

150
номер

Том 21,
№ 6,
2025



www.mif-ua.com

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®

ДОСЯГНИ **ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ** ВІТАМІНУ D

ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20000 MO

Certificate of Free Sale Dekristol® D₃ - 1000 MO, 18 серпня 2017 р., 2000 MO - 14 серпня 2017 р., 4000 MO - 4 серпня 2017 р., 5600 MO - 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® краплі. Будь ласка, зверніть увагу! Будь детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, який можна знайти за посиланням: www.dekristol.com.ua.
Декрістол® D₃ 2000 MO. Краплі. 30 таблеток. 30 таблеток. 30 таблеток.
Декрістол® D₃ 4000 MO. Краплі. 30 таблеток. 30 таблеток. 30 таблеток.
Декрістол® D₃ 5600 MO. Краплі. 30 таблеток. 30 таблеток. 30 таблеток.
Декрістол® D₃ 500 MO. Краплі. 50 таблеток. 50 таблеток. 50 таблеток.
Декрістол® D₃ 1000 MO. Краплі. 50 таблеток. 50 таблеток. 50 таблеток.
Декрістол® D₃ 20000 MO. Краплі. 20 крапель. 20 крапель. 20 крапель.
Декрістол® D₃ 10 ml. Краплі. 10 мл. 10 мл. 10 мл.



Виробник: mibo GmbH Arzneimittel, Невенхаузен
Представник в Україні: ТОВ «Міф Україна»
01021, м. Київ, Кошівський район, 13, 3-й поверх (044) 254-99-36
www.dekristol.com.ua

*Згідно з даними системи «PharmPrice» Рівняння між Dekristol® та іншими препаратами, що містять вітамін D₃, є порівнянними.
**Згідно з даними системи «PharmPrice» Рівняння між Dekristol® та іншими препаратами, що містять вітамін D₃, є порівнянними.
***Згідно з даними системи «PharmPrice» Рівняння між Dekristol® та іншими препаратами, що містять вітамін D₃, є порівнянними.

Гарантия застосування спеціалізовані та повні знання Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.
Для отримання спеціалізованих знань, призначення для медичного персоналу, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



*“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, № 6, 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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 21, № 6, 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 25.09.2025 р., протокол № 2

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 12,09

Тираж 3000 прим. Зам. 2025-iej-150.

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, № 6, 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" (25.09.2025, Protocol № 2)*

*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 12,09

Circulation 3000. Order 2025-iej-150.

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>Ризничук М.О., Большова О.В., Кваченюк Д.А., Пахомова В.Г., Спринчук Н.А.</i> Генетичні аспекти дефіциту гормону росту у дітей: роль поліморфізмів VDR	8	<i>M.O. Ryznychuk, O.V. Bolshova, D.A. Kvacheniuk, V.H. Pakhomova, N.A. Sprynchuk</i> Genetic aspects of growth hormone deficiency in children: the role of VDR polymorphisms	8
<i>Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam, Raffat Hilal Abboodi, Hayder Nadhim Mohsin Al-Khayyat</i> Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники глікемії та інсулінорезистентність в іракських пацієнтів без цукрового діабету: перехресне дослідження	16	<i>Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam, Raffat Hilal Abboodi, Hayder Nadhim Mohsin Al-Khayyat</i> Impact of subclinical hypothyroidism on glycemic markers and insulin resistance in nondiabetic Iraqi patients: a cross-sectional study	16
<i>Малишевський І.О., Мишковський Ю.М., Сидорчук О.І., Русак О.Б., Хомко О.Й., Кифяк П.В.</i> Зв’язок рівня глюкози крові, інсуліну та інсулінорезистентності з надмірною масою тіла в пацієнтів із злоякісними новоутвореннями черевної порожнини	21	<i>I.O. Malyshevskiy, Yu.M. Myshkovskii, O.I. Sydorчук, O.B. Rusak, O.Y. Khomko, P.V. Kyfiak</i> Linkage of blood glucose, insulin and insulin resistance with excessive body weight in patients with abdominal malignancies	21
<i>Булдигіна Ю.В., Галецька А.Г., Терехова Г.М., Шляхтич С.Л., Белякова Ю.І.</i> Структурно-функціональні та імунні зміни щитоподібної залози в пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом після перенесеного COVID-19	26	<i>Yu.V. Buldygina, A.H. Haletska, H.M. Terekhova, S.L. Shlyakhtych, Yu.I. Belyakova</i> Post COVID-19 structural, functional and immune changes of the thyroid in patients with autoimmune thyroiditis	26
<i>Губіна Н.В., Міщук В.Г., Купновицька І.Г.</i> Рівень греліну та зміни харчової поведінки на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок, пов’язаної з ожирінням	32	<i>N.V. Gubina, V.H. Mishchuk, I.H. Kupnovytska</i> Ghrelin levels and changes in eating behaviour in the early stages of obesity-related chronic kidney disease	32
<i>Резніченко Г.І., Сміян С.А., Резніченко Ю.Г., Кабаченко О.В., Гордійчук О.О., Гиря О.М.</i> Стан нейроендокринної системи, ментального здоров’я та якості життя у жінок репродуктивного віку в умовах воєнного стану	40	<i>H.I. Reznichenko, S.A. Smiian, Yu.H. Reznichenko, O.V. Kabachenko, O.O. Hordiichuk, O.M. Hyria</i> The state of the neuroendocrine system, mental health and quality of life in women of reproductive age under martial law	40
<i>Raad Saad AlSaffar</i> Використання енергетичного пристрою для герметизації судин порівняно з традиційними підходами в хірургії щитоподібної залози	47	<i>Raad Saad AlSaffar</i> Energy-based vessel sealing device vs conventional clip and tie technique in thyroid surgery	47

<i>Тищенко Т., Місюра К., Плохотніченко О., Почерняєв А., Колеснікова А., Мараховський І., Горшунська М., Лещенко Ж., Jansen E., Biernot Pamuła K.</i>	Потенційна роль поліморфізму C677T гена метилентетрагідрофолатредуктази в патогенетичних механізмах гормонально-метаболічної відповіді на цукрознижувальну терапію 52
<i>Крижанівська А.Є., Дяків І.Б.</i>	Частота та структура ендокринних захворювань у хворих на рак ендометрія 59
<i>Ждан В.М., Лебідь В.Г., Бабаніна М.Ю., Кир'ян О.А., Ткаченко М.В., Іваницький І.В., Волченко Г.В.</i>	Ментальні порушення у хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом у практиці сімейного лікаря 65
<i>Hiba Ahmed Suhail, Abeer Wali Ahmed, Suha Mudhafar Abdullah, Zeena Salih Mohammed</i>	Виявлення позаматкової вагітності в Мосулі (Ірак): значущі дані щодо симптомів, профілів ризику, результатів візуалізації та лікування 72

Огляд

<i>Селюкова Н.Ю., Лурін І.А., Смеляков К.С., Чуприна А.С., Тищенко Т.В., Місюра К.В.</i>	Безперервний моніторинг глюкози за допомогою переносних пристроїв: технологічні досягнення та світові тенденції 79
<i>Антонів А.А., Каньовська Л.В., Руснак-Каушанська О.В., Яринич Ю.М.</i>	Метаболічно-асоційоване стеатотичне захворювання печінки: епідеміологічні тренди, фактори ризику та роль кишкового мікробіому в прогресуванні захворювання (огляд літератури) 89
<i>Савлук О.М.</i>	Ожиріння та його негативний вплив на фертильність жінок репродуктивного віку 95

Клінічний випадок

<i>Teuta Mulla Goga, Afrim Zeqiraj, Dafina Zeqiraj</i>	Лобектомія щитоподібної залози в дитячому віці: клінічний випадок папілярної карциноми 102
--	---

