once-weekly semaglutide 2-4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):720-730. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7.

Отримано/Received 11.02.2025

Рецензовано/Revised 20.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 08.04.2025 ■

Information about author

Natalia Bobok, MD, PhD, Chief Scientific Officer, INSTYTUTUM AG, Zug, Switzerland; e-mail: natalia.bobok@instytutum.com; <https://orcid.org/0009-0002-3478-5195>

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

Information about funding. The literature review did not require any additional funding.

Authors' contribution. N.M.Bobok — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing the article, critical review of the article, final approval of the article.

N.M. Bobok

INSTYTUTUM AG, Zug, Switzerland

Therapeutic strategies, consequences and prospects of glucagon-like peptide-1 agonists

Abstract. Social media shapes aesthetic trends in modern society significantly. Changes in requirements of aesthetic and plastic surgery based on these social trends have been repeatedly demonstrated. Social trends shape not only the requirements for appearance but also affect the pharmaceutical choice of the population. A clear example is the growing use of weight loss medicines. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are widely prescribed for the treatment of type 2 diabetes and obesity, but they also affect a variety of physiological processes. Deep understanding of the effects of GLP-1 agonists on glucose metabolism, insulin secretion and gastrointestinal function is essential for optimal therapy selection and justification for using these medicines for weight management in patients without concomitant diabetes. An important feature of GLP-1 drugs is their ability to modulate appetite through effect on the hypothalamus, which makes them promising for the treatment of obesity. Studies show that these drugs affect not only carbohydrate

metabolism but also the cardiovascular system and kidney function. However, their prolonged and unreasonable use may be accompanied by undesirable effects. Additional research and observations are needed on the long-term effects of GLP-1 on carbohydrate metabolism, weight management, gastrointestinal, liver, kidney function, and metabolic status of patients. Studying the mechanisms of action of this group of agents will allow more accurately predict the individual effectiveness and risks of therapy. Accordingly, physicians need to understand the pharmacological effects of these drugs, as they will increasingly encounter patients who want to use or already take GLP-1 receptor agonists. Despite the fact that the media widely cover this issue, a comprehensive scientific description of the pharmacological effects, indications, prescribing features and potential consequences of GLP-1 agonists are relevant.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; type 2 diabetes mellitus; obesity; treatment; review

UDC 616.36-003.826-008.9-053.2:577.213/.216:577.175.72-027.252 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.3.2025.1545>

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Epigenetic influence of long non-coding RNAs on the development of insulin resistance in metabolically associated fatty liver disease (part 2)

Abstract. Understanding the mechanisms of action of long non-coding RNAs (lncR) and their significance in the development of insulin resistance (IR) in patients with metabolically associated fatty liver disease will allow modifying and increasing the effectiveness of methods for diagnosing and treating metabolic disorders. Adipose tissue is insulin-dependent and plays a significant role in glucose metabolism. The stimulation of the insulin receptor (INSR) of white adipose tissue adipocytes activates the transport of glucose, free fatty acids (FFA), and glycerol into the cell, stimulates lipogenesis *de novo* and adipogenesis, and also inhibits the activity of lipolysis mechanisms. The leading triggers that cause the development of IR in adipocytes are lipotoxicity and low-grade inflammation of adipose tissue. In particular, in the adipose tissue of patients with metabolically associated steatohepatitis, overexpression of TNF- α and IL-6 mRNA is observed. Inflammatory mediators such as TNF- α and IL-1 β inhibit INSR, and TNF- α induces phosphorylation of the serine residue of the IRS-1 molecule, disrupting signal transmission to phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3-kinase. Obesity activates mitochondrial FFA-stimulated adenine nucleotide translocase 2, which leads to hypoxia of adipocytes and stimulates hypoxia-induced factor-1 α . Activation of the latter causes inhibition of glucose uptake by adipocytes, enhances the process of glycolysis by affecting numerous enzymes involved in glucose metabolism, also inducing dysfunction and inflammation of adipose tissue. The authors emphasize that insulin-resistant adipose tissue is characterized by a low level of glucose influx into adipocytes, a high level of FFA release after insulin stimulation, which generally leads to hyperglycemia and hyperlipidemia. The following lncRs are involved in the pathogenesis of IR of white adipose tissue: ADIPINT, ASMER, Blnc1, DIO3OS, GAS5, Gm15290, H19, LncOb, MEG3, SRA. Long non-coding RNAs involved in the pathogenesis of IR of muscle tissue are IRLnc, H19, NONMMUT044897.

Keywords: obesity; insulin resistance; metabolically associated fatty liver disease; long non-coding RNAs

The role of long non-coding RNAs in the development of insulin resistance in adipose tissue in metabolically associated fatty liver disease Features of insulin signal transduction in adipocytes

Adipose tissue is an insulin-dependent tissue and plays a significant role in glucose metabolism. Stimulation of the insulin receptor (INSR) of white adipose tissue adipocytes activates the transport of glucose, free fatty acids (FFA), and glycerol into the cell, stimulates *de novo* lipogenesis and adipogenesis, and inhibits the activity of lipolysis mechanisms [1].

The insulin-associated signaling pathway in adipocytes, unlike the hepatocyte pathway, is characterized by an almost equal participation of the substrates IRS1 and IRS2 in signal transduction to the serine/threonine kinase AKT. AKT activation leads to activation of the transcription factor SREBP1c and γ -receptors activated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), leading to the expression of lipogenic genes and increased adipogenesis [2–5].

Inhibition of lipolysis in adipocytes is mediated by AKT's effects on phosphodiesterase 3B (PDE3B), inorganic pyrophosphatase 1 (PP1), and protein phosphatase 2 phosphatase activator (PTPA).

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

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олександрівна, 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.

Phosphodiesterase PDE3B plays a key role in inhibiting lipolysis. Activated AKT phosphorylates PDE3B, which leads to accelerated degradation of the prolipolytic second messenger, cyclic AMP, which has the ability to induce protein kinase A (PKA), which in turn phosphorylates two key lipogenic enzymes: adipose tissue triglyceride lipase (ATGL) and hormone-sensitive lipase (HSL).

In the first stage of lipolysis, ATGL catalyzes the hydrolysis of triglycerides to diacylglycerol (DAG) and fatty acids in lipid droplets. HSL subsequently hydrolyzes DAG to monoacylglycerol and fatty acids. In the final stage of lipolysis, monoacylglycerol lipase (MGL) hydrolyzes monoacylglycerol to glycerol and fatty acids. Protein phosphatase 2A is an activator of HSL; and PP1 acts as the main perilipin phosphatase in adipocytes (Fig. 1) [6–8].

Manifestations of insulin resistance in adipose tissue

The leading triggers that cause the development of insulin resistance (IR) in adipocytes are lipotoxicity and low-level inflammation in adipose tissue. In particular, overexpression of TNF- α and IL-6 mRNA is observed in adipose tissue of patients with IBS. It has been demonstrated that inflammatory mediators such as TNF- α and IL-1 β inhibit INSR, and the key pro-inflammatory cytokine TNF- α induces phosphorylation of the serine residue of the IRS-1 molecule, thereby disrupting signal transduction to phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) [9, 10]. JNK1-dependent IL-6 secretion in adipose tissue has been shown to induce increased expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), which causes inhibition of insulin signal transduction [11].

Also, obesity and HFD can activate mitochondrial fatty acid-stimulated adenine nucleotide translocase 2 (ANT2),

which leads to adipocyte hypoxia and activates hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α). Activation of HIF-1 α causes inhibition of glucose uptake by adipocytes, enhances glycolysis by affecting numerous enzymes involved in glucose metabolism. Hypoxia and HIF-1 α also induce adipose tissue dysfunction and inflammation [12].

It should be noted that insulin-stimulated protein synthesis is not impaired in insulin-resistant adipocytes [13]. Insulin-resistant adipose tissue is characterized by low glucose influx into adipocytes and high levels of FFA release after insulin stimulation, which generally leads to hyperglycemia and hyperlipidemia [4].

Pool of long non-coding RNAs involved in the development of insulin resistance in adipose tissue

In white adipose tissue adipocytes from HFD-induced obese mice, 234 long non-coding RNAs (lncRs) are differentially expressed, of which 87 lncRs are upregulated and 147 lncRs are downregulated compared to adipocytes from normal weight mice [14]. LncRs have been shown to play a significant role in the development of insulin resistance (IR) in white adipose tissue adipocytes in patients with MAFLD (Table 1).

Long non-coding RNAs, the rate of expression of which advances with the development of insulin resistance of adipose tissue

ADIPINT. It has been demonstrated that in obesity, human white adipose tissue increases the expression of an adipocyte-specific lncR that interacts with homo sapiens (human) adipocyte associated pyruvate carboxylase interacting lncRNA — ADIPINT (CATG00000106343.1; 1,638

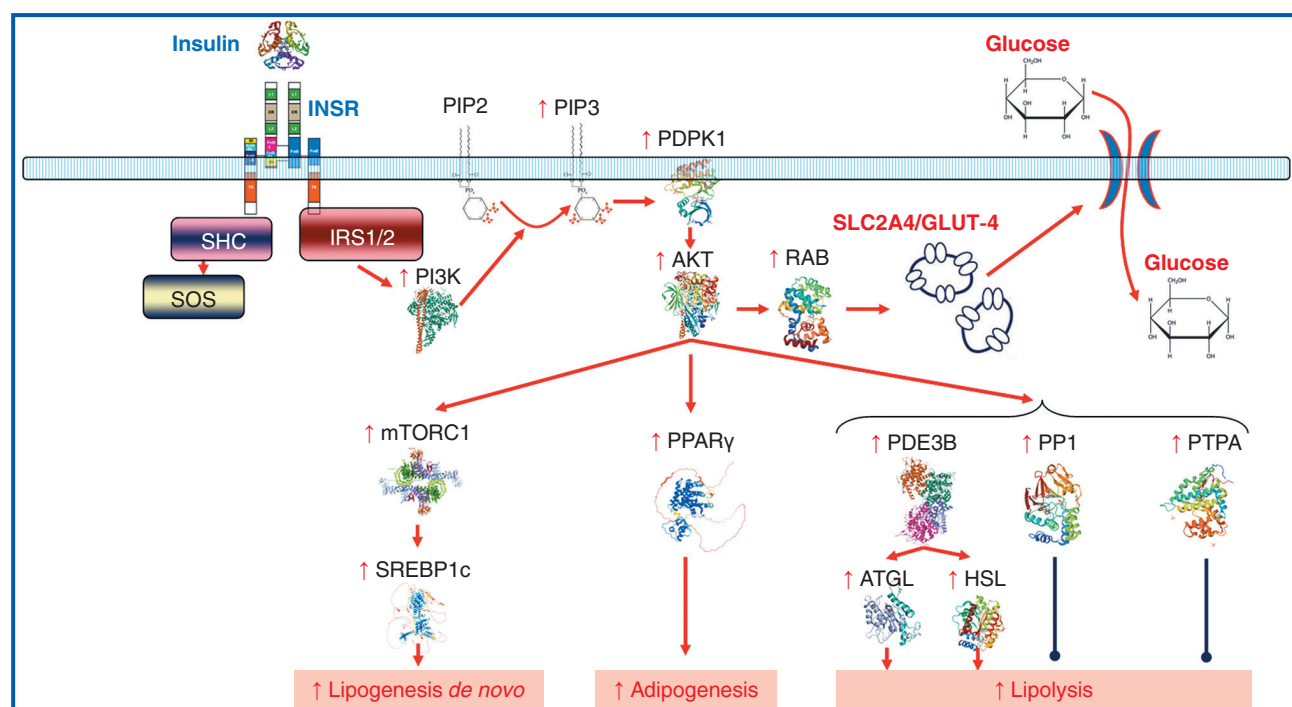


Figure 1. Effect of insulin on glucose and lipid metabolism in adipocytes

Notes: here and in Fig. 2–4: red arrows — activation; blue lines — inhibition. Molecular models adapted from the Protein Data Bank.