<i>T. Tyzhnenko, K. Misiura, O. Plohotnichenko, A. Pocherniaiev, A. Kolesnikova, I. Marakhovskiy, M. Gorshunska, Z. Leshchenko, E. Jansen, K. Biernot Pamuła</i>	The potential role of the MTHFR C677T polymorphism in the pathogenetic mechanisms of hormonal and metabolic response to antihyperglycemic therapy 52
<i>A.Ye. Kryzhanivska, I.B. Dyakiv</i>	Frequency and structure of endocrine diseases in patients with endometrial cancer 59
<i>V.M. Zhdan, V.G. Lebid, M.Yu. Babanina, O.A. Kyrian, M.V. Tkachenko, I.V. Ivanitsky, H.V. Volchenko</i>	Mental disorders in patients with osteoarthritis combined with diabetes mellitus in the practice of a family doctor 65
<i>Hiba Ahmed Suhail, Abeer Wali Ahmed, Suha Mudhafar Abdullah, Zeena Salih Mohammed</i>	Unveiling ectopic pregnancy in Mosul city (Iraq): critical insights into symptoms, risk profiles, imaging findings, and treatment outcomes 72

Review

<i>N.Yu. Seliukova, I.A. Lurin, K.S. Smelyakov, A.S. Chupryna, T.V. Tyzhnenko, K.V. Misiura</i>	Continuous glucose monitoring using wearable devices: technological achievements and world trends 79
<i>A.A. Antoniv, L.V. Kanovska, O.V. Kaushanska, Yu.M. Yarinich</i>	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: epidemiological trends, risk factors, and the role of gut microbiota in disease progression (a literature review) 89
<i>O.M. Savluk</i>	Obesity and its negative impact on the fertility of women of reproductive age 95

Clinical Case

<i>Teuta Mulla Goga, Afrim Zeqiraj, Dafina Zeqiraj</i>	Thyroid lobectomy in childhood: a case study of papillary carcinoma 102
--	--

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.6.2025.1614>

Перед вами — 150-й номер «Міжнародного ендокринологічного журналу»!



Вихід ювілейного номера — знаменний рубіж будь-якого журналу. Долаючи різноманітні перешкоди та здобувши всеукраїнське та міжнародне визнання, «Міжнародний ендокринологічний журнал» продовжує розвиватися. Ювілейний номер журналу підтверджує багаторічну історію видання, постійність руху вперед, ентузіазм редакції та цінність підтримки членів редакційної колегії та авторів.

З цього приводу висловлюємо вам, шановні наші автори і читачі, щиро вдячність за те, що залишаєтеся з нами, даєте мудрі поради та високо цінуєте нашу спільну працю. 150 випусків журналу за 20 років його існування — результат наполегливої праці злагодженого колективу редакції. За ці роки журнал змінився, але одне залишається незмінним — «Міжнародний ендокринологічний журнал» завжди орієнтується на науковців і

практикуючих лікарів, висвітлюючи на своїх сторінках новітні наукові досягнення в галузі ендокринології та їх застосування в повсякденній практиці. З початку заснування у журналі опубліковано понад 1500 статей. Сьогодні географія авторів охоплює понад 50 країн. Видання індексується у провідних міжнародних наукометричних базах, включно зі Scopus. За 20 років своєї історії «Міжнародний ендокринологічний журнал» завоював найдорожче — інтерес широкої читачької аудиторії та визнання спільноти професіоналів.

Засновниками «Міжнародного ендокринологічного журналу» є Буковинський державний медичний університет і Видавничий дім «Заславський» — провідне видавництво професійної медичної літератури в Україні.

«Міжнародний ендокринологічний журнал» своїми рубриками намагається охопити якнайширше коло питань, адже сучасна ендокринологія потребує постійного професійного вдосконалення лікарів, розвитку наукового потенціалу та впровадження сучасних інноваційних технологій. Фахове висвітлення проблемних питань у галузі ендокринології на сторінках «Міжнародного ендокринологічного журналу» допомагає об'єднати зусилля фахівців, науковців і сприяє підвищенню професійного рівня читачів.

Уже стало доброю традицією подавати найновішу інформацію з медичних форумів. Попри строгі критерії відбору статей, журнал завжди відкритий для читачів, у його вітальні завжди знайдеться місце для зустрічей з відомими людьми.

Ми запрошуємо вас до подальшої активної участі в роботі журналу й будемо вдячні за підтримку на новому етапі його розвитку. Також запрошуємо до співпраці фахівців суміжних спеціальностей: акушерів-гінекологів, неврологів, хірургів, ангіологів, кардіологів, офтальмологів — усіх, хто за родом діяльності і професійних інтересів має стосунок до ендокринології.

Колектив журналу не збирається зупинятися на досягнутому й надалі буде дивувати вас цікавими матеріалами. Адже успіх там, де є впевненість і оптимізм, там,

де працюють не покладаючи рук. Сподіваємося, що наш журнал і далі залишатиметься другом і помічником у вашій складній, але такій важливій роботі.

Головний редактор все ще з ентузіазмом продовжує надсилати вітання читачам з різних куточків нашої планети: з мисів Доброї Надії, Рока і Нордкапу, Вогняної Землі, з берегів найбільших водоспадів (від Рейнського до Ігуасу, Ніагари, Вікторії між Зімбабве і Замбією), Гібралтарської протоки і Панамського каналу, місць початку (Сараєво) і завершення (Комп'єнський ліс) Першої світової війни, зі стадіону «Маракана» в Ріо-де-Жанейро, зі схилів Тянь-Шаню, Альп, Високих Татр і Карпат, островів Іф і Джарилгач, з Великої Китайської стіни, з кратерів вулканів Ейяф'ядла-йокюдль і Везувію, замку Сен-Мішель, Тадж-Махалу, віадуку Мійо, географічних центрів України і Європи, з Афін, Астани, Алмати й Амстердама, Баку, Бішкека, Берліна, Бухареста, Бухари, Бремена, Більбао, Брюгге і Батурина, Валенсії, Ватикану, Гонконга, Лондона й Ліверпуля, Давоса, Монпельє, Мельбурна, Мостара, Монреаля, Нарви й Нікозії, Пекіна, Сеула, Паланги, Пізи й Порту, Рейкьявіка, Сіднея, Стамбула, Суєти, Сінгапура, Самарканди і Страсбурга, Тбілісі, Чеського Крумлова, Юрмалі, з містечка Шенген у Люксембурзі, із Залізних Воріт на Дунаї, Сан-Марино, Мальти, місць витоку і гирла Дунаю і Дністра, злиття Дунаю і Сави, Арагві й Кури, Черемоша й Прута, з високогірних трас Трансальпіна і Трансфегераш в Румунії і Гросглокнер в Австрії.

Колектив «Міжнародного ендокринологічного журналу» вдячний вам за підтримку і довір'я!

Дякуємо всім, хто долучався до створення журналу, а також вірним читачам!