Table 1. Long non-coding RNAs associated with adipose tissue IR in MAFLD

LncRs	Action	Literary reference
Increased level of expression in the liver		
ADIPINT	Induces enzymatic activity of pyruvate carboxylase, which stimulates triglyceride synthesis, promotes an increase in lipid droplet size, and induces IR of adipocytes	[15, 16]
ASMER-2	Reduction in ASMER-1 expression inhibits lipolysis and adiponectin release in adipocytes	[17]
Blnc1	Suppresses adipose tissue inflammation through multiple targets, including EBF2, hnRNPU, Zbtb7b, hnRNPA1, and PGC-1 β	[15]
Gm15290	Sponges miR-27b, associated with PPAR γ -induced stored fat in white adipose tissue	[18]
LincADAL	Promotes lipogenesis and differentiation of adipocytes	[19]
LncASIR	Sprays lipolysis	[20]
LncOb	Couples leptin transcription	[21]
MEG3	Activates FASN and PPAR γ in white adipose tissue	[22]
SRA	Activates PPAR γ in white adipose tissue	[15]
Decreased level of expression in the liver		
ASMER-1	Decreased ASMER-1 expression suppresses lipolysis and suppresses adiponectin in adipocytes	[16]
DIO3OS	Activates adipogenesis in brown adipose tissue and reduces energy expenditure	[15]
GAS5	Strengthens the transmission of insulin signals	[23]
H19	Overexpression H19 leads to a decrease in body weight, fat weight and an increase in meat weight in mice on aphids HFD	[22]
TUG1	Regulation of the miR-204/SIRT1 axis	[24]
uc001kfc.1	Regulates PTEN expression	[25]

nt URS00025E353D). Moreover, the expression level of lncR ADIPINT is associated with fat cell size, adipose tissue IR and pyruvate carboxylase (PC) activity. The long non-coding RNA ADIPINT physically interacts with PC and promotes its catalytic activity, which enhances lipogenesis *de novo* in adipocytes. The lncR ADIPINT has been shown to primarily function as a mitochondrial gatekeeper for PC, allowing this enzyme to exert multiple effects on glucose metabolism in adipocytes. Knockout of the *ADIPINT* gene has been shown to selectively reduce PC mRNA levels in adipocyte mitochondria; alter the mitochondrial PC interactome; and reduce lipid content in adipocyte fat droplets. ADIPINT-mediated increases in PC activity are thought to induce lipogenesis and gluconeogenesis [16].

ASMER. In white adipose tissue of obese patients, there is an increase in the expression level of adipocyte-specific lncR 1 and 2 (homo sapiens (human) adipocyte associated metabolic related lncRNA 1 and 2 — ASMER-1/ ENSG00000235609.4; 8,345 nt URS0000BC4618_9606; ASMER-2/CATG00000111229.1). Long non-coding RNAs ASMER-1 and ASMER-2 regulate the expression of genes of key adipogenic transcription factors, in particular PPAR γ . With the development of IR, the expression level of lncR ASMER-1 decreases, and lncR ASMER-2 increases. It has been demonstrated that both ASMER-1 and ASMER-2 have the ability to inhibit lipolysis and adiponectin synthesis in adipocytes of white adipose tissue [17].

Blnc1. The brown adipose tissue long non-coding RNA Blnc1, which is a driver of thermogenesis in brown and beige adipocytes, has been associated with the development of IR [15]. Mice with adipocyte-specific knockout of the *Blnc1* gene (AKO) exhibit hyperglycemia, hyperinsulinemia, and

more severe hepatic steatosis after HFD feeding. Also, in these mice, a significant decrease in mRNA expression of uncoupling protein 1 (UCP1), genes involved in *de novo* lipogenesis (*Srebp1c*, *Fasn*, and *Scd*), lipid accumulation (*Dgat2*), and increased expression of several macrophage markers, including galectin 3, carboxypeptidase A3, and TNF- α -induced protein 2, was observed in white adipose tissue adipocytes. In contrast, transgenic mice overexpressing lncR Blnc1 have low serum insulin concentrations, high tissue sensitivity to insulin action, and minimal hepatic steatosis after a course of HFD. It is believed that lncR Blnc1 in white adipose tissue has a protective effect that protects adipocytes from excessive fat accumulation and adipose tissue from the development of inflammation and IR, due to interaction with a partner protein — zinc finger and BTB domain containing 7B (ZBTB7B) [26, 27]. The ZBTB7B protein directly activates the expression of the IRS-1 substrate. ZBTB7B deficiency disrupts the insulin-induced Akt-mTOR-SREBP signaling pathway and lipid biosynthesis [28]. The ZBTB7B protein determines the differentiation of helper T cells. Loss of ZBTB7B expression or disruption of its function inhibits the development of CD4⁺ T cells [29]. The ZBTB7B protein is also a key factor in the development of brown fat and cold-induced beige fat, as well as the activation of thermogenic gene expression in adipocytes [26].

Gm15290. The long non-coding RNA Gm15290 (mus musculus predicted gene 15290 — Gm15290; 665 nt URS0000CCE0EB_10090) is characterized by a particularly high level of expression in the white adipose tissue of experimental obese mice. It has been demonstrated that lncR Gm15290 activates the expression of key adipogenic genes, such as *PPARG*, the early adipogenic marker gene *C/EBPa*,

and the late adipogenic marker gene fatty acid binding protein 4 (FABP4) [18, 30, 31]. It has been demonstrated that lncR Gm15290 induces miR-27b, which targets INSR and PPARG subunit genes. Overexpression of lncR Gm15290 leads to sequestration of miR-27b, which leads to an increase in the number of both INSR and PPAR γ molecules. Silencing of lncR Gm15290 induces a decrease in the rate of body weight gain and the mass of subcutaneous and visceral white adipose tissue in mice fed a HFD. Activation of PPAR γ leads to excessive fat deposition in adipocytes and the development of IR. Insufficient increase in lncR Gm15290 expression levels may lead to competition for miR-27b interaction with its target mRNAs. Preferential binding of miR-27b to INSR mRNA leads to the development of IR in combination with excessive lipid accumulation [18, 31].

LincADAL. Long non-coding RNA for adipogenesis and lipogenesis (homo sapiens (human) lincRNA adipogenesis and lipogenesis associated — lincADAL; 523 mt URS-0000D780CF_9606), is highly expressed in white adipose tissue and promotes increased expression of SREBP1c, FASN genes, as well as preadipocyte differentiation. The lncR lincADAL exerts its effects on lipogenesis and preadipocyte differentiation through interactions with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U (hnRNPU), insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2 (IGF2BP2), and PPAR α [18]. The IGF2BP2 protein upregulates the expression of fatty acid elongase 6 (ELOVL6), which catalyzes the elongation of C16 to C18 fatty acids, contributing to the development of MAFLD [32]. *Igf2bp2*^{-/-} knockout mice are resistant to the development of HFD-induced AD, insulin resistance, and obesity [33, 34]. It has been demonstrated that lincADAL gene knockout is accompanied by increased PPAR α expression in human adipocytes, and lincADAL overexpression is likely to be accompanied by suppression of PPAR α receptor mRNA expression activity [19]. Thus, excessive lincADAL generation through its effect on IGF2BP2 and PPAR α mRNA expression contributes to the development of IR.

LncASIR. Mice fed a HFD have been shown to have high levels of adipose-specific insulin responsive lncRNA (lncASIR) in white adipose tissue. The lncR LncASIR is thought to be an integral component of the insulin-associated signaling pathway in adipocytes. Thus, silencing lncASIR in cultured primary adipocytes is accompanied by suppression of the expression of diacylglycerol O-acyltransferase (DGAT2), ATP citrate lyase (ACY), thyroid hormone responsive protein (THRSP), acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 (ACSS2), 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 3 (AGPAT3), and aldehyde dehydrogenase 3 family member B2 (ALDH3B2), which are associated with lipolysis [20].

LncOb. In mice on a HFD background, the representation of lncR 1 associated with osteoblastogenesis (musculus (mouse) lncRNA osteoblastogenesis associated 1; 618 nt URS00007703E3_10090), which is expressed exclusively in adipocytes of white adipose tissue, is significantly increased. The human *lncOb* gene is located on chromosome 7, 21 kb upstream of the leptin (*LEP*) gene [21]. *LncOb* knockout mice exhibit hyperphagia and faster weight gain, combined with lower leptin expression in primary adipocytes and serum leptin concentrations on a HFD compared to wild-type mice [21, 35, 36]. Studies on experimental animals have shown that leptin

deficiency leads to the development of IR in mice regardless of changes in body weight [35, 37, 38]. Obese children with the CC genotype of SNV rs10487505 of the *lncOb* gene, associated with low leptin expression, develop IR. The degree of obesity in children homozygous for the C allele is inversely proportional to the level of leptin in the blood serum and directly proportional to the level of insulin resistance [39]. At the same time, it has been demonstrated that the severity of MAFLD is not associated with either the level of leptin concentration or the SNV rs10487505 genotype of the *lncOb* gene [40].

MEG3. In patients with obesity and IR, increased expression of lncR MEG3 in subcutaneous white adipose tissue is observed. The activity of lncR MEG3 expression correlates with the degree of IR and the level of FASN and PPAR γ mRNA concentrations in subcutaneous white adipose tissue adipocytes [22]. Increased expression of lncR MEG3 in vascular endothelial cells isolated from white adipose tissue was also noted, compared with endothelial cells of skeletal muscle or liver vessels of obese mice [41].

SRA. Homo sapiens (human) steroid receptor RNA activator (SRA) is a lncR that has the ability to coordinate the functions of various transcription factors and can act as a scaffold for the assembly of corepressor protein complexes. The long non-coding RNA SRA activates several receptors, such as nuclear receptors for retinoic acid, vitamin D, androgens, estrogens, progesterone, glucocorticoids, and thyroid hormones [42]. Insulin resistance in white adipose tissue is not accompanied by changes in SRA expression in adipocytes, unlike liver and muscle tissues, whose IR is associated with increased SRA expression. At the same time, SRA expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes (T2DM) is inversely proportional to HbA1c values. *Sra1* knockout (SRAKO) mice are characterized by a high degree of insulin sensitivity and resistance to the development of HFD-induced obesity. The increased insulin sensitivity in SRAKO mice is due to increased AKT phosphorylation activity in liver cells, white adipose tissue and calf muscles. SRAKO mice also have lower fasting serum insulin levels than wild-type mice [43–45]. It has been demonstrated that lncR SRA stimulates insulin-induced phosphorylation of both AKT kinase and FoxO1 factor. Overexpression of lncR SRA in white adipose tissue activates PPAR γ and promotes differentiation of ST2 adipocyte precursor cells [15, 42].

Long non-coding RNAs whose expression level decreases with the development of insulin resistance in adipose tissue

DIO3OS. The expression of antisense RNA Dio3 (homo sapiens (human) DIO3 opposite strand upstream RNA — DIO3OS; 3,454 nt URS000075DF04_9606), whose gene is localized at the distal end of the imprinted cluster GTL2/DIO3 in region 32.31 of the long arm of chromosome 14, is inhibited in white adipose tissue in female fetuses and newborns born to obese mothers [15, 46]. Inactivation of lncR DIO3OS leads to increased expression of the iodothyronine deiodinase 3 (*Dio3*) gene, which causes a deficiency in the conversion of thyroxine to triiodothyronine and inhibition of the PRDM16/PGC-1 α complex, which leads to suppression of brown adipocyte differentiation activity. Conversely, overexpression of lncR DIO3OS activates thermogenesis, adipoge-

nesis of brown adipose tissue, and prevents the development of obesity and metabolic disorders [47]. Triiodothyronine deficiency has been shown to be associated with the development of IR [48, 49]. Thus, decreased expression of the lncR DIO3OS in adipose tissue is accompanied by activation of Dio3, which leads to reduced triiodothyronine formation [50], and triiodothyronine deficiency induces adipose tissue IR.

GAS5. It was found that the expression level of lncR GAS5 in subcutaneous white adipose tissue in patients with type 2 diabetes is significantly lower than in healthy people. The long non-coding RNA GAS5 directly binds to the promoter of INSR subunits and, acting as a transcription activator, stimulates their expression, enhancing insulin signal transmission. According to experimental data, the expression of INSR subunit genes is dramatically reduced upon depletion of lncR GAS5. Thus, an appropriate level of GAS5 transcript concentration is required for normal glucose homeostasis, and insufficient expression of lncR GAS5 leads to the development of IR [23].

H19. According to the results of the study by Javad Daneshmoghdam and colleagues [22], obese women have a reduced level of lncR H19 expression in subcutaneous white adipose tissue compared to women with normal body weight. Moreover, the level of H19 transcript concentration is inversely related to the level of FASN mRNA expression and HOMA-IR values [22]. It has been shown that lncR H19 interacts with polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1) and stabilizes the mRNA of SERBP1c, a key factor in lipogenesis [51]. At the same time, it has been shown that the suppression of lncR H19 expression is associated with the induction of adipogenesis, as evidenced by the increased activity of PPAR γ receptors, C/EBP α proteins, and FABP4 [52].

TUG1. It has been shown that in the white adipose tissue of mice fed a HFD, there is a significant decrease in the concentration of gene 1 transcripts, which is associated with an increased level of taurine expression. Overexpression of lncR TUG1 is accompanied by a significant decrease in body weight, hypoglycemia, inhibition of fat accumulation mechanisms and the activity of the inflammatory reaction in the liver tissue. Long non-coding RNA TUG1, sequestering miR-204, promotes an increase in the expression of the SIRT1 protein, the SLC2A4/GLUT4 transporter, the PPAR γ receptor and AKT phosphorylation. A decrease in the level of TUG1 transcripts leads to an increase in the pool of functionally active miR-204, which, interacting with the listed molecular targets, induce lipid accumulation in adipocytes and the development of IR of adipose tissue [24]. The impact of lncR on the insulin-associated signaling pathway leading to the development of adipose tissue IR is presented in Fig. 2.

The role of long non-coding RNAs in the development of insulin resistance in muscle tissue in MAFLD

Features of insulin signal transduction in skeletal muscle myocytes

Skeletal muscle myocytes under physiological conditions respond to the stimulating effect of insulin by activating glycogen synthesis from glucose absorbed from the peripheral blood. Insulin-stimulated glucose consumption is mainly carried out by skeletal muscle cells. In skeletal muscle myo-

cytes, the substrate IRS1 is mainly used for insulin signal transduction, while IRS2 is not a necessary component for insulin-mediated stimulation of glucose transport into the cell. The IRS2 substrate in myocytes is primarily involved in insulin control of lipid metabolism. In skeletal muscle myocytes, AKT activation promotes cellular glucose uptake by inducing the translocation of storage vesicles containing solute carrier family 2 member 4 (SLC2A4/GLUT4) to the plasma membrane. GLUT4 storage vesicle translocation is mediated by induction of the GTP-bound form of Ras-bound substrate 1 of botulinum toxin C3 (Rac family small GTPase 1 — RAC1) and inactivation of the GTPase-activating protein (TBC1 domain family member 4 — TBC1D4). The absence of GLUT4-vesicle-storage translocation in response to insulin stimulation indicates an early stage of IR. In myocytes, glucose undergoes glycolysis, but the majority, approximately 75 %, is used for glycogen synthesis.

Activated AKT kinase stimulates glycogen synthesis mechanisms. On the one hand, it inhibits glycogen synthase kinase 3 (GSK3), which leads to the activation of glycogen synthase 1 (GYS1), and on the other hand, it dephosphorylates phosphorylase kinase (PHK), which reduces the inhibitory effect of glycogen phosphorylase (GP) (Fig. 3) [53, 54].

Manifestations of insulin resistance in muscle tissue

It is known that human skeletal muscle myocytes utilize about 80 % of postprandial glucose, and therefore IR in skeletal muscle myocytes makes a key contribution to the development of MAFLD and T2DM. The constant action of insulin in high concentrations induces phosphorylation of the serine or threonine residue of the IRS1 substrate, which inhibits the functional activity of IRS1 and the mechanisms of translocation of GLUT4 vesicles to the plasma membrane of the cell [55]. Selective IR in muscle tissue, mediated by deletion of the *Irtk* or *Glut4* genes in skeletal muscle myocytes of experimental animals, is accompanied by the development of hepatic steatosis [5]. It has been shown that hepatic steatosis is more associated with skeletal muscle IR than with hepatic IR in patients with MAFLD [11]. Insulin-resistant muscle tissue is characterized by low glucose uptake by cells after insulin stimulation and impaired fatty acid β -oxidation [55].

Pool of long non-coding RNAs involved in the development of muscle insulin resistance

The lncR transcriptome profile of insulin-resistant skeletal muscle myocytes is significantly different from that of myocytes with preserved insulin sensitivity [56]. Long non-coding RNAs are actively involved in the pathogenesis of IR of skeletal muscle myocytes in patients with MAFLD (Table 2).

Long non-coding RNAs whose expression levels are increased in the case of the development of skeletal muscle insulin resistance

IRLnc. Increased expression of long non-coding RNA associated with intramuscular fat related lincRNA (IRLnc) is associated with the development of IR in skeletal muscle myocytes [59]. It has been demonstrated that lncR IRLnc

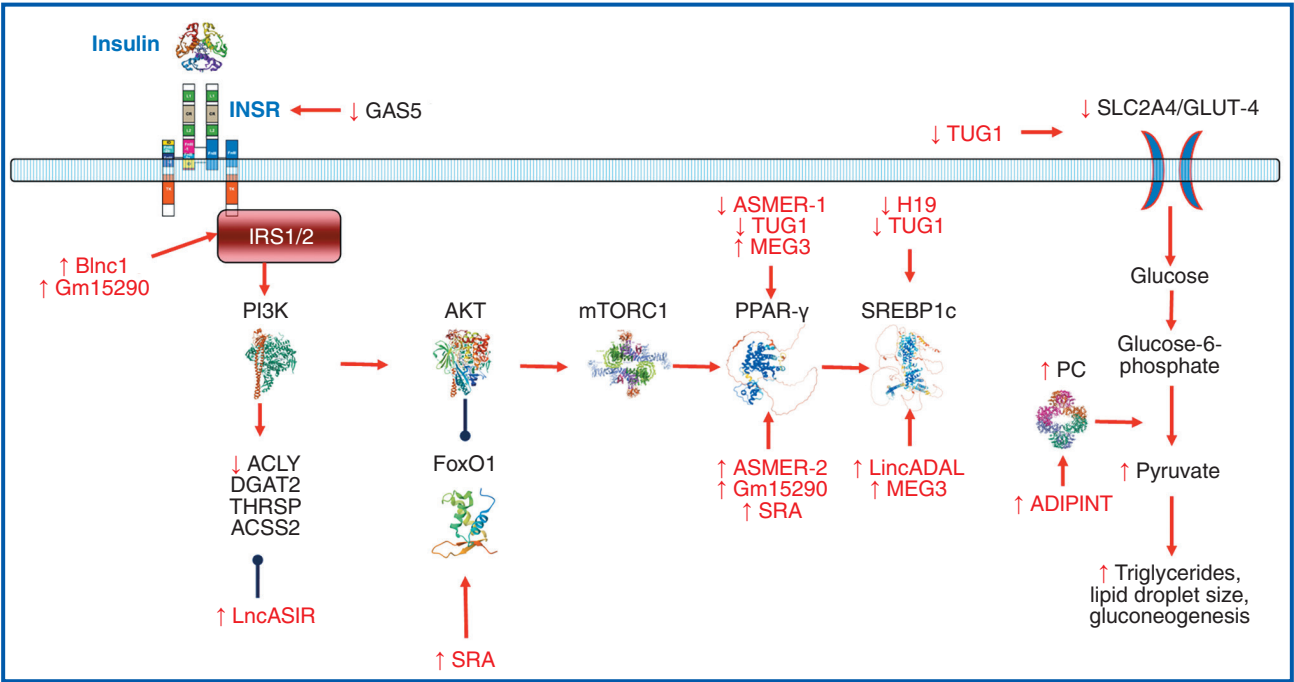


Figure 2. The influence of lncR on the development of insulin resistance in adipose tissue

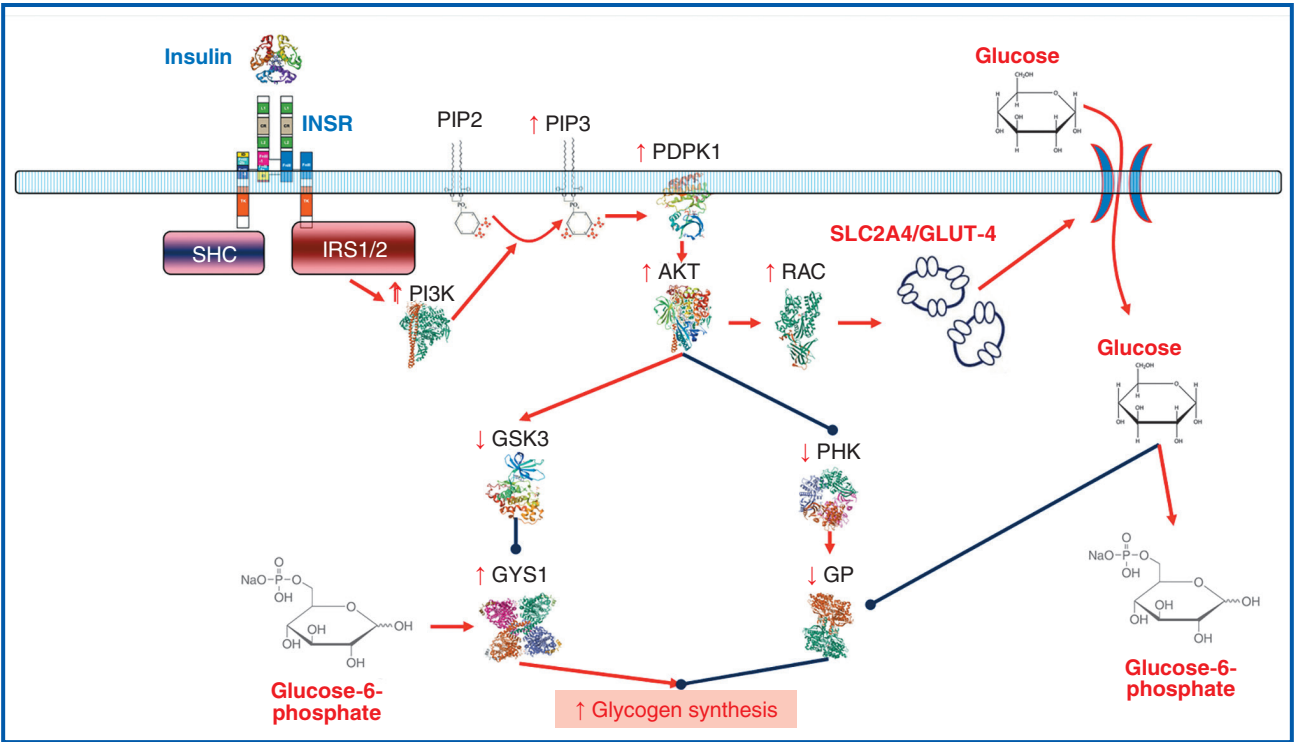


Figure 3. Effect of insulin on glucose metabolism in skeletal muscle myocytes

Table 2. Long non-coding RNAs associated with skeletal muscle insulin resistance in MAFLD

LncRs	Action	Literary reference
Increased level of expression in the liver		
IRLnc	Promotes NR4A3 expression, inhibiting catecholamine catabolism	[57]
NONMMUT044897	Sequesters miR-7051-5p, which inhibits SOCS1, which promotes IR development	[56]
Decreased level of expression in the liver		
H19	Insufficient miR-Let7 silencing leads to DUSP29 inhibition	[58]

directly binds to the mRNA of nuclear receptor subfamily 4 group A member 3 (NR4A3/NOR-1). Silencing lncR IRLnc leads to a decrease in NR4A3 mRNA expression [57]. The NR4A3 protein is a positive regulator of insulin sensitivity. Transcriptional activity of the nuclear receptor NR4A3 enhances glucose transport activity by increasing GLUT4 translocation in both basal and insulin-stimulated L6 cells [60]. It has been demonstrated that overexpression of the NR4A3 gene in 3T3-L1 adipocytes promotes increased insulin-stimulated glucose uptake [61]. At the same time, a decrease in NR4A3 gene expression levels is observed in insulin-resistant skeletal muscle and adipose tissue of experimental animals [62]. On the other hand, Ligang Wang et al. [57] showed that the lncR IRLnc directly promotes the expression of NR4A3, which inhibits catecholamine catabolism. Overexpression of NR4A3/NOR-1 is accompanied by an increase in catecholamine concentrations, which leads to a decrease in tissue sensitivity to insulin action, including insufficient SLC2A4/GLUT4 translocation activity [60, 63, 64]. Stimulation of β -adrenergic receptors reduces glucose uptake by increasing glucose-6-phosphate concentrations, thereby inhibiting hexokinase, but does not inhibit insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle [65]. It should be noted that lncR IRLnc promotes fat deposition in skeletal muscle fibers, which induces the development of muscle IR [60].

NONMMUT044897. The development of skeletal muscle IR involves lncR NONMMUT044897 (mus musculus long non-coding RNA NONMMUT044897.2; 4,233 te URS-00009B3E3A_10090). It has been shown that IR is accompanied by a significant increase in the expression level of lncR NONMMUT044897, which has the ability to interact with miR-7051-5p. A decrease in the number of functionally active miR-7051-5p leads to an increase in the expression of the *SOCs1* gene, which suppresses the activity of INSR [56, 66, 67].