**З повагою,
головний редактор професор,
член Національної спілки журналістів України
Володимир Іванович Паньків ■**



Ризничук М.О.¹, Большова О.В.², Кваченюк Д.А.², Пахомова В.Г.², Спринчук Н.А.²

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Генетичні аспекти дефіциту гормону росту у дітей: роль поліморфізмів VDR

Резюме. Актуальність. Останніми роками зростає увага до ролі вітаміну D та його рецептора (VDR) у регуляції не лише кальцієво-фосфорного обміну, але й диференціації соматотропних клітин гіпофіза, синтезу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІПФР-1) у печінці та забезпечення нормального хрящового ремоделювання. Ген VDR містить низку поліморфізмів, серед яких найвивченішими є BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) та ApaI (rs7975232), що локалізовані в 3'-нетрансльованій ділянці гена. Хоча ці поліморфізми не змінюють амінокислотну послідовність рецептора, вони можуть впливати на стабільність мРНК та експресію VDR, модулюючи біологічну відповідь на вітамін D. **Мета:** визначення впливу поєднань поліморфізмів гена VDR (BsmI, TaqI, ApaI) на гормональні, метаболічні та біохімічні показники у дітей із дефіцитом гормону росту (ГР). **Матеріали та методи.** Генотипування було проведено у 42 дітей із підтвердженим дефіцитом ГР. Визначення поліморфізмів гена VDR (BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) та ApaI (rs7975232)) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. **Результати.** Найчастіше виявлявся гетерозиготний генотип по трьох локусах гена VDR (G/A + T/C + A/C) — 55,56 %, а найрідше — патологічний гомозиготний варіант A/A + C/C + A/A (16,66 %). Аналіз основних клінічних та лабораторних показників продемонстрував, що діти з гомозиготним патологічним генотипом мали найнижчі значення базального та стимульованого рівня ГР, що вказує на більш виражений дефіцит гормональної активності. Рівень 25(OH)D у крові був знижений у всіх групах, однак у дітей із нормальним генотипом фіксувався дефіцит, тоді як у гетеро- та гомозиготних групах — недостатність вітаміну D. Кореляційний аналіз показав значущі зв'язки між рівнем вітаміну D, показниками ІПФР-1, ГР, індексом маси тіла, кістковим віком (KB) та показниками росту (Ht-SDS). Зокрема, виявлено сильний зворотний зв'язок між ІПФР-1 та Ht-SDS у дітей із патологічним гомозиготним генотипом. Біохімічні показники крові (кальцій, фосфор, креатинін, сечовина, холестерин) не мали значущих відмінностей між генотипами і знаходились у межах норми. Регресійний аналіз підтвердив значний вплив KB на рівень ІПФР-1 та стимульованого ГР, а також взаємозв'язок між ІПФР-1 та стимульованим рівнем ГР. **Висновки.** Аналіз поєднань генотипів за поліморфізмами VDR та COL1A1 показав, що найбільш поширеним у дітей із дефіцитом ГР є комбінація GATCACGG (38,12 %). Отримані дані свідчать про важливу роль генетичних чинників у патогенезі дефіциту ГР, що може стати основою для розвитку персоналізованих підходів у діагностиці, прогнозуванні та терапії даної патології.

Ключові слова: дефіцит гормону росту; діти; поліморфізми гена VDR; кореляції

Вступ

Ріст дитини є складним багатофакторним процесом, який залежить від узгодженої взаємодії ендокринної, метаболічної та генетичної систем [1]. Центральне місце у регуляції росту займає вісь гормон росту — інсуліноподібний фактор росту-1 (ГР/ІПФР-1), яка контролює проліферацію, диференціацію та функціональну

активність клітин, зокрема хондроцитів росткових зон [2]. Дефіцит гормону росту у дітей залишається однією з актуальних проблем дитячої ендокринології, що значно впливає на фізичний розвиток, якість життя та довгострокове соматичне здоров'я пацієнтів. Своєчасне виявлення цієї патології та глибоке розуміння її патогенетичних механізмів є ключовими чинниками

успішної діагностики й терапії [3]. У сучасній медичній науці дедалі більше уваги приділяється ролі генетичних чинників у розвитку ендокринних дисфункцій, зокрема дефіциту ГР. Поряд із класичними механізмами регуляції соматотропної функції гіпофіза зростає інтерес до молекулярно-генетичних змін, що можуть модулювати синтез, секрецію або чутливість тканин до ГР [4, 5].

Одним із ключових молекулярних елементів, що бере участь у забезпеченні нормального росту, є вітамін D і ген його рецептора (*VDR*) [6, 7]. Крім участі в регуляції кальцієво-фосфорного обміну, вітамін D виконує низку негеномних функцій, зокрема бере участь у диференціації соматотропних клітин гіпофіза, синтезі ІПФР-1 у печінці та ремоделюванні хрящової тканини [8, 9]. Ген рецептора вітаміну D демонструє значну генетичну варіабельність, зокрема поліморфізму BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) та ApaI (rs7975232), які розташовані у 3'-нетрансльованій ділянці гена [10–12]. Хоча ці варіанти не змінюють амінокислотну послідовність білка, вони можуть впливати на стабільність мРНК, рівень експресії *VDR* та, як наслідок, на біологічну дію вітаміну D [13, 14].

У дітей із дефіцитом ГР недостатньо вивченими залишаються особливості взаємозв'язку між варіантами гена *VDR*, рівнем 25(OH)D, показниками гормонального гомеостазу та біохімічного профілю. Особливий інтерес викликає вплив поєднань поліморфізмів BsmI, TaqI, ApaI гена *VDR* на клінічні параметри росту, базальний та стимульований рівень ГР, ІПФР-1, а також на рівень вітаміну D, з урахуванням можливих кореляційних зв'язків. Вивчення генетичних варіацій може слугувати основою для стратифікації пацієнтів за типом відповіді на терапію та розробки персоналізованих підходів до лікування.

Мета дослідження: визначення впливу поєднань поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, TaqI, ApaI) на гормональні, метаболічні та біохімічні показники у дітей із дефіцитом ГР.

Матеріали та методи

Обстежено 42 дитини з дефіцитом ГР, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень сироваткового вітаміну D (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік (КВ), рівень ГР після стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ІПФР-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію.

Середній вік дітей (34 хлопчики, 8 дівчаток), включених у дослідження, становив $11,28 \pm 3,06$ року. Середнє відставання у зрості становило $2,35 (\pm 0,74)$ SDS, $IMT = 17,67 \pm 3,90$ кг/м². На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препаратів кальцію та вітаміну D упродовж ≥ 6 місяців.

Для визначення поліморфних варіантів BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) та ApaI (rs7975232) використовували модифіковані протоколи гена *VDR*, що передбачають використання олігонуклеотидних

праймерів у техніці ПЛР та наступного поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров набирали у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (Sarstedt, Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімінували з периферичної крові за допомогою комерційної Quick-DNA Mini-тест-системи prepPlusKit (ZymoResearch, США). Цільову ділянку гена ампліфікували за допомогою відповідного специфічного праймера (Metabion, Німеччина).

Ампліфікацію проводили за допомогою комерційного набору під назвою Dream Taq Green PCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, США) та специфічних праймерів (Metabion, Німеччина). Для відповідного теплового режиму ПЛР застосовували підсилювач Flex Cycler (Analytik Jena, Німеччина).

Ампліфікований продукт (амплікони) піддавали гідролізу ендонуклеазами рестрикції BsmI, TaqI та ApaI (10 ОД/мкл) (Thermo Scientific, США). Рестрикційний гідроліз проводили відповідно до інструкції виробника в сухому блочному нагрівачі протягом 16 годин при 65 °C для вивчення відповідних поліморфізмів гена *VDR*.

Стан рестрикційних фрагментів гена *VDR* (BsmI, TaqI та ApaI) аналізували в 2% агарозному гелі (CSL-AG500 agarose, Cleaver Scientific Ltd, Великобританія) з використанням барвника броміду етидію. Для оцінки розміру фрагментів вводили маркер молекулярно-масового розміру — GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, США) з подальшою візуалізацією у транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran, забарвленому бромідом етидію.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Для виявлення можливого зв'язку між змінними проводився кореляційний аналіз — для нормально розподілених показників використовували критерій Пірсона (Pearson correlation coefficient), для ненормально розподілених — Спірмена (Spearman correlation coefficient). Для встановлення можливого причинно-наслідкового зв'язку між змінними використовували регресійний аналіз з визначенням коефіцієнта детермінації R^2 та аналізом залишків регресії. Модель вважалася адекватною при $p < 0,05$ з нормально розподіленими залишками. Нормальність розподілів залишків перевіряли за стандартною процедурою Колмогорова — Смирнова та Шапіро — Уїлка. Для перевірки тісноти зв'язку між категоріальними змінними використовували критерій χ^2 або критерій Фішера.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Протокол дослідження погоджений локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Коміса-

ренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників та їхніх батьків.