Long non-coding RNAs whose expression levels are reduced during the development of skeletal muscle insulin resistance

H19. The development of skeletal muscle IR is accompanied by a decrease in the expression level of lncR H19 in myocytes, which contributes to the inhibition of cell sensitivity to insulin. Thus, hyperinsulinemia induces the activation of KH-type splicing regulatory protein (KHSRP), which interacts with primiR Let7 and promotes its maturation to the mature form of miR-Let7, which is a target for lncR H19 [58, 68]. Decreased H19 expression leads to an increase in the pool of functionally active miR-Let7, which leads to the suppression of the activity of dual specificity phosphatase 29 (DUSP29), the mRNA of which is a target of miR-Let7. Decreased DUSP29 levels inhibit protein kinase AMP-activated (PRKA) and the coactivator PGC-1 α , which suppress the activity of glucose translocation mechanisms into the cell, activate gluconeogenesis, lipogenesis and inhibit mitochondrial biogenesis, respectively [69, 70]. Also, low levels of the coactivator PGC-1 α in hepatocytes lead to impaired expression of the *IRS1* and *IRS2* genes, contributing to the development of liver IR [71]. It should be noted that a decrease in the level of lncR H19 expression in skeletal muscle myocytes contributes to the development of sarcopenia. Knockout of the H19 gene in myoblast cells is accompanied by a decrease in the activity of myocyte differentiation. A decrease in the activity of lncR H19 expression in C2C12 mouse myoblast cells is accompanied by a decrease in the generation of miR-675-3p and miR-675-5p, since they are encoded in exon 1 of the H19 gene. Given that miR-675-3p and miR-675-5p directly inhibit the anti-differentiation transcription factors Smad, a low level of their representation leads to the inhibition of myocyte differentiation and the development of sarcopenia [72, 73].

The effect of lncR on the insulin-associated signaling pathway leading to the development of muscle IR is presented in Fig. 4.

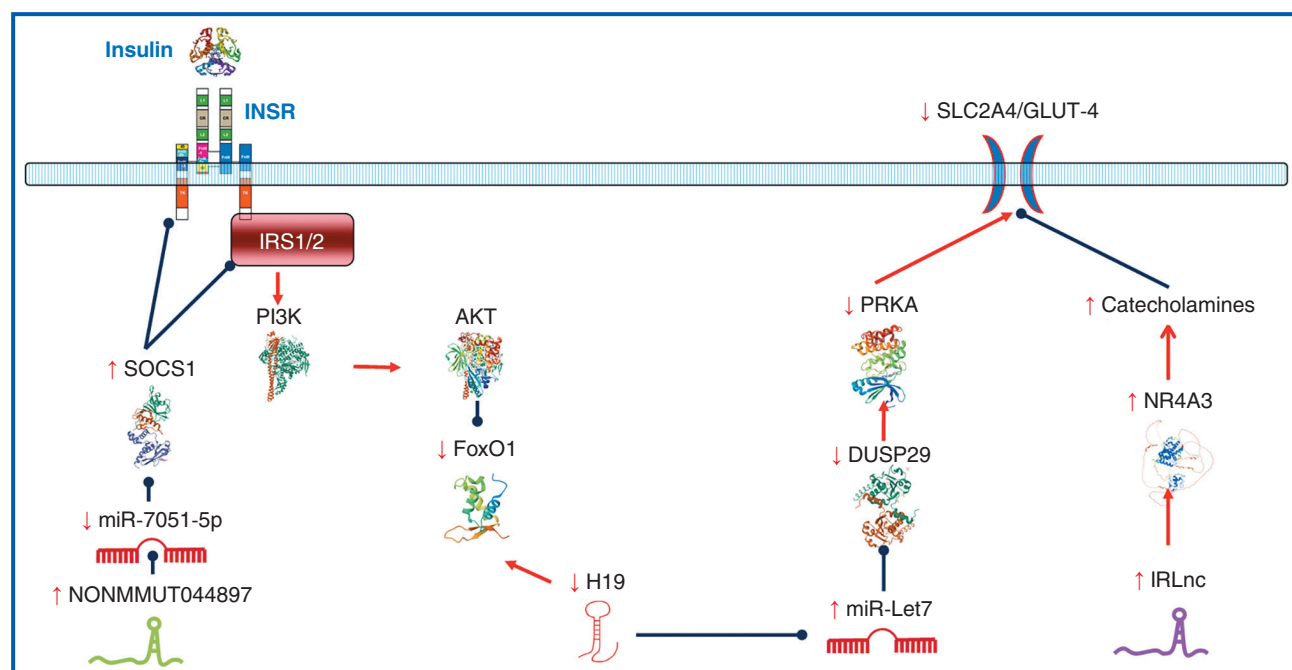


Figure 4. The influence of lncR on the development of insulin resistance in muscle tissue

Conclusions

Thus, IR is a natural consequence of the progression of hepatic steatosis and one of the main pathogenetic factors in the development of various metabolic disorders, which significantly reduce the quality and duration of life of a patient with MAFLD. In the development of IR of the liver, adipose and muscle tissue in patients with MAFLD, lncRs play one of the most important roles, influencing both intracellular insulin-associated signaling pathways and the development of mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and inflammation. It has been demonstrated that lncRs such as B4GALT1-AS1, Blnc1, EPB-41L4A-AS1, H19, HCG18, HOTAIR, HOTTIP, HOXB-AS3, lncARSR, MALAT1, MEG3, MIAT are involved in the pathogenesis of hepatic IR; in the pathogenesis of IR of white adipose tissue — ADIPINT, ASMER, Blnc1, DIO3OS, GAS5, Gm15290, H19, lncOb, MEG3, SRA and others, in the pathogenesis of IR of muscle tissue — IRLnc, H19, NONMMUT044897. Understanding the mechanisms of action of lncR and their significance in the development of IR in patients with MAFLD will allow modifying and increasing the effectiveness of methods for diagnosing and treating both IR and other metabolic disorders.

References

1. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes*. 2017 Apr;66(4):815-822. doi: 10.2337/db16-1167.
2. 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.
3. Abaturov A, Nikulina A. Predicting metabolically unhealthy obesity in children. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(suppl 3):495. doi: 10.1159/000541189.
4. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*. 2020 Apr;34:27-42. doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.014.
5. Tkach S, Pankiv V, Dorofeev A. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2023;19(3):194-199. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1271.
6. Yang A, Mottillo EP. Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. *Biochem J*. 2020 Mar 13;477(5):985-1008. doi: 10.1042/BCJ20190468.
7. Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, et al. Insulin: the master regulator of glucose metabolism. *Metabolism*. 2022 Apr;129:155142. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155142.
8. Niu T, Zhu J, Dong L, et al. Inorganic pyrophosphatase 1 activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling to promote tumorigenicity and stemness properties in colorectal cancer. *Cell Signal*. 2023 Aug;108:110693. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110693.
9. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305.
10. 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.
11. 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.
12. Hai Y, Ren K, Zhang Y, et al. HIF-1 α serves as a co-linker between AD and T2DM. *Biomed Pharmacother*. 2024 Feb;171:116158. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116158.
13. Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, et al. Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *J Lipid Res*. 2019 Oct;60(10):1720-1732. doi: 10.1194/jlr.R087510.
14. An T, Zhang J, Lv B, et al. Salvianolic acid B plays an anti-obesity role in high-fat diet-induced obese mice by regulating the expression of mRNA, circRNA, and lncRNA. *PeerJ*. 2019 Feb 28;7:e6506. doi: 10.7717/peerj.6506.
15. Yang W, Lyu Y, Xiang R, et al. Long non-coding RNAs in the pathogenesis of insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 16;23(24):16054. doi: 10.3390/ijms232416054.
16. Kerr AG, Wang Z, Wang N, et al. The long noncoding RNA ADIPINT regulates human adipocyte metabolism via pyruvate carboxylase. *Nat Commun*. 2022 May 26;13(1):2958. doi: 10.1038/s41467-022-30620-0.
17. Gao H, Kerr A, Jiao H, et al. Long non-coding RNAs associated with metabolic traits in human white adipose tissue. *EBioMedicine*. 2018 Apr;30:248-260. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.03.010.
18. Liu W, Ma C, Yang B, et al. lncRNA Gm15290 sponges miR-27b to promote PPAR γ -induced fat deposition and contribute to body weight gain in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 25;493(3):1168-1175. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.114.
19. Zhang X, Xue C, Lin J, et al. Interrogation of nonconserved human adipose lincRNAs identifies a regulatory role of linc-ADAL in adipocyte metabolism. *Sci Transl Med*. 2018 Jun 20;10(446):eaar5987. doi: 10.1126/scitranslmed.aar5987.
20. Degirmenci U, Li J, Lim YC, et al. Silencing an insulin-induced lncRNA, lncASIR, impairs the transcriptional response to insulin signalling in adipocytes. *Sci Rep*. 2019 Apr 4;9(1):5608. doi: 10.1038/s41598-019-42162-5.
21. Dallner OS, Marinis JM, Lu YH, et al. Dysregulation of a long noncoding RNA reduces leptin leading to a leptin-responsive form of obesity. *Nat Med*. 2019 Mar;25(3):507-516. doi: 10.1038/s41591-019-0370-1.
22. Daneshmoghdam J, Omidifar A, Akbari Dilmaghani N, et al. The gene expression of long non-coding RNAs (lncRNAs): MEG3 and H19 in adipose tissues from obese women and its association with insulin resistance and obesity indices. *J Clin Lab Anal*. 2021 May;35(5):e23741. doi: 10.1002/jcla.23741.
23. Shi Y, Parag S, Patel R, et al. Stabilization of lncRNA GAS5 by a small molecule and its implications in diabetic adipocytes. *Cell Chem Biol*. 2019 Mar 21;26(3):319-330.e6. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.11.012.
24. Zhang Y, Gu M, Ma Y, et al. lncRNA TUG1 reduces inflammation and enhances insulin sensitivity in white adipose tissue by regulating miR-204/SIRT1 axis in obesity mice. *Mol Cell Biochem*. 2020 Dec;475(1-2):171-183. doi: 10.1007/s11010-020-03869-6.
25. Yang L, Wang X, Guo H, et al. Whole transcriptome analysis of obese adipose tissue suggests u001kfc.1 as a potential regulator to glucose homeostasis. *Front Genet*. 2019 Nov 21;10:1133. doi: 10.3389/fgene.2019.01133.
26. Li S, Mi L, Yu L, et al. Zbtb7b engages the long noncoding RNA Blnc1 to drive brown and beige fat development and thermogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Aug 22;114(34):E7111-E7120. doi: 10.1073/pnas.1703494114.