Результати

У рамках дослідження було проаналізовано розподіл поєднань трьох поліморфізмів гена рецептора вітаміну D (*VDR*): BsmI, TaqI та ApaI серед дітей із встановленим дефіцитом ГР.

Найбільшу частку (55,56 %) становили діти з гетерозиготним генотипом G/A (BsmI), T/C (TaqI), A/C (ApaI). На другому місці — пацієнти з гомозиготним нормальним генотипом G/G + T/T (BsmI, TaqI) у поєднанні з гетерозиготним варіантом A/C (ApaI), що становили 27,78 %. Найменшою була частка осіб із патологічним гомозиготним генотипом за всіма трьома поліморфізмами (A/A + C/C + A/A) — 16,66 %.

Подальший аналіз був спрямований на вивчення впливу зазначених генотипових поєднань на показники фізичного розвитку та гормонального статусу дітей із дефіцитом ГР (табл. 1).

Із даних табл. 1 можна дійти висновку, що показник стандартного відхилення зросту (Ht-SDS) не мав суттєвих відмінностей між трьома групами. Водночас базальний рівень ГР був найнижчим у пацієнтів з гомозиготним патологічним генотипом A/A + C/C + A/A — у 3,1 раза нижчим порівняно з аналогічним показником у дітей з нормальним або гетерозиготним генотипом.

Після проведення стимуляційних проб із клонідином та інсуліном виявлено, що рівень ГР також був значно зниженим у всіх обстежених, особливо в осіб із гомозиготним патологічним генотипом. Рівні 25(OH)D залишалися нижчими від нормативних значень у всіх групах, хоча у дітей із генотипом G/G + T/T + A/C спостерігався дефіцит, а в інших — недостатність. Вміст ІПФР-1 у сироватці відповідав референтним межах, проте був найнижчим у групі дітей із гомозиготним нормальним генотипом. Рівні тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) не мали суттєвих коливань і залишалися в межах вікової норми.

Також проведено аналіз біохімічних показників сироватки крові залежно від генотипових варіантів поліморфізмів гена *VDR* у дітей із дефіцитом ГР (табл. 2).

Оцінка основних біохімічних показників у сироватці крові засвідчила, що незалежно від поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* усі пацієнти мали значення в межах референтних норм. Зокрема, рівень загального й іонізованого кальцію, фосфору, креатиніну, сечовини та холестерину не виявляв статистично значущих відмінностей між групами з різними генотипами. Незважаючи на незначні коливання між групами (наприклад, рівень іонізованого кальцію був трохи нижчим у групі з патологічним гомозиготним генотипом A/A + C/C + A/A), жоден із показників не перевищував або не опускався нижче нормативних меж. Таким чином, вплив поліморфізмів *VDR* на ос-

Таблиця 1. Вплив поєднання поліморфізми BsmI, TaqI та ApaI гена VDR на показники зросту в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	G/G + T/T + A/C (n = 10)	G/A + T/C + A/C (n = 20)	A/A + C/C + A/A (n = 6)
Вік, роки	11,02 ± 2,97	11,25 ± 3,29	11,53 ± 3,36
Ht-SDS зросту	-2,62 ± 0,84	-2,17 ± 0,59	-2,45 ± 0,72
ГР базальний, нг/мл	0,68 ± 0,07	0,44 ± 0,05	0,22 ± 0,09
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл	5,96 ± 0,35	3,99 ± 0,29	4,01 ± 0,28
Рівень ГР після стимуляційної проби із інсуліном, нг/мл	4,39 ± 0,26	4,90 ± 0,24	2,54 ± 0,12
25(OH)D, нмоль/л	44,37 ± 2,02	55,60 ± 1,57	63,77 ± 1,71
ІПФР-1, нг/мл	92,18 ± 4,61	95,95 ± 5,58	122,83 ± 4,29
ТТГ, мкОд/мл	2,65 ± 0,09	2,16 ± 0,11	2,47 ± 0,77

Таблиця 2. Вплив поєднання поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена VDR на окремі біохімічні показники сироватки крові в дітей із дефіцитом ГР

Значення	Генотип		
	G/G + T/T + A/C (n = 10)	G/A + T/C + A/C (n = 20)	A/A + C/C + A/A (n = 6)
Кальцій загальний, ммоль/л	2,48 ± 0,06	2,44 ± 0,11	2,35 ± 0,08
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,24 ± 0,06	1,19 ± 0,05	1,15 ± 0,06
Фосфор, ммоль/л	1,49 ± 0,20	1,51 ± 0,29	1,48 ± 0,20
Креатинін, мкмоль/л	45,17 ± 1,01	54,50 ± 1,27	53,43 ± 1,27
Сечовина, ммоль/л	4,35 ± 0,87	4,06 ± 0,10	4,31 ± 0,90
Холестерин, ммоль/л	4,42 ± 0,44	4,82 ± 0,13	4,55 ± 0,54

новні біохімічні параметри сироватки крові у дітей із дефіцитом ГР за результатами даного дослідження не підтверджено.

Вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A + C/C + A/A (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI) та з дефіцитом ГР (табл. 3).

У пацієнтів із патологічним гомозиготним генотипом за трьома поліморфізмами VDR (A/A + C/C + A/A) було виявлено низку кореляційних зв'язків серед клінічних та лабораторних показників. Так, між рівнем 25(OH)D та КВ встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = +0,608$, $p < 0,1$), що свідчить про потенційний вплив вітаміну D на темпи кісткового дозрівання. Аналогічний характер зв'язку спостерігався і між рівнем вітаміну D та базальним рівнем ГР ($r = +0,530$), а також між вітаміном D і рівнем ГР після інсулінової проби ($r = +0,331$). Водночас встановлено зворотний сильний зв'язок між рівнем вітаміну D та IMT ($r = -0,905$), а також помірний зворотний зв'язок із Ht-SDS ($r = -0,400$).

Рівень ІПФР-1 продемонстрував позитивні кореляції із КВ ($r = +0,501$), базальним рівнем ГР ($r = +0,594$) та стимульованим рівнем ГР на тлі клонідинової проби ($r = +0,302$). Водночас його рівень мав сильний зворотний зв'язок із показником Ht-SDS ($r = -0,900$), що може свідчити про наявність компенсаторних механізмів у пацієнтів з низькорослістю внаслідок дефіциту ГР.

Базальний рівень ГР також позитивно корелював із IMT ($r = +0,577$), фосфором ($r = +0,663$), іонізованим кальцієм ($r = +0,501$), Ht-SDS ($r = +0,658$) та зворотно — із рівнем сечовини ($r = -0,451$). Стимульований рівень ГР після інсулінової проби корелював із віком, IMT та базальним рівнем ГР. Негативна кореляція з

ТТГ ($r = -0,501$) та холестеринном ($r = -0,331$) може свідчити про можливу гормональну дисрегуляцію у цієї категорії пацієнтів.

Далі вивчено наявність кореляційних зв'язків між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом G/A + T/C + A/C (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI) та з дефіцитом ГР (табл. 4).

У групі дітей із гетерозиготним поєднанням поліморфізмів гена VDR (G/A + T/C + A/C) виявлено численні статистично значущі кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними показниками. Так, між рівнем ІПФР-1 та КВ простежується сильний прямий зв'язок ($r = +0,845$, $p < 0,01$), що свідчить про можливу роль ІПФР-1 у регуляції темпів кісткового дозрівання. Також встановлено середній позитивний зв'язок ІПФР-1 із рівнем стимульованого ГР на тлі клонідинової проби ($r = +0,565$, $p < 0,05$), віком пацієнтів ($r = +0,818$, $p < 0,01$) та КВ.

Серед інших показників варто відзначити прямий зв'язок віку з IMT ($r = +0,312$) та з КВ ($r = +0,931$, $p < 0,01$). Рівень базального ГР виявив зворотний зв'язок із віком ($r = -0,427$), IMT ($r = -0,309$) та КВ ($r = -0,409$), а також слабкий негативний зв'язок із Ht-SDS ($r = -0,229$).

Рівень стимульованого ГР на тлі клонідинової проби виявив позитивні кореляції із КВ ($r = +0,525$, $p < 0,05$), базальним рівнем ГР ($r = +0,373$), віком ($r = +0,529$, $p < 0,05$), а також помірний зв'язок із Ht-SDS. Варто зазначити, що між рівнями вітаміну D та ТТГ встановлено зворотний помірний зв'язок ($r = -0,425$), що може свідчити про потенційний вплив дефіциту вітаміну D на тиреоїдну функцію.

Проведено регресійний аналіз між показниками ІПФР-1 та КВ у дітей із гетерозиготним генотипом G/A + T/C + A/C та дефіцитом ГР, отримані результати висвітлені на рис. 1.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гомозиготним генотипом A/A + C/C + A/A та дефіцитом ГР

Показники	Ht-SDS	IMT	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонідин)	ГР (інсулін)
ГР (базальний)	+0,658	+0,577	0	0	0	0
ГР (інсулін-тест)	0	+0,674	+0,306	+0,378	0	0
ІПФР-1	-0,900	0	+0,501	+0,594	+0,302	0
25(OH)D	-0,400	-0,905	+0,608	+0,530	0	+0,331
ТТГ	0	0	0	0	-0,623	-0,501

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між окремими показниками у дітей із гетерозиготним генотипом G/A + T/C + A/C та дефіцитом ГР

Показники	Ht-SDS	IMT	Кістковий вік	ГР базальний	ГР (клонідин)	ТТГ
ГР (базальний)	-0,229	-0,309	+0,409	0	+0,373	0
ГР (інсулін-тест)	0	0	0	+0,343	0	0
Вік	0	+0,312	+0,931**	-0,427	+0,529*	0
ІПФР-1	+0,424	+0,247	+0,845**	+0,333	+0,565*	0
Кістковий вік	+0,321	0	0	0	-0,525*	0
25(OH)D	0	0	0	0	0	-0,425

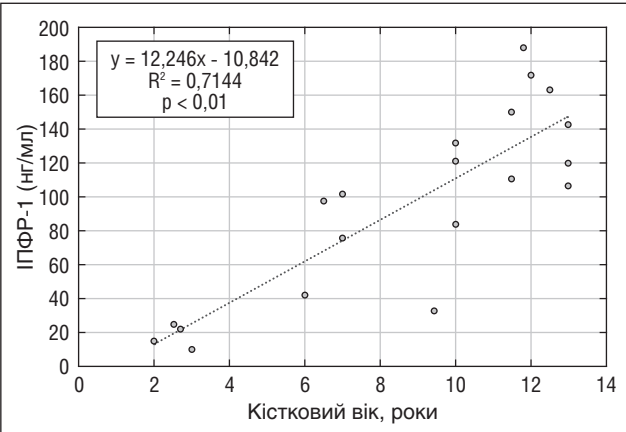


Рисунок 1. Математична модель залежності рівня ІПФР-1 від кісткового віку

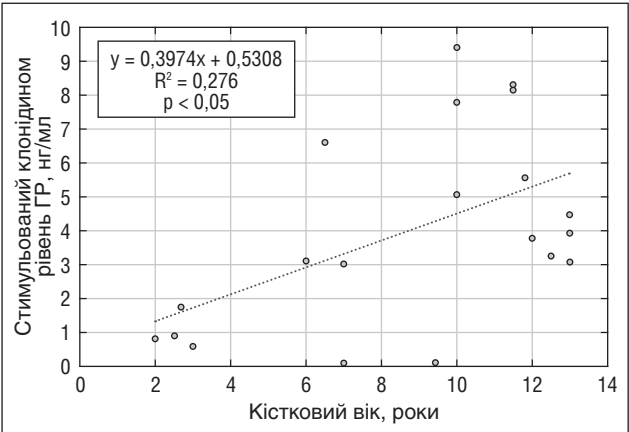


Рисунок 3. Математична модель залежності рівня стимульованого ГР (клонідинова проба) від кісткового віку

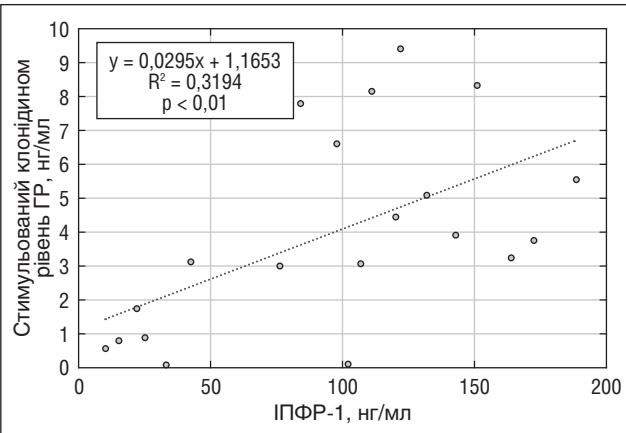


Рисунок 2. Математична модель залежності рівня стимульованого ГР (клонідинова проба) від рівня ІПФР-1

Результати регресійного моделювання (рис. 1) показали наявність прямої залежності між рівнем ІПФР-1 у крові та КВ, що відображено рівнянням $y = 12,246x - 10,842$ ($p < 0,01$) із високим ступенем пояснювальної здатності моделі ($R^2 = 0,7144$, $p < 0,01$). Це свідчить про те, що з віковим дозріванням кісткової тканини рівень ІПФР-1 зростає.

Проведено регресійний аналіз між показниками ІПФР-1 та стимульованим рівнем ГР (клонідинова проба), отримані результати висвітлені на рис. 2.

Регресійний аналіз продемонстрував, що рівень ГР після клонідинової стимуляції зростає зі збільшенням рівня ІПФР-1: $y = 0,0295x + 1,1653$ ($R^2 = 0,3194$, $p < 0,01$). Хоча зв'язок менш тісний порівняно з попередньою моделлю, він усе ж є статистично значущим і вказує на взаємозалежність цих гормональних показників.

Проведено регресійний аналіз між показниками стимульованого рівня ГР (клонідинова проба) та КВ, отримані результати висвітлені на рис. 3.

Зіставлення цих параметрів (рис. 3) засвідчило, що рівень ГР після клонідинової стимуляції має тенденцію до зростання зі збільшенням КВ: $y = 0,3974x + 0,5308$ при коефіцієнті детермінації $R^2 = 0,276$ ($p < 0,05$). Це дає змогу припустити вікову залежність функціональної здатності соматотропної осі.

Зіставлено частоту поєднання генотипів по всіх вивчених поліморфних локусах (поліморфізмів BsmI, TaqI та ApaI гена *VDR* та +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*) (табл. 5).

У ході дослідження проаналізовано поєднання генотипів у чотирьох поліморфних локусах — трьох гена рецептора вітаміна D (*VDR*: BsmI, TaqI, ApaI) та одного гена колагену 1-го типу (*COL1A1*: rs1800012). Загалом у вибірці з 42 дітей виявлено 13 варіантів генотипових поєднань із потенційно можливих 61.

Найчастіше серед обстежених траплялося поєднання GATCACGG, яке було виявлено у 38,12 % випадків, що свідчить про його можливу асоціацію з розвитком дефіциту ГР. Інші варіанти, зокрема GGTTACGT та GGTTACGG, фіксувалися значно рідше — по 11,9 %. Генотипи AACCAATT, GATCACTT, AATCAAGT та інші траплялися лише поодинокі (від одного до двох

Таблиця 5. Частота генотипів у дітей із дефіцитом ГР по трьох поліморфних локусах гена рецептора вітаміна D (*VDR*) та поліморфному локусу гена колагену (*COL1A1*)

№ п/п	Генотип	Абс. кількість (%)
1	AACCAATT	1 (2,38)
2	AACCAAGG	2 (4,76)
3	AACCAAGT	3 (7,14)
4	GATCACTT	1 (2,38)
5	GATCACGG	16 (38,12)
6	GATCACGT	3 (7,14)
7	GGTTCCGT	1 (2,38)
8	GGTTACGT	5 (11,90)
9	GGTTAAGT	1 (2,38)
10	GGTTACGG	5 (11,90)
11	GGTTCCGG	2 (4,76)
12	AATCAAGT	1 (2,38)
13	AATCAAGG	1 (2,38)
	Всього	42 (100)

дітей), що може вказувати на їхню менш істотну участь у патогенезі розладу. Ці результати вказують на суттєву генетичну різноманітність серед пацієнтів, водночас виокремлюючи певні генотипові поєднання як потенційні маркери ризику.