27. Zhao XY, Li S, DelProposto JL, et al. The long noncoding RNA *Blnc1* orchestrates homeostatic adipose tissue remodeling to preserve metabolic health. *Mol Metab.* 2018 Aug;14:60–70. doi: 10.1016/j.molmet.2018.06.005.
28. Zhang R, Ma H, Gao Y, et al. Th-POK regulates mammary gland lactation through mTOR-SREBP pathway. *PLoS Genet.* 2018 Feb 8;14(2):e1007211. doi: 10.1371/journal.pgen.1007211.
29. Cheng ZY, He TT, Gao XM, et al. ZBTB transcription factors: key regulators of the development, differentiation and effector function of T cells. *Front Immunol.* 2021 Jul 19;12:713294. doi: 10.3389/fimmu.2021.713294.
30. Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, et al. MicroRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPAR-gamma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Dec 11;390(2):247–251. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.09.098.
31. Srivastava A, Shankar K, Beg M, et al. Chronic hyperinsulinemia induced miR-27b is linked to adipocyte insulin resistance by targeting insulin receptor. *J Mol Med (Berl).* 2018 Apr;96(3–4):315–331. doi: 10.1007/s00109-018-1623-z.
32. Zhou Y, Yan J, Huang H, et al. The m6A reader IGF2BP2 regulates glycolytic metabolism and mediates histone lactylation to enhance hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Cell Death Dis.* 2024 Mar 5;15(3):189. doi: 10.1038/s41419-024-06509-9.
33. Dai N, Zhao L, Wrighting D, et al. IGF2BP2/IMP2-deficient mice resist obesity through enhanced translation of *Ucp1* mRNA and other mRNAs encoding mitochondrial proteins. *Cell Metab.* 2015 Apr 7;21(4):609–621. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.006.
34. Wang J, Chen L, Qiang P. The role of IGF2BP2, an m6A reader gene, in human metabolic diseases and cancers. *Cancer Cell Int.* 2021 Feb 10;21(1):99. doi: 10.1186/s12935-021-01799-x.
35. Kilpeläinen TO, Carli JF, Skowronski AA, et al. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat Commun.* 2016;7:10494. doi: 10.1038/ncomms10494.
36. Abaturov A, Nikulina A. Obesity in children with leptin receptor gene polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Králové).* 2021;64(3):158–164. doi: 10.14712/18059694.2021.27.
37. German JP, Wisse BE, Thaler JP, et al. Leptin deficiency causes insulin resistance induced by uncontrolled diabetes. *Diabetes.* 2010;59(7):1626–1634. doi: 10.2337/db09-1918.
38. Zhao S, Li N, Zhu Y, et al. Partial leptin deficiency confers resistance to diet-induced obesity in mice. *Mol Metab.* 2020 Jul;37:100995. doi: 10.1016/j.molmet.2020.100995.
39. Umamo GR, Cirillo G, Sanchez G, et al. The *lncOb rs10487505* polymorphism impairs insulin sensitivity and glucose tolerance in children and adolescents with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Sep;31(9):2359–2364. doi: 10.1002/oby.23835.
40. Manco M, Crudele A, Mosca A, et al. *lncOb rs10487505* variant is associated with leptin levels in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res.* 2022 Dec;92(6):1737–1743. doi: 10.1038/s41390-022-02032-9.
41. 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.
42. Sheng L, Ye L, Zhang D, et al. New insights into the long non-coding RNA *SRA*: physiological functions and mechanisms of action. *Front Med (Lausanne).* 2018 Sep 6;5:244. doi: 10.3389/fmed.2018.00244.
43. Liu S, Sheng L, Miao H, et al. *SRA* gene knockout protects against diet-induced obesity and improves glucose tolerance. *J Biol Chem.* 2014 May 9;289(19):13000–13009. doi: 10.1074/jbc.M114.564658.
44. Chen G, Yu D, Nian X, et al. *lncRNA SRA* promotes hepatic steatosis through repressing the expression of adipose triglyceride lipase (*ATGL*). *Sci Rep.* 2016 Oct 19;6:35531. doi: 10.1038/srep35531.
45. Kochumon S, Arefanian H, Sindhu S, et al. Expression of steroid receptor RNA activator 1 (*SRA1*) in the adipose tissue is associated with TLRs and IRFs in diabetes. *Cells.* 2022 Dec 11;11(24):4007. doi: 10.3390/cells11244007.
46. Yang W, Li D, Wang G, et al. Expression and imprinting of *DIO3* and *DIO3OS* genes in Holstein cattle. *J Genet.* 2017 Jun;96(2):333–339. doi: 10.1007/s12041-017-0780-0.
47. Chen YT, Yang QY, Hu Y, et al. Imprinted *lncRNA Dio3os* preprograms intergenerational brown fat development and obesity resistance. *Nat Commun.* 2021 Nov 25;12(1):6845. doi: 10.1038/s41467-021-27171-1.
48. Wang CY, Yu TY, Shih SR, et al. Low total and free triiodothyronine levels are associated with insulin resistance in non-diabetic individuals. *Sci Rep.* 2018 Jul 16;8(1):10685. doi: 10.1038/s41598-018-29087-1.
49. Spira D, Buchmann N, Dörr M, et al. Association of thyroid function with insulin resistance: data from two population-based studies. *Eur Thyroid J.* 2022 Feb 28;11(2):e210063. doi: 10.1530/ETJ-21-0063.
50. Russo SC, Salas-Lucia F, Bianco AC. Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action. *Endocrinology.* 2021 Aug 1;162(8):bqab059. doi: 10.1210/endo/bqab059.
51. Liu C, Yang Z, Wu J, et al. Long noncoding RNA *H19* interacts with polypyrimidine tract-binding protein 1 to reprogram hepatic lipid homeostasis. *Hepatology.* 2018 May;67(5):1768–1783. doi: 10.1002/hep.29654.
52. Huang Y, Zheng Y, Jin C, et al. Long non-coding RNA *H19* inhibits adipocyte differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through epigenetic modulation of histone deacetylases. *Sci Rep.* 2016 Jun 28;6:28897. doi: 10.1038/srep28897.
53. Greene NP, Brown JL, Rosa-Caldwell ME, et al. Skeletal muscle insulin resistance as a precursor to diabetes: beyond glucoregulation. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(2):113–128. doi: 10.2174/15733999813666161122123636.
54. Sylow L, Tokarz VL, Richter EA, et al. The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia. *Cell Metab.* 2021 Apr 6;33(4):758–780. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.020.
55. 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.
56. Liu Z, Zhang Z, Song G, et al. Resveratrol alleviates skeletal muscle insulin resistance by downregulating long noncoding RNA. *Int J Endocrinol.* 2022 Jan 19;2022:2539519. doi: 10.1155/2022/2539519.
57. Wang L, Zhou ZY, Zhang T, et al. *IRLnc*: a novel functional noncoding RNA contributes to intramuscular fat deposition. *BMC Genomics.* 2021 Feb 1;22(1):95. doi: 10.1186/s12864-020-07349-5.
58. Gao Y, Wu F, Zhou J, et al. The *H19/let-7* double-negative feedback loop contributes to glucose metabolism in muscle cells. *Nucleic Acids Res.* 2014 Dec 16;42(22):13799–13811. doi: 10.1093/nar/gku1160.
59. Borg ML, Massart J, De Castro Barbosa T, et al. Modified *UCN2* peptide treatment improves skeletal muscle mass and function in mouse models of obesity-induced insulin resistance. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Oct;12(5):1232–1248. doi: 10.1002/jcsm.12746.

60. Liu Q, Zhu X, Xu L, et al. 6-mercaptopurine augments glucose transport activity in skeletal muscle cells in part via a mechanism dependent upon orphan nuclear receptor NR4A3. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Nov 1;305(9):E1081-1092. doi: 10.1152/ajpendo.00169.2013.
61. Walton RG, Zhu X, Tian L, et al. AP2-NR4A3 transgenic mice display reduced serum epinephrine because of increased catecholamine catabolism in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016 Jul 1;311(1):E69-81. doi: 10.1152/ajpendo.00330.2015.
62. Fu Y, Luo L, Luo N, et al. NR4A orphan nuclear receptors modulate insulin action and the glucose transport system: potential role in insulin resistance. *J Biol Chem.* 2007 Oct 26;282(43):31525-31533. doi: 10.1074/jbc.M701132200.
63. Pearen MA, Goode JM, Fitzsimmons RL, et al. Transgenic muscle-specific Nor-1 expression regulates multiple pathways that affect adiposity, metabolism, and endurance. *Mol Endocrinol.* 2013 Nov;27(11):1897-1917. doi: 10.1210/me.2013-1205.
64. Martínez-González J, Cañes L, Alonso J, et al. NR4A3: A key nuclear receptor in vascular biology, cardiovascular remodeling, and beyond. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 21;22(21):11371. doi: 10.3390/ijms222111371.
65. Lee AD, Hansen PA, Schluter J, et al. Effects of epinephrine on insulin-stimulated glucose uptake and GLUT-4 phosphorylation in muscle. *Am J Physiol.* 1997 Sep;273(3 Pt 1):C1082-1087. doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.3.C1082.
66. Galic S, Sachithanandan N, Kay TW, et al. Suppressor of cytokine signalling (SOCS) proteins as guardians of inflammatory responses critical for regulating insulin sensitivity. *Biochem J.* 2014 Jul 15;461(2):177-188. doi: 10.1042/BJ20140143.
67. Du Z, Uversky VN. A comprehensive survey of the roles of highly disordered proteins in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 21;18(10):2010. doi: 10.3390/ijms18102010.
68. 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.
69. Geng T, Liu Y, Xu Y, et al. H19 lncRNA promotes skeletal muscle insulin sensitivity in part by targeting AMPK. *Diabetes.* 2018 Nov;67(11):2183-2198. doi: 10.2337/db18-0370.
70. Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Apr;24(4):255-272. doi: 10.1038/s41580-022-00547-x.
71. Besse-Patin A, Jeromson S, Levesque-Damphousse P, et al. PGC1A regulates the IRS1:IRS2 ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 Mar 5;116(10):4285-4290. doi: 10.1073/pnas.1815150116.
72. Dey BK, Pfeifer K, Dutta A. The H19 long noncoding RNA gives rise to microRNAs miR-675-3p and miR-675-5p to promote skeletal muscle differentiation and regeneration. *Genes Dev.* 2014 Mar 1;28(5):491-501. doi: 10.1101/gad.234419.113.
73. Lewis A, Lee JY, Donaldson AV, et al. Increased expression of H19/miR-675 is associated with a low fat-free mass index in patients with COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 Jun;7(3):330-44. doi: 10.1002/jcsm.12078.

Received 22.01.2025

Revised 21.03.2025

Accepted 28.03.2025 ■

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>
 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 work 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., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Епігенетичний вплив довгих некодуючих РНК на розвиток інсулінорезистентності при метаболічно асоційованій жировій хворобі печінки (частина 2)

Резюме. Розуміння механізмів дії довгих некодуючих РНК (long non-coding RNAs — lncR) та їхнього значення в розвитку інсулінорезистентності (ІР) у пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки дозволить модифікувати й підвищити ефективність методів діагностики і лікування метаболічних порушень. Жирова тканина є інсулінозалежною та відіграє істотну роль у метаболізмі глюкози. Збудження інсулінового рецептора (insulin receptor — INSR) адипоцитів білої жирової тканини активує транспортування глюкози, вільних жирних кислот (ВЖК), гліцерину в клітину, стимулює ліпогенез *de novo* й адипогенез, а також пригнічує активність механізмів ліполізу. Провідними тригерами, що викликають розвиток ІР адипоцитів, є ліпотоксичність і неспецифічне запалення жирової тканини. Зокрема, у жировій тканині хворих із метаболічно асоційованим стеатогепатитом спостерігається надекспресія мРНК TNF-α і IL-6. Медіатори запалення, як-от TNF-α та IL-1β, інгібують INSR, а TNF-α індукує фосфорилування серинового залишку молекули IRS-1, порушуючи передачу сигналу на фосфати-

дилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кіназу. Ожиріння, у свою чергу, активує мітохондріальну ВЖК-стимульовану аденіннуклеотидну транслоказу-2, що призводить до гіпоксії адипоцитів і стимулює індукований гіпоксією фактор 1α. Активізація останнього викликає пригнічення поглинання глюкози адипоцитами, посилює процес гліколізу за рахунок впливу на численні ферменти, що беруть участь у метаболізмі глюкози, також індукуючи дисфункцію і запалення жирової тканини. Автори наголошують, що інсулінорезистентна жирова тканина характеризується низьким рівнем інфлюксу глюкози в адипоцити, високим рівнем вивільнення ВЖК після інсулінової стимуляції, що загалом призводить до гіперглікемії та гіперліпідемії. У патогенезі ІР білої жирової тканини беруть участь наступні lncR: ADIPINT, ASMER, Blnc1, DIO3OS, GAS5, Gm15290, H19, LncOb, MEG3, SRA та інші. Довгі некодуючі РНК, що беруть участь у патогенезі ІР м'язової тканини: IRLnc, H19, NONMMUT044897.

Ключові слова: ожиріння; інсулінорезистентність; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; довгі некодуючі РНК

Hyponatremia due to adrenal insufficiency and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: clinical cases

Abstract. Hyponatremia is defined as a serum sodium concentration below 135 mEq/L. It is one of the most common electrolyte imbalances, potentially leading to significant morbidity and even mortality. Early recognition is crucial to prevent severe complications; however, clinical diagnosis is often challenging due to the nonspecific nature of symptoms. In most cases, hyponatremia results from water retention, which dilutes sodium concentration in the extracellular fluid and plasma. One key factor to consider in the diagnostic process is cortisol deficiency, which can contribute to the development of this condition. The primary causes of hyponatremia include adrenal insufficiency and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Adrenal insufficiency disrupts sodium homeostasis due to a deficiency in glucocorticoids and mineralocorticoids, leading to sodium loss and hypovolemia. The condition may develop due to autoimmune processes, infections, or as a consequence of adrenal surgery. Meanwhile, SIADH is characterized by excessive secretion of antidiuretic hormone, causing water retention and hypotonic hyponatremia. This syndrome can result from malignancies, central nervous system disorders, pulmonary diseases, or the use of certain medications. Hyponatremia presents with a broad spectrum of clinical manifestations, ranging from mild fatigue and nausea to severe neurological impairment, including seizures and coma. The severity of symptoms often correlates with both the degree and the rate of sodium decline. In this publication, we present two clinical cases of symptomatic hyponatremia: one caused by adrenal insufficiency and the other associated with SIADH. We analyze diagnostic approaches, including laboratory tests and imaging studies, as well as therapeutic strategies aimed at addressing the underlying causes. Treatment modalities range from fluid management and hormone replacement therapy to pharmacological interventions, depending on the etiology and severity of the condition. Recognizing the underlying cause of hyponatremia is essential for effective management and improving patient outcomes.