Обговорення

Результати нашого дослідження засвідчили наявність статистично значущих асоціацій між варіантами поліморфізмів гена *VDR* (BsmI, ApaI, TaqI) і клінічними показниками у дітей із дефіцитом ГР. Це підтверджує гіпотезу про участь вітамін-D-рецепторної системи у регуляції ростових процесів у дитячому організмі [15, 16].

Припускається, що патофізіологічною ланкою, яка опосередковує взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та інсулінорезистентністю, може бути запалення, адже нестача вітаміну D асоціюється з вірогідним підвищенням рівнів запальних маркерів [17, 18]. Також висловлюється думка, що поліморфізми генів, які кодують рецептори вітаміну D у тканинах, можуть збільшувати схильність до порушень глікемічного контролю та розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [19, 20]. Крім того, є дані, що вказують на роль дефіциту вітаміну D не тільки в порушенні метаболізму глюкози, а й у виникненні певних поширених ускладнень ЦД шляхом імуноопосередкованого ураження нервової тканини та збільшення продукції деяких маркерів запалення [21–23].

Відомо, що вітамін D виконує низку плейотропних функцій, серед яких важливу роль відіграє модуляція соматотропної осі через рецептор *VDR*, експресований у гіпоталамусі та гіпофізі [24]. Наші дані свідчать, що у пацієнтів із гомозиготними патологічними алелями (A/A, C/C, A/A) рівень 25(OH)D був найвищим, що, ймовірно, відображає компенсаторну гіперпродукцію за умов функціонально неефективного рецептора.

Цей феномен частково узгоджується з результатами A.G. Uitterlinden et al. [25], які показали, що носії алеля A в локусі BsmI мають нижчу транскрипційну активність *VDR* і, відповідно, знижений біологічний ефект вітаміну D. У нашій роботі пацієнти з гетерозиготними поєднаннями поліморфізмів (G/A + T/C + A/C) демонстрували кращі антропометричні характеристики, зокрема вищі значення SDS за зростом та більший КВ, ніж діти з патологічними гомозиготами. Це дає підстави припустити, що часткове збереження функціональної активності рецептора при гетерозиготному стані поліморфізмів сприяє ефективнішій реалізації ростового потенціалу.

Ще одним важливим параметром є концентрація ІПФР-1 — ключового медіатора дії ГР. У досліджуваних групах ІПФР-1 мав тісний позитивний кореляційний зв'язок як з ростовими показниками, так і з біохімічними маркерами, що підтверджує дані A. Juul et al. [26] про його роль як основного предиктора росту в дитячому віці. Найвищі рівні ІПФР-1 виявлено у дітей із гетерозиготними комбінаціями *VDR*-поліморфізмів, що, ймовірно, відображає сприятливіші умови для активації сигнального каскаду росту.

Крім того, у дослідженні було встановлено, що комбінації поліморфізмів генів *VDR* і *COL1A1* можуть створювати певний генетичний фон, який впливає не лише на ріст, а й на метаболічну активність остеобластів і швидкість дозрівання кісткової тканини. Подібні висновки раніше були зроблені Y. Fang et al. [27], які зазначили, що гаплотипи з одночасною наявністю алелів ризику в обох генах можуть бути асоційовані з нижчою мінеральною щільністю кісток. Наші результати також свідчать, що певні гаплотипи частіше траплялися в дітей із найнижчими SDS за зростом, що може вказувати на генетично обумовлене порушення остеогенезу.

Таким чином, отримані результати підтверджують мультифакторність патогенезу низькорослості у дітей з дефіцитом ГР, у якому генетичні варіанти рецептора вітаміну D відіграють значну роль. Подальші дослідження із залученням ширшої вибірки та функціональних аналізів дають змогу уточнити механізми дії вітамін-D-рецепторних поліморфізмів та їхнє клінічне значення в ендокринній педіатрії.

Висновки

Проведений аналіз дозволив встановити, що певні поєднання поліморфізмів гена *VDR* мають вплив на соматичний розвиток дітей із дефіцитом ГР. Зокрема, гомозиготний патологічний генотип A/A + C/C + A/A асоціюється з найнижчими показниками базального та стимульованого рівня ГР, а також більш вираженим дефіцитом вітаміну D. Водночас гетерозиготне поєднання G/A + T/C + A/C виявилось найпоширенішим (55,56 %) серед досліджуваної групи та супроводжувалося середніми значеннями гормональних і ростових показників.

Значущі кореляційні зв'язки виявлено між рівнями ІПФР-1, кістковим віком та стимульованим ГР, що свідчить про комплексну взаємодію між генетичними чинниками, вітаміном D, функціональним станом соматотропної осі та фізичним розвитком дитини.

Результати регресійного аналізу підтвердили залежність між рівнями ІПФР-1, ГР та кістковим віком, що дає змогу розглядати ці показники як потенційні прогностичні маркери перебігу дефіциту ГР. Зокрема, чітко простежується тенденція до підвищення рівня ІПФР-1 та ГР у відповідь на дозрівання скелета, що може мати важливе клінічне значення при плануванні індивідуалізованої терапії.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках науково-дослідницької роботи «Вивчити взаємозв'язок між гормональними факторами та генними поліморфізмами в механізмах розвитку ендокринопатій та їх ускладнень в дитячому і підлітковому віці» із бюджетним фінансуванням Національної академії медичних наук України.

Внесок авторів. Большова О.В. — задум та розробка дослідження, написання статті та остаточне затвердження версії для подання; Ризничук М.О. — збір та

обробка матеріалів, клінічне обстеження пацієнтів; Кваченюк Д.А. — клінічне обстеження пацієнтів, проведення статистичної обробки отриманих результатів; Пахомова В.Г. — аналіз літератури за темою дослідження; Спринчук Н.А. — клінічне обстеження пацієнтів.