Keywords: clinical case; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; adrenal insufficiency; hyponatremia

Introduction

Hyponatremia is the most frequently observed electrolyte disorder in hospitalized patients [1]. It is defined as a serum sodium concentration below 135 mEq/L and is classified as mild (130–134 mEq/L), moderate (125–129 mEq/L), and severe (< 125 mEq/L). Severe cases are strongly associated with prolonged hospitalization, increased morbidity, and elevated mortality rates [2]. Studies have shown that even mild hyponatremia can increase mortality risk among hospitalized patients [3], while moderate to severe hyponatremia in patients with cancer significantly prolongs hospitalization and raises readmission rates [4].

The mechanisms leading to hyponatremia are multifactorial, often involving a complex interplay of hormonal dysregulation, renal sodium handling, and systemic diseases. Two primary contributors to hyponatremia are the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and adrenal insufficiency. SIADH results from excessive secretion of antidiuretic hormone (ADH), causing water retention and dilutional hyponatremia [5]. Conversely, adrenal insufficiency disrupts sodium homeostasis through cortisol and/or aldosterone deficiency, leading to sodium loss and hypovolemia.

Understanding these mechanisms is critical for accurate diagnosis and effective management of hyponatremia, given

its substantial impact on patient outcomes. Additionally, certain medications, including diuretics, antidepressants, and antiepileptics, are recognized as well-established causes of both asymptomatic and symptomatic hyponatremia [6]. Depending on the severity of sodium imbalance, hyponatremia may manifest with a spectrum of neurological, musculoskeletal, and gastrointestinal symptoms, potentially resulting in life-threatening complications.

Case 1

A 75-year-old male presented to the emergency department with complaints of profound generalized weakness, recurrent vomiting (up to 10 episodes per day), sudden-onset vertigo, and occipital headache. Additional symptoms included hyperosmia, dysgeusia, and persistent hiccups. His medical history was notable for type 2 diabetes mellitus in a compensated state and a prior left-sided nephroadrenalectomy four years ago due to renal cell carcinoma.

On physical examination, the patient's blood pressure was 100/60 mmHg in a sitting position, dropping to 80/40 mmHg upon standing, indicating orthostatic hypotension. His heart rate was 88 bpm, and oxygen saturation was 97 % on room air. A neurological examination revealed sensory polyneuropathy in the lower extremities and sensory ataxia. Laboratory findings were significant for hyponatremia, with a serum sodium level of 115 mmol/L, and hypokalemia, with a potassium level of 3.1 mmol/L. Blood glucose was 7.0 mmol/L. The estimated glomerular filtration rate (eGFR), calculated using the CKD-EPI Creatinine-Cystatin C formula, was 54 mL/min/1.73 m². Other routine laboratory parameters were within normal limits. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed no evidence of acute neurological pathology or metastatic disease. Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest, abdomen, and pelvis revealed no signs of metastatic lesions.

The patient was started on slow intravenous therapy with 3% hypertonic saline and potassium chloride to correct electrolyte disturbances. Despite treatment, sodium levels remained in the range of 124–130 mmol/L over the following days. Causes of hyponatremia, such as hypothyroidism and medication effects, were excluded.

Further endocrine evaluation revealed a morning serum cortisol level of 1.48 µg/dL (reference: 6.02–18.4 µg/dL), a 24-hour urinary cortisol of 21 µg/24 hours (reference: 58–403 µg/24 hours), and a plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level of 11.3 pmol/L (reference: 7.2–63.3 pmol/L). These findings confirmed the diagnosis of Addison's disease (primary adrenal insufficiency). The plasma levels of aldosterone, renin, and the aldosterone-renin ratio were within normal limits. The patient was initiated on hydrocortisone replacement therapy, which led to significant clinical and laboratory improvement. His generalized weakness, which had been his most debilitating symptom, markedly resolved. Sodium levels normalized upon follow-up, and no further episodes of hypotension were noted.

Discussion

This case highlights the importance of considering adrenal insufficiency in patients presenting with refractory hyponatremia, especially in the context of a history of adrenal

surgery. The patient's persistent hyponatremia, despite appropriate initial management, prompted further endocrine evaluation, leading to the diagnosis of Addison's disease.

Addison's disease is characterized by the destruction or dysfunction of the adrenal cortex, leading to deficiencies in glucocorticoids and mineralocorticoids. Hyponatremia in Addison's disease is primarily due to mineralocorticoid deficiency, resulting in renal sodium loss and volume depletion. Additionally, cortisol deficiency can lead to increased secretion of ADH, further contributing to hyponatremia.

The patient's history of left-sided nephroadrenalectomy for renal cell carcinoma likely contributed to the development of adrenal insufficiency. Although unilateral adrenalectomy typically spares adrenal function due to compensatory activity of the contralateral adrenal gland [7], factors such as subclinical adrenal dysfunction or additional stressors may precipitate insufficiency. The observed cortisol deficiency, alongside normal aldosterone and renin levels, suggests preserved compensatory mechanisms within the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Hypovolemia-triggered RAAS activation likely maintained aldosterone secretion, possibly supported by residual function in the contralateral adrenal gland. The presence of orthostatic hypotension, generalized weakness, and gastrointestinal symptoms in this patient is consistent with the clinical manifestations of Addison's disease. Hyperosmia associated with adrenal insufficiency has also been documented in the medical literature [8], which aligns with the observations in this patient. The normalization of sodium levels and resolution of symptoms following hydrocortisone replacement therapy further support the diagnosis.

Case 2

An 81-year-old female patient presented with complaints of abdominal pain, tremor, nausea, vomiting, severe headache, and general weakness. According to her medical history, she had repeatedly sought medical attention for similar complaints, and hyponatremia had been documented. Based on medical records, during previous hospitalizations, sodium level correction was performed, but the effect was short-term, requiring subsequent hospital admissions. The patient was briefly prescribed gabapentin (300 mg) for tremor management; however, its use was discontinued due to an increase in hyponatremia episodes. She had been diagnosed with rheumatoid arthritis for 10 years and had been receiving daily methylprednisolone therapy at a dose of 4 mg. Additionally, she had been on long-term antihypertensive therapy, including perindopril (10 mg), indapamide (2.5 mg), amlodipine (10 mg), bisoprolol (5 mg), and moxonidine (0.2 mg).

During the examination, her consciousness was intact, but communication with the patient was difficult due to severe general weakness and disorientation. Essential tremor was noted, and her systolic blood pressure was 170 mmHg. Blood electrolyte analysis: sodium level — 116 mmol/L, potassium level — 2.9 mmol/L, creatinine and TSH levels — within normal limits.

Brain MRI revealed signs of a previous stroke in the territory of the left posterior cerebral artery and the watershed zone of the middle and posterior cerebral arteries. Contrast-enhanced CT scans of the chest, abdomen, and pelvis did not reveal any signs of small-cell lung cancer or other

malignancies, nor did they identify any pathology that could explain the acute abdominal pain. Further esophagogastroduodenoscopy detected a Zenker's diverticulum, cardiac sphincter insufficiency, and a fundic gland polyp.

For the correction of electrolyte disorders, the patient underwent slow intravenous administration of 3% sodium chloride and potassium chloride. Positive clinical dynamics were observed, with a regression of general weakness; however, sodium levels remained low, and its correction had only a short-term effect.

Further endocrinological evaluation, conducted while the patient was taking 4 mg of methylprednisolone, revealed: normal ACTH levels, mildly reduced morning cortisol: 4.31 µg/dL (reference: 6.02–18.4 µg/dL), normal levels of urinary cortisol, metanephrines, aldosterone, active renin, and aldosterone-renin ratio, plasma copeptin levels within normal limits: 6.3 pmol/L (reference: 0.8–28.2 pmol/L), reduced serum osmolality: 271 mmol/kg (reference: 280–300 mmol/kg).

Based on the collected data and the exclusion of other possible causes of hyponatremia, the patient was diagnosed with SIADH. Fluid restriction was recommended, and vaptan therapy was prescribed; however, the patient was unable to initiate the treatment due to financial constraints.

Discussion

This case underscores the diagnostic challenges associated with persistent hyponatremia in elderly patients, particularly when standard corrective measures result in only temporary improvement. The patient's chronic hyponatremia, unresponsive to conventional therapy, ultimately led to the diagnosis of SIADH.

SIADH is characterized by excessive release of ADH, resulting in water retention, dilutional hyponatremia, and concentrated urine. Common etiologies include central nervous system disorders, malignancies, pulmonary diseases, and various medications. In this patient, a history of stroke may have contributed to the development of SIADH. According to the literature, hyponatremia occurs in 35 % of stroke patients, with SIADH accounting for 67 % of these cases [9]. Distinguishing SIADH from other causes of hyponatremia, particularly cerebral salt-wasting syndrome (CSWS), is crucial since their management strategies differ significantly. While both conditions present with hyponatremia and may follow neurological events, SIADH is typically associated with euolemia or slight hypervolemia, whereas CSWS presents with hypovolemia due to renal sodium wasting.

The patient's slightly reduced serum cortisol level, despite normal ACTH, raised the consideration of secondary adrenal insufficiency. However, the absence of additional clinical manifestations, along with normal aldosterone and renin levels, made this diagnosis less likely. Additionally, prolonged use of low-dose methylprednisolone could suppress endogenous cortisol production, potentially confounding the interpretation of adrenal function tests.

The management of SIADH primarily involves addressing the underlying cause while simultaneously correcting hyponatremia. First-line treatment includes fluid restriction to reduce water intake and increase serum sodium levels [10]. In cases where fluid restriction is insufficient or impractical,

pharmacological agents such as vasopressin receptor antagonists (vaptans) may be employed. However, the high cost of these medications may limit their accessibility, as was observed in this case.

Conclusions

The first case underscores the need for a high index of suspicion for adrenal insufficiency in patients with unexplained hyponatremia, particularly in those with a history of adrenal surgery or malignancy. Timely recognition and appropriate management are crucial to preventing potential complications associated with this condition.

The second case highlights the importance of considering SIADH in the differential diagnosis of hyponatremia, particularly in patients with a history of neurological disorders. It also emphasizes the necessity of a comprehensive evaluation to exclude other potential causes and to tailor management strategies appropriately, taking into account the patient's clinical status and available resources.

References

1. Mönig H, Arlt A. Hyponatremia: Differential Diagnosis and Treatment. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(16):1231–1247. doi: 10.1055/s-0043-108953 (in German).
2. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia — a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Aug;65(2):246–249. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02583.x.
3. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):857–865. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.027.
4. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2012 Feb;59(2):222–228. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.08.029.
5. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007 May 17;356(20):2064–2072. doi: 10.1056/NEJMc066837.
6. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008 Jul;52(1):144–153. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004.
7. Yoshiji S, Shibue K, Fujii T, Usui T, Hirota K, et al. Chronic primary adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9091. doi: 10.1097/MD.0000000000009091.
8. Shimazaki S, Hashimoto E, Kuno H, Maeno T, Matsumoto N, Suzuki M, Maeno T. Hyperosmia and hypergeusia as potential clues in diagnosing adrenal insufficiency: A case report. *Cureus.* 2024 Apr 25;16(4):e59038. doi: 10.7759/cureus.59038.
9. Saleem S, Yousuf I, Gul A, Gupta S, Verma S. Hyponatremia in stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014 Jan;17(1):55–57. doi: 10.4103/0972-2327.128554.
10. Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, Russell N. Syndrome of inappropriate antidiuresis: From pathophysiology to management. *Endocr Rev.* 2023 Sep 15;44(5):819–861. doi: 10.1210/endrev/bnad010.

Received 25.01.2025

Revised 21.03.2025

Accepted 27.03.2025 ■

Information about authors

Svitlana Bolgarska, PhD in Medicine, Head of the Department of General Medicine, Dobrobut Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: svetlana.bolgarsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3089-4848>
Nataliia Liutianska, Internal Medicine, Dobrobut Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: dobrobutacademy@med.dobrobut.com; <https://orcid.org/0000-0001-5814-5147>
Marta Protsenko, Internal Medicine, Dobrobut Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: dobrobutacademy@med.dobrobut.com; <https://orcid.org/0009-0005-5314-5742>
Yuliya Lishchyshyna, MD, Endocrinologist, Internal Medicine, Dobrobut Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: dobrobutacademy@med.dobrobut.com; <https://orcid.org/0009-0009-8194-3409>

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.

Болгарська С.В., Лютянська Н., Проценко М., Ліщишина Ю.
Академія «Добробут», м. Київ, Україна

**Гіпонатріємія внаслідок надниркової недостатності
та синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону:
клінічні випадки**

Резюме. Гіпонатріємія визначається як концентрація натрію в сироватці крові нижче за 135 мЕкв/л. Це одне з найпоширеніших порушень електролітного балансу, що може призводити до значної захворюваності та навіть смертності. Раннє виявлення є критично важливим для запобігання серйозним ускладненням, проте клінічна діагностика часто утруднена через неспецифічний характер симптомів. У більшості випадків гіпонатріємія розвивається внаслідок затримки води в організмі, що спричиняє розведення концентрації натрію в позаклітинній рідині та плазмі. Одним із ключових факторів, який слід враховувати під час діагностики, є дефіцит кортизолу, що може призводити до розвитку цього стану. Основними причинами гіпонатріємії є надниркова недостатність та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH). Надниркова недостатність порушує натрієвий гомеостаз через дефіцит глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів, що спричиняє втрату натрію та розвиток гіповолемії. Це порушення може виникати внаслідок автоімунних процесів, інфекцій або як результат операцій на наднирниках. Водночас SIADH характеризується надмірною секрецією антидіуретичного гормону, що викликає затримку води й гіпотонічну гіпонатріємію. Цей

синдром може бути спричинений злоякісними новоутвореннями, захворюваннями центральної нервової системи, легневими патологіями або вживанням певних лікарських препаратів. Гіпонатріємія має широкий спектр клінічних проявів, від легкої втомлюваності й нудоти до тяжких неврологічних порушень, включаючи судому та кому. Вираженість симптомів часто корелює як із рівнем, так і зі швидкістю зниження концентрації натрію. У цій публікації наведено два клінічні випадки симптоматичної гіпонатріємії: один спричинений наднирковою недостатністю, інший пов'язаний із SIADH. Проаналізовано діагностичні підходи, включаючи лабораторні дослідження й методи візуалізації, а також терапевтичні стратегії, спрямовані на усунення основних причин захворювання. Тактика лікування варіює від корекції водного балансу і замісної гормональної терапії до фармакологічного втручання залежно від етіології та тяжкості стану. Визначення основної причини гіпонатріємії є важливим для ефективного лікування й поліпшення результатів у пацієнтів.

Ключові слова: клінічний випадок; синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону; надниркова недостатність; гіпонатріємія

Сафонов О.В.¹, Маркевич Ю.О.², Урбанович А.М.¹, Маркевич М.-Ю.Ю.¹, Сафонов А.С.³
¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

³ Triemli City Hospital Zurich (Stadtsptal Triemli Zürich), м. Цюрих, Швейцарія

Рецидив синдрому Сіппла

Резюме. Актуальність. Множинна ендокринна неоплазія (МЕН) 2А є рідкісним автосомно-домінантним генетичним синдромом, який часто неправильно діагностується або ігнорується клінічно, що призводить до затримки лікування пацієнтів. Це переважно спадкове захворювання з поширеністю 1 на 40 000 осіб. У половині випадків синдром МЕН виникає спорадично й обумовлений новою мутацією у статевих або соматичних клітинах. **Мета:** удосконалення діагностики та диференційної діагностики захворювань, які перебігають з артеріальною гіпертензією, своєчасної постановки діагнозу та належного лікування пацієнтів. **Матеріали та методи.** Описано випадок діагностики, лікування та післяопераційного спостереження хворого з рецидивом синдрому Сіппла. **Результати.** Пацієнт 44 років, основною скаргою якого було відновлення гіпертонічних кризів через 9 років після діагностики та лікування синдрому МЕН типу 2А. Особливістю цього клінічного випадку було проведення диференційної діагностики захворювань, які перебігають з артеріальною гіпертензією, для постановки правильного діагнозу. **Висновки.** Пацієнти з синдромом МЕН після хірургічного лікування потребують ретельного спостереження протягом усього життя для вчасної діагностики та лікування рецидиву захворювання. Також важливим аспектом є генетичне обстеження членів родини на наявність RET proto-oncogene mutations з метою вчасної діагностики та профілактики розвитку синдрому МЕН.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; синдром множинних ендокринних неоплазій; наднирникові залози; щитоподібна залоза; феохромоцитома; медулярний рак щитоподібної залози; діагностика

Вступ

Множинна ендокринна неоплазія (МЕН) 2А є рідкісним автосомно-домінантним генетичним синдромом, який часто неправильно діагностується або ігнорується клінічно, що призводить до затримки лікування пацієнтів [1]. Це переважно спадкове захворювання із поширеністю 1 випадок на 40 000 осіб [2]. У половині випадків синдром МЕН виникає спорадично й обумовлений новою мутацією у статевих або соматичних клітинах.

Синдром МЕН класифікують за основними клінічними проявами, обумовленими порушеннями секреції гормонів залежно від локалізації гіперплазії або пухлини ендокринних залоз:

— синдром МЕН 1-го типу — синдром Вермера: у патологічний процес залучаються прищитоподібні залози (ПЩЗ), аденогіпофіз, підшлункова залоза;

— синдром МЕН типу 2А — синдром Сіппла: залучені щитоподібна залоза (ЩЗ), наднирникові залози (НЗ), інколи ПЩЗ;

— синдром МЕН типу 2В — синдром Горліна: залучені ЩЗ, ПЩЗ, НЗ та слизові оболонки.

У світі зареєстровано понад 1000 випадків МЕН 2А, як спорадичних, так і сімейних, з них менш ніж 200 випадків зафіксовані у Китаї, включно з понад 80 спорадичними і 90 сімейними випадками [3].

Існує чотири варіанти МЕН 2А: класичний МЕН 2А, МЕН 2А з амілоїдозом шкірного лишая, МЕН 2А з хворобою Гіршпрунга та МЕН 2А з FMTC [4].

Класичний МЕН 2А є найпоширенішим типом, який проявляється в основному як медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ), феохромоцитома та гіперпаратиреоз [5]. Майже у 100 % пацієнтів є мультифокальний і двобічний МРЩЗ, який зазвичай є пер-

шим розладом і виникає до 30 років [6]. МРЩЗ характеризується поступовим ростом, але визначає високий рівень захворюваності та смертності при МЕН 2, при якому навіть мікрокарциноми можуть метастазувати у лімфатичні вузли та віддалені органи. Найчастіше діагноз МРЩЗ встановлюють під час обстеження з приводу вузлового зоба, коли при ультразвуковому дослідженні ЩЗ виявляють гіпоехогенний вузол. Лише 15 % випадків МЕН 2А є симптоматичними на момент встановлення діагнозу, а решта 85 % виявляються за допомогою скринінгу [7]. Специфічним імуногістохімічним маркером МРЩЗ є визначення кальцитоніну (як у нашому випадку) та карциномембріонального антигену.

Первинний гіперпаратиреоз може не бути поширеним за МЕН 2А і потенційно з'являтися лише у 3–11 % випадків [8].

Пацієнти з МЕН типу 2А, що мають патологічний варіант гена RET, характеризуються МРЩЗ, феохромоцитомою та гіперпаратиреозом. Хоча феохромоцитому сьогодні визначають як злоякісну пухлину, відомо, що феохромоцитома, асоційована з МЕН 2А, має невеликий ризик метастазування. Усі феохромоцитомы/парагангліомы (PPGL) мають потенціал для метастазування в нехромафінні тканини, тому в класифікації ендокринних пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я 2017 року було скасовано префікс «доброякісний». Потенціал злоякісних новоутворень рідше зустрічається у випадках МЕН 2А [9, 10].

Рецидив феохромоцитомы після адреналектомії, як не дивно, не рідкість і трапляється приблизно у 20 % випадків [11]. Дослідження 89 пацієнтів, які перенесли кортикозберігаючу адреналектомію, виявило прогресування у 60 пацієнтів (67 %) незалежно від кортикостероїдів і відсутності рецидивів захворювань протягом двох років [12]. Відповідно, пацієнти з двобічною феохромоцитомою зазнають односторонню кортикозберігаючу операцію з повним видаленням контралатеральної залози. Теоретично це вдвічі знижує ризик рецидиву феохромоцитомы завдяки збереженню кори НЗ лише з одного боку порівняно з обома сторонами. Наш випадок продемонстрував важливість генетичного тестування для ефективної допомоги у діагностиці МЕН 2А та переваги кортикозберігаючих операцій у лікуванні феохромоцитомы. Смертність при МЕН 2А в основному пов'язана з МРЩЗ, 10-річна загальна виживаність для пацієнтів з МТС оцінюється у 64 % [13].

Рекомендації Американської, Британської та Європейської тиреоїдних асоціацій схвалюють RET-аналіз для всіх пацієнтів із підтвердженням МРЩЗ. Понад 50 % пацієнтів із МРЩЗ з ураженням лімфатичних вузлів зазнають рецидиву захворювання, що призводить до смерті, це є основною причиною смертності пацієнтів з МЕН 2А [14]. Наразі протоонкоген RET є єдиним геном, залученим до патогенезу МЕН 2А. Завдяки чіткій кореляції між генотипом і фенотипом протоонкоген RET слугує важливим діагностичним інструментом для МЕН 2А. Ведення пацієнтів за допомогою RET протоонкогенного тестування та гене-

тичного консультування може не тільки оптимізувати прогноз, пов'язаний з генотипом, але й поліпшити якість життя членів родини пацієнта [15].

Біохімічна діагностика феохромоцитомы базується на вільних метоксиаминах у плазмі крові або фракціонованих метанефринах у сечі. Фізіологічно рівні норметанефрину вищі, ніж рівні метанефрину. У пацієнтів із МЕН 2 з феохромоцитомы спостерігається змішана екскреція метанефрину та норметанефрину з більшою екскрецією метанефрину [16]. Крім того, Amar et al. [17] повідомили, що підвищення рівня метанефрину в сечі понад межу норми є найбільш раннім маркером рецидиву феохромоцитомы. На думку цих авторів, усі рецидиви можна виявити до появи перших симптомів на основі підвищення рівня метанефрину.

Пацієнтам із синдромом МЕН 2А рекомендується профілактична тиреоїдектомія через те, що носії мають 100% ризик розвитку МРЩЗ упродовж життя [18].

Клінічний випадок

На кафедру ендокринології Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького звернувся пацієнт Б., 44 роки, зі скаргами на періодичні гіпертензивні кризи, які відновилися приблизно рік тому та турбували 1 раз на 1–2 місяці. Гіпертензивні кризи були нетяжкі, проходили самостійно, традиційні гіпотензивні лікарські засоби практично не давали ефекту. Протягом останніх кількох місяців кризи почастишали та почали турбувати пацієнта 1–2 рази на тиждень.

З анамнезу відомо, що 2013 року пацієнт вже звертався зі скаргами на гіпертензивні кризи, які не лікувалися стандартною гіпотензивною терапією, після обстеження були виявлені об'ємні утворення щитоподібної та наднирникової залоз, проведена тиреоїдектомія та лівобічна адреналектомія, після гістологічного обстеження операційного матеріалу був поставлений остаточний діагноз: *синдром МЕН 2А (медулярний рак ЩЗ ($T_{1a}N_0M_0$), злоякісна феохромоцитома лівої НЗ ($T_2N_0M_0$); симптоматична артеріальна гіпертензія)*. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, пацієнт був виписаний у задовільному стані, зникли скарги, які його турбували (підвищення АТ, біль в епігастральній ділянці), йому була призначена замісна терапія препаратами гормонів ЩЗ. Протягом всього часу пацієнт перебував на диспансерному спостереженні на клінічній базі кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького «Центр ендокринного здоров'я», регулярно проводився контроль рівня тиреотропного гормону, кальцитоніну, кортизолу; ультразвуковий контроль ділянок ЩЗ та НЗ. Пацієнт отримував постійну замісну терапію (левотироксин 150 мкг). Також після оперативного втручання було проведено обстеження членів родини на предмет МРЩЗ.

При об'єктивному обстеженні виявлено: ріст — 183 см, вага — 76 кг, індекс маси тіла — 22,8 кг/м²; АТ — 125/80 мм рт.ст., пульс — 78 ударів за хвилину; шкіра чиста, помірно волога; патологічних відхилень зі сторони органів грудної клітки не виявлено; ЩЗ не

пальпується, клінічно — еутиреоз; язик чистий, вологий, живіт м'який, неболючий; симптоми Ортнера та Пастернацького від'ємні з обох сторін.