Список літератури

1. Zhao Q, Li Y, Shao Q, Zhang C, Kou S, Yang W, Zhang M, Ban B. Clinical and genetic evaluation of children with short stature of unknown origin. *BMC Med Genomics*. 2023 Aug 21;16(1):194. doi: 10.1186/s12920-023-01626-4. PMID: 37605180; PMCID: PMC10441754.
2. Martinez-Monseny AF. Unravelling short stature in pediatrics: the crucial role of genetic perspective. *Transl Pediatr*. 2024 May 31;13(5):864-868. doi: 10.21037/tp-24-46. Epub 2024 May 20. PMID: 38840673; PMCID: PMC11148743.
3. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Mar;22(1):101-108. doi: 10.1007/s11154-020-09604-2. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33029711.
4. Vasques GA, Andrade NLM, Correa FA, Jorge AAL. Update on new GH-IGF axis genetic defects. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Nov-Dec;63(6):608-617. doi: 10.20945/2359-3997000000191. PMID: 31939486; PMCID: PMC10522240.
5. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;30(6):737-747. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.002. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27974187.
6. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493.
7. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Features of Anxiety and Depression Indicators in Patients With Autoimmune Diabetes Mellitus on the Background of Different Vitamin D Status. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2025;32(2):203-209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.
8. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, Veliky M, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270. PMID: 38257163; PMCID: PMC10820145.
9. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.
10. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Apr;16(4):234-252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029884.
11. Gasperini B, Viscconti VV, Ciccacci C, Falvino A, Gasbarra E, Iundusi R, Brandi ML, et al. Role of the Vitamin D Receptor (VDR) in the Pathogenesis of Osteoporosis: A Genetic, Epigenetic and Molecular Pilot Study. *Genes (Basel)*. 2023 Feb 21;14(3):542. doi: 10.3390/genes14030542. PMID: 36980815; PMCID: PMC10048253.
12. Li Y, Zhao P, Jiang B, Liu K, Zhang L, Wang H, Tian Y, et al. Modulation of the vitamin D/vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches. *J Orthop Surg Res*. 2023 Nov 13;18(1):860. doi: 10.1186/s13018-023-04320-4. PMID: 37957749; PMCID: PMC10644527.
13. Coşkun S, Şimşek Ş, Camkurt MA, Çim A, Çelik SB. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder. *Gene*. 2016 Aug 22;588(2):109-114. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.004. Epub 2016 May 4. PMID: 27155524.
14. Abouzid M, Kruszyna M, Burchardt P, Kruszyna Ł, Głowska FK, Karaźniewicz-Łada M. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Status in Population of Patients with Cardiovascular Disease — A Preliminary Study. *Nutrients*. 2021 Sep 6;13(9):3117. doi: 10.3390/nu13093117. PMID: 34578994; PMCID: PMC8465937.
15. Grant WB, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Cheng RZ. Vitamin D: Evidence-Based Health Benefits and Recommendations for Population Guidelines. *Nutrients*. 2025 Jan 14;17(2):277. doi: 10.3390/nu17020277. PMID: 39861407; PMCID: PMC11767646.
16. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2243. doi: 10.1007/s00198-022-06479-8. PMID: 35478046; PMCID: PMC9546973.
17. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12;109(8):1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Feb 18;110(3):e916. doi: 10.1210/clinem/dgae854. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Jul 15;110(8):e2810. doi: 10.1210/clinem/
18. Sun J. Bringing Vitamin D and the Vitamin D Receptor into the Limelight. *Biomolecules*. 2024 Aug 31;14(9):1094. doi: 10.3390/biom14091094. PMID: 39334859; PMCID: PMC11430401.
19. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573. PMID: 32911795; PMCID: PMC7554947.
20. Márquez Pete N, Pérez Ramírez C, Maldonado Montoro MDM, Martínez Martínez F, Fernández-Llamos F, Sánchez Pozo A, Ramírez Tortosa MDC, Jiménez Morales A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci*. 2021 Mar 22;20(5):1529-1537. doi: 10.5114/aoms/116606. PMID: 39649257; PMCID: PMC11623149.
21. 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. PMID: 34856912.
22. Wimalawansa SJ, Weiss ST, Hollis BW. Integrating Endocrine, Genomic, and Extra-Skeletal Benefits of Vitamin D into National and Regional Clinical Guidelines. *Nutrients*. 2024 Nov 20;16(22):3969. doi: 10.3390/nu16223969. PMID: 39599755; PMCID: PMC11597479.
23. De Azevedo Silva J, de Lima CAD, Guaraná WL, Barbosa AD, Fragoso TS, Duarte ÁLB, Crovella S, Sandrin-Garcia P. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence on clinical profile and bone mineral density at different skeletal sites in postmenopausal osteoporotic women. *Int J Immunogenet*. 2023 Apr;50(2):75-81. doi: 10.1111/iji.12613. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36725689.
24. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. PMID: 28516265.

25. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004 Sep 1;338(2):143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014. PMID: 15315818.

26. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, Müller J, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Mar;78(3):744-52. doi: 10.1210/jcem.78.3.8126152. PMID: 8126152.

27. Fang Y, van Meurs JB, d'Alesio A, Jhamai M, Zhao H, Rivadeneira F, Hofman A, et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin d receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the rotterdam study. *Am J Hum Genet*. 2005 Nov;77(5):807-23. doi: 10.1086/497438. Epub 2005 Sep 26. PMID: 16252240; PMCID: PMC1271389.

Отримано/Received 04.06.2025

Рецензовано/Revised 20.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2025 ■

Information about authors

Mariana Ryznychuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rysnychuk.mariana@gmail.com; phone: +380 (50) 192-09-53; <http://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Olena Bolshova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: evbolshova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

Dmytro Kvacheniuk, PhD in Medicine, Endocrinologist, Department of Pediatric Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: kvachenyukd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>

Viktoriia Pakhomova, PhD in Medicine, Endocrinologist, Department of Pediatric Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: vikapachomova2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0044-4069>

Natalia Sprynchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Unit Chief of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: sprynchukn@gmail.com; phone: +380 (67) 466-71-56; <https://orcid.org/0000-0002-6729-6323>

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 research work "To study the relationship between hormonal factors and gene polymorphisms in the mechanisms of development of endocrinopathies and their complications in childhood and adolescence" with budget funding from the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Authors' contribution. O.V. Bolshova — research design and development, article writing, and final approval of the version for submission; M.O. Ryznychuk — collection and processing of materials, clinical examination of patients; D.A. Kvacheniuk — clinical examination of patients, statistical processing of the results obtained; V.H. Pakhomova — literature analysis on the research topic; N.A. Sprynchuk — clinical examination of patients.

M.O. Ryznychuk¹, O.V. Bolshova², D.A. Kvacheniuk², V.H. Pakhomova², N.A. Sprynchuk²

¹ Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Genetic aspects of growth hormone deficiency in children: the role of VDR polymorphisms

Abstract. Background. In recent years, growing attention has been focused on the role of vitamin D and its receptor (*VDR*) gene in regulating not only calcium-phosphorus metabolism but also the differentiation of somatotroph cells in the pituitary gland, synthesis of insulin-like growth factor I (IGF-I) in the liver, and the maintenance of normal cartilage remodeling. The *VDR* gene contains several polymorphisms, among which the most studied ones are BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), and ApaI (rs7975232), located in the 3' untranslated region. Although these polymorphisms do not alter the amino acid sequence of the receptor, they may influence mRNA stability and *VDR* expression, thereby modulating the biological response to vitamin D. The purpose of the study was to assess the impact of combined *VDR* gene polymorphisms (BsmI, TaqI, ApaI) on hormonal, metabolic, and biochemical parameters in children with growth hormone (GH) deficiency. **Materials and methods.** Genotyping was performed in 42 children with confirmed GH deficiency. The *VDR* gene polymorphisms BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), and ApaI (rs7975232) were identified using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis and agarose gel electrophoresis. **Results.** The most common genotype combination across the three loci was heterozygous (G/A + T/C + A/C) — 55.56 %, while the rarest was the homozygous pathological variant (A/A + C/C + A/A) — 16.66 %. Children with the homozygous

pathological genotype had the lowest basal and stimulated GH levels, indicating more pronounced hormonal deficiency. Serum 25(OH)D levels were reduced in all groups; however, children with the normal genotype had vitamin D deficiency, while those with heterozygous and homozygous variants exhibited its insufficiency. Correlation analysis revealed significant relationships between vitamin D levels, IGF-I, GH, body mass index, bone age, and height standard deviation score. Notably, a strong inverse correlation was observed between IGF-I and height standard deviation score in children with the pathological homozygous genotype. Blood biochemical parameters (calcium, phosphorus, creatinine, urea, cholesterol) showed no significant differences between genotypes and remained within normal limits. Regression analysis confirmed a significant influence of bone age on IGF-I and stimulated GH levels, as well as an association between IGF-I and stimulated GH. **Conclusions.** The analysis of combined genotypes of *VDR* and *COL1A1* polymorphisms showed that the most prevalent combination in children with GH deficiency was GAT-CACGG (38.12 %). These findings underscore the critical role of genetic factors in the pathogenesis of GH deficiency and highlight the potential for developing personalized approaches to diagnosis, prognosis, and treatment of this condition.

Keywords: growth hormone deficiency; children; *VDR* gene polymorphisms; correlations

Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam¹, Raffat Hilal Abboodi²,
Hayder Nadhim Mohsin Al-Khayyat³

¹ University of Kufa, Iraq

² Al Najaf Teaching Hospital, Iraq

³ Al Sadar Medical City, Iraq

Impact of subclinical hypothyroidism on glycemic markers and insulin resistance in nondiabetic Iraqi patients: a cross-sectional study

Abstract. Background. Subclinical hypothyroidism is a common endocrine problem in Iraq. It is diagnosed through high serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and normal serum free thyroid hormones. Glycated hemoglobin (HbA1c) is used as a marker for long-term glycemic control, but its reliability in the context of subclinical hypothyroidism remains unclear. This study purposed to evaluate glycated hemoglobin levels and insulin resistance in nondiabetic persons with subclinical hypothyroidism. **Materials and methods.** The study involved 200 participants, a hundred nondiabetic persons with subclinical hypothyroidism, and a hundred healthy matched controls. History was obtained from the participants, complete general and systemic examinations were performed, and weight, height, and blood pressure were recorded. Blood tests for hormonal assessment include free triiodothyronine (fT₃), free thyroxine (fT₄), TSH, and serum insulin. Glycated hemoglobin was measured, and HOMA-IR was used to evaluate insulin resistance. **Results.** No significant differences were found in the levels of fT₃ and fT₄ in both groups. The mean fT₃ was 1.59 ± 0.20 nmol/L in the case group and 1.72 ± 1.20 nmol/L in the control group ($p = 0.28$). The mean fT₄ was 76.8 ± 2.7 nmol/L in the case group and 77.21 ± 0.10 nmol/L in the control group ($p = 0.13$). Significant differences were shown in the level of TSH between the two groups ($p < 0.0001$). There was a substantial difference in HbA1c in both groups; the mean was 4.87 ± 0.50 % in the case group and 4.12 ± 0.80 % in the control group ($p < 0.0001$). Likewise, HOMA-IR shows a significant difference between the two groups; the mean was 2.65 ± 1.70 in the case group and 1.31 ± 2.80 in the control ($p = 0.0001$). **Conclusions.** Elevated HbA1c and increased insulin resistance in subclinical hypothyroidism patients suggest a potential link between thyroid dysfunction and glucose metabolism dysregulation. These findings highlight the need to carefully interpret HbA1c levels in subclinical hypothyroidism when assessing glycemic status.

Keywords: subclinical hypothyroidism; glycated hemoglobin; insulin resistance

Introduction

The thyroid hormones play a key role in many metabolic processes, including carbohydrate metabolism. Free thyroxine (fT₄) and free triiodothyronine (fT₃) have both insulin-enhancing (agonistic) and insulin-inhibiting (antagonistic) effects [1].

Patients with overt hyper- and hypothyroidism have profound changes in glucose metabolism, including increased gluconeogenesis and glycogenolysis that lead to increased hepatic glucose production in patients with hyperthyroidism and increased insulin resistance and glucose intolerance [2].

On the other hand, hypothyroidism has a complex impact on glucose metabolism: while some patients are more prone to hypoglycemia [3], other studies found an association between hypothyroidism and insulin resistance [4].

Glycated hemoglobin (HbA1c) is a fraction of HbA, representing about 5% of it. The process of forming glycated hemoglobin is a normal physiological process. However, an increase in average plasma glucose levels leads to a rise in HbA1c. HbA1c provides information about average plasma glucose levels over the past two to three months, which is the approximate half-life of red blood cells (RBCs) [5].

HbA1c levels can be affected by overt hypothyroidism. Higher HbA1c is found in diabetic patients with hypothyroidism, indicating poor glycemic control under the effect of increased insulin resistance in these patients [6]. Not only diabetic patients, but studies also found elevated levels of HbA1c in nondiabetic persons with hypothyroidism [7].

Subclinical hypothyroidism is an increased serum thyroid-stimulating hormone (TSH) level, while serum free thyroid hormone levels remain normal. Patients with subclinical hypothyroidism may not exhibit any clinical features of hypothyroidism and are usually diagnosed through routine laboratory tests [8, 9].

The association between overt hypothyroidism and HbA1c is well established.

In this study, we **purposed** to evaluate glycated hemoglobin level in nondiabetic patients with subclinical hypothyroidism and also assess insulin resistance as a secondary outcome.

Materials and methods

Study design. This study is a cross-sectional observational study conducted at the Endocrine and Diabetes Center in Al-Najaf, Iraq, from March 2023 to November 2024. Participants were classified based on thyroid status, and their HbA1c and insulin resistance were assessed at a single time point.

Ethical approval. The study's objective was explained, and informed consent was obtained from all the participants. The current study followed the Declaration of Helsinki (revised in 2013).

Participants and procedure. Two hundred participants were included in this study, 100 (53 female and 47 male) nondiabetic individuals with subclinical hypothyroidism as a case group. The control group consists of 100 (54 female and 46 male) nondiabetic euthyroid individuals matched for age, gender, and BMI.

Inclusion criteria. Subclinical hypothyroid was defined as TSH > 5 mIU/L with normal fT₃ and fT₄. Nondiabetic status was confirmed by fasting blood glucose < 126 mg/dL and HbA1c > 6.5 %, following American Diabetes Association guidelines [10].

Exclusion criteria. All the patients were assessed on the following exclusion criteria: diabetic patients, overt hypo- or hyperthyroidism, patients with renal or liver impairment, patients with anemia or hemoglobinopathies, pregnant women.

After an explanation of the study's purpose in Arabic, the participants were asked to provide a history, including the duration of the disease and any symptoms of hypothyroidism, such as hair loss, cold intolerance, weight changes, etc. We also inquired about any medications that could affect the study's results, like steroids, metformin, and thyroxine.

A complete general and systemic examination was conducted, which involved looking for signs of insulin resistance, such as acanthosis nigricans. Additionally, participants' weight, height, and blood pressure were recorded.

Data collection. The selected participants underwent tests to evaluate fT₃, fT₄, and TSH. TSH was evaluated by chemiluminescence immunoassay. Reference levels: fT₃ 0.9–2.5 nmol/L, fT₄ 60–150 nmol/L, TSH 0.5–5 mIU/L, fasting blood glucose (FBG) 70–156 mg/dL, insulin < 25 mIU/L, HbA1c 4–6.4 %, HOMA-IR > 1.9 (initial insulin resistance). A 5 ml of fasting blood samples were aspirated to evaluate serum insulin, HbA1c, blood urea, and serum creatinine. HbA1c levels measured by high-performance liquid chromatography of the instrument from the Boditech manufacturer. The hormones were tested using Mini Vidas' automated immunoassay system based on immunofluorescence assay. To assess insulin resistance, we used the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) in both groups. The following formula calculated HOMA-IR: basal insulin concentration (μU/ml) × fasting blood glucose (mg/dl)/405 [11].

Statistical analysis. All collected data were verified before entry into a computerized database. Statistical analysis was performed using SPSS (V.30). Continuous variables were presented as mean ± standard deviation (SD). Between-group comparisons were conducted using the independent t-test for normally distributed variables. A p-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

We studied one hundred nondiabetic patients with subclinical hypothyroidism and one hundred healthy controls.

Demographic data. Patients and healthy controls baseline characteristics are listed in Table 1. The mean age of the cases group was 37.31 ± 5.30 years, while the mean age of the control group was 38.23 ± 6.60 years. The mean weight of the cases group was 80.2 ± 7.1 kg, and the mean weight of the control group was 79.5 ± 1.9 kg. The BMI of the cases group was 28.31 ± 4.10 kg/m², and the BMI of the controls was 27.76 ± 3.20 kg/m². The hemoglobin had no significant difference between the two groups; the hemoglobin of the case group was 13.65 ± 8.20 mg/dL, while the mean of hemoglobin of the control group was 14.12 ± 1.10 mg/dL (