При ультразвуковому дослідженні виявлено (19.06.2024): ЩЗ — стан після тиреоїдектомії та лімфаденектомії ший, залишкової паренхіми не виявлено; органів черевної порожнини — у проекції правої НЗ візуалізується ізоехогенне утворення 53 × 35 мм, солідної структури, у середині структури візуалізується вогнище кістозної дегенерації 4 мм.

За даними лабораторного обстеження (12.07.2024) змін у загальному аналізі крові, загальному аналізі сечі, коагулограмі, показниках сечовини, креатиніну, глюкози, електролітів у крові не виявлено, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) нормальна. Глікований гемоглобін 6,8 %.

Особливе значення для проведення диференційної діагностики мали такі показники крові: тиреотропний гормон — 0,3 мкМО/мл (референсні значення 0,27–4,2), кальцитонін — 9,33 пг/мл (N до 18,2), кальцій іонізований — 0,74 ммоль/л (N 1,05–1,37), калій — 4,8 ммоль/л (N 3,5–5,5), ренін активний — 24,37 нг/л (N 5,0–33,0); у сечі: адреналін — 434 нмоль/24 г (до 110), норадреналін — 1510 нмоль/24 г (до 535), загальні метанефрини — 2469,4 мкг/24 г (N 25–312).

З метою уточнення діагнозу була проведена комп'ютерна томографія черевної порожнини з контрастним підсиленням (23.07.2024): права НЗ У-подібної форми, на основі з переходом на ніжку прослідковується аденома розміром 51 × 44 мм з чіткими рівномірними контурами, щільністю нативно 20 од.Х/арт. фаза — 60 од.Х/вен. фаза — 70 од.Х; враховуючи характеристику накопичення контрастної речовини в різні фази контрастування: absolute washout — 60 % (adrenal adenoma)/relative washout — 42,9 % (more 40% — adrenal adenoma). Ознак зв'язок з навколишніми структурами не візуалізується. Ліва НЗ не візуалізується.

Пацієнту був встановлений діагноз: *синдром МЕН типу 2А (феохромоцитома правої наднирникової залози, злослісна феохромоцитома лівої наднирникової залози (лівобічна адреналектомія (2013) ($T_2N_0M_0$); післяопераційний гіпотиреоз після тиреоїд- та лімфаденектомії (2013) з приводу МРЩЗ ($T_{1a}N_0M_0$), стан медикаментозної компенсації; симптоматична артеріальна гіпертензія, кризова форма. Цукровий діабет, вторинний, оптимальний глікемічний контроль.*

Для подальшого лікування пацієнт був скерований у хірургічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні, де проведено оперативне лікування: лапароскопічна правобічна кортикозберігаюча адреналектомія (05.09.2024).

У післяопераційному періоді одразу була призначена замісна терапія: перша-друга доба — гідрокортизон 50 мг кожні 4 год внутрішньовенно, третя — 50 мг кожні 5 год, четверта — 50 мг кожні 6 год, п'ята — 50 мг кожні 8 год, шоста — 50 мг кожні 12 год, сьома — 50 мг 1 раз на день зранку; надалі внутрішньовенне введення відмінили, з четвертої доби після оперативного втручання (після відновлення функції шлунково-кишко-

вого тракту) гідрокортизон 10 мг тричі на день перорально та флудрокортизон 100 мг 1 раз на день зранку пожиттєво.

За даними гістологічного обстеження виявлено: феохромоцитома, диференційна форма.

На основі даних гістологічного висновку був уточнений клінічний діагноз: *синдром МЕН типу 2А (феохромоцитома правої наднирникової залози (правобічна адреналектомія (2024) ($T_1N_0M_0$); злослісна феохромоцитома лівої наднирникової залози (лівобічна адреналектомія (2013) ($T_2N_0M_0$); післяопераційний гіпотиреоз після тиреоїд- та лімфаденектомії (2013) з приводу МРЩЗ ($T_{1a}N_0M_0$), середня тяжкість, ст. медикаментозної компенсації; симптоматична артеріальна гіпертензія, кризова форма; хронічна недостатність наднирникових залоз (двостороння адреналектомія), ст. медикаментозної компенсації. Цукровий діабет, вторинний, оптимальний глікемічний контроль.*

З огляду на наявність у хворого поєднання МРЩЗ, феохромоцитом, пацієнту проведено генетичне дослідження на RET proto-oncogene mutations: ген RET, гетерозиготна мутація с.1900T>C(p.Cys634Arg), транскрипт NM_020975.6, патогенний варіант.

При опитуванні пацієнта з'ясовано, що у батьків та їх родичів з обох сторін немає захворювань щитоподібної, наднирникових залоз, онкозахворювань не було. Зважаючи на поважний вік батьків, виконання генетичного дослідження у членів родини пацієнта не було можливим. З огляду на відсутність скарг та клінічних проявів у батьків пацієнта можна вважати, що виявлена мутація є *de novo*, що не суперечить даним літератури.

Зважаючи на отриманий позитивний результат обстеження на RET proto-oncogene mutations, пацієнту рекомендовано проведення консультації з вирішенням питання про об'єм обстеження доньки та необхідність проведення профілактичної тиреоїдектомії.

Висновки

Аналізуючи описаний клінічний випадок, слід наголосити, що пацієнти з синдромом МЕН після хірургічного лікування потребують ретельного спостереження протягом всього життя для вчасної діагностики та лікування рецидиву захворювання. Вдосконалення інноваційних оперативних методик сприяє поліпшенню догляду за пацієнтами з МЕН 2А з феохромоцитомою у тривалому післяопераційному періоді. Також важливим аспектом є генетичне обстеження членів родини на наявність RET proto-oncogene mutations з метою вчасної діагностики та профілактики розвитку синдрому МЕН.

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

Внесок авторів. Сафонова О.В. — ідея статті, ведення пацієнта, аналіз отриманих даних, написання тексту; Маркевич Ю.О. — хірургічне лікування пацієнта, переклад, написання тексту; Урбанович А.М. — загальне керівництво, написання тексту; Марке-

вич М.-Ю.Ю. — огляд сучасної літератури, написання тексту; Сафонов А.С. — збирання й обробка даних, написання тексту.

Список літератури

- Li Y, Tan YQ, Tang ZX, Liao QH, Guo ZQ, Lai KB, Wang R, Chen YH. Multiple endocrine neoplasia 2A with RET mutation p.Cys611Tyr: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 4;100(22):e26230. doi: 10.1097/MD.00000000000026230. PMID: 34087905; PMCID: PMC8183697.
- Tingi E, Kyriacou A, Verghese L. Recurrence of pheochromocytoma in pregnancy in a patient with multiple endocrine neoplasia 2A: a case report and review of literature. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Nov;32(11):875-880. doi: 10.1080/09513590.2016.1236242. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27808580.
- Lu F, Chen X, Bai Y, Feng Y, Wu J. A large Chinese pedigree of multiple endocrine neoplasia type 2A with a novel C634Y/D707E germline mutation in RET exon 11. *Oncol Lett*. 2017;14:3552-3558. doi: 10.3892/ol.2017.6583.
- Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and prevalence of multiple endocrine neoplasia 2A in Denmark 1901-2014: a nationwide study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1479-1487. doi: 10.2147/CLEP.S174606.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- Elisei R, Romei C. Looking for RET alterations in thyroid cancer: clinical relevance, methodology and timing. *Endocrine*. 2023;81:206-215. doi: 10.1007/s12020-023-03368-w.
- Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U, et al. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study. *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):368-377. doi: 10.1089/thy.2018.0564. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30618340; PMCID: PMC6437622.
- Machens A, Elwerr M, Lorenz K, Weber F, Dralle H. 100-Year evolution of precision medicine and surgery for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocrine*. 2020;68:368-376. doi: 10.1007/s12020-020-02232-5.
- Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, Calmettes C, Feingold N, Heshmati HM, Cohen R, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A: survey of 100 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 May;38(5):531-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb00350.x. PMID: 8101147. 10.
- Nishimoto K, Santo NL, Yonamine M, Takekoshi K, Kaneko G, Shirotake S, Fukushima H, et al. *IJU Case Rep*. 2022 Sep 6;5(6):459-463. doi: 10.1002/iju5.12514. eCollection 2022 Nov. PMID: 36341186.
- Scholten A, Valk GD, Ulfman D, Borel Rinkes IH, Vriens MR. Unilateral subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 patients: a feasible surgical strategy. *Ann Surg*. 2011 Dec;254(6):1022-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318237480c. PMID: 22107743.
- Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Schmid KW, Neumann HP, Walz MK. Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Feb;397(2):233-8. doi: 10.1007/s00423-011-0851-2. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21935702.
- Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, Rasmussen ÅK, Hoejberg L, Bastholt L, Godballe C, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:163-179. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force; Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moyley JF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009 Jun;19(6):565-612. doi: 10.1089/thy.2008.0403. Erratum in: *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1295. PMID: 19469690.
- Zhang HF, Huang SL, Wang WL, Zhou YQ, Jiang J, Dai ZJ. C634Y mutation in RET-induced multiple endocrine neoplasia type 2A: A case report. *World J Clin Cases*. 2024 May 26;12(15):2627-2635. doi: 10.12998/wjcc.v12.i15.2627. PMID: 38817239; PMCID: PMC11135442.
- Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, Bornstein SR, Tiebel O, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011 Mar;57(3):411-20. doi: 10.1373/clinchem.2010.153320. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21262951; PMCID: PMC3164998.
- Amar L, Peyrard S, Rossignol P, Zinzindohoue F, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF. Changes in urinary total metanephrine excretion in recurrent and malignant pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:383-91. doi: 10.1196/annals.1353.042. PMID: 17102107.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335. PMID: 25810047; PMCID: PMC4490627.

Отримано/Received 30.01.2025

Рецензовано/Revised 24.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2025 ■

Information about authors

Oksana Safonova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: safonova.oks@gmail.com; phone: +380 (50) 370-61-00; <https://orcid.org/0000-0002-2091-768X>

Yuriy Markevych, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: support@lokl.lviv.ua; <https://orcid.org/0009-0005-3945-9008>

Alina Urbanovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +380 (322) 76-46-73; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Martyn-Yurii Markevych, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: office@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0009-0003-1527-2762>

Anatoliy Safonov, MD, Triemli City Hospital Zurich (Stadspital Triemli Zürich), Zurich, Switzerland; e-mail: safonova.oks@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7407-4980>

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. O.V. Safonova — author of the article idea, patient management, analysis of the obtained data, writing the text. Yu.O. Markevych — surgical treatment of a patient, translation, text writing. A.M. Urbanovych — general guidance, text writing. M.-Yu.Yu. Markevych — review of modern literature, writing a text. A.S. Safonov — data collection and processing, text writing.

O.V. Safonova¹, Yu.O. Markevych², A.M. Urbanovych¹, M.-Yu.Yu. Markevych¹, A.S. Safonov³

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

³ Triemli City Hospital Zurich (Stadtspital Triemli Zürich), Zürich, Switzerland

Recurrence of Sipple syndrome

Abstract. Background. Multiple endocrine neoplasia (MEN) 2A is a rare autosomal dominant genetic syndrome that is often misdiagnosed or clinically ignored, resulting in delayed treatment of patients. It is predominantly a hereditary disease with a prevalence of 1 per 40,000 people. In half of the cases, MEN syndrome occurs sporadically and is caused by a new mutation in germ or somatic cells. Aim: to improve diagnosis and differential diagnosis of diseases that occur with hypertension, timely diagnosis and appropriate treatment of patients. **Materials and methods.** We presented a case of diagnosis, treatment and postoperative observation of a patient with recurrence of Sipple syndrome. **Results.** A 44-year-old man had main complaint of recurrences of hypertensive crises 9 years

after diagnosis and treatment for MEN 2A syndrome. A feature of this clinical case was the differential diagnosis of diseases that occur with hypertension to make the correct diagnosis. **Conclusions.** Patients with MEN syndrome after surgical treatment require careful monitoring throughout life for timely diagnosis and treatment of disease recurrence. Also, an important aspect is genetic examination of family members for the presence of RET proto-oncogene mutations for the purpose of timely diagnosis and prevention of the development of MEN syndrome.

Keywords: hypertension; multiple endocrine neoplasia; adrenal glands; thyroid gland; pheochromocytoma; medullary thyroid cancer; diagnosis

Для нотаток



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



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.** Доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції 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 еутиреїдного функціонального стану - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 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 добову 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 Вег 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 2 лютого 2038 року. Доступний за посиланням: <https://patents.google.com/patent/EP3576795A1/en>. 6. Додаток 24 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до 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' (SANTÉ-2017-11668). Доступний за посиланням: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-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.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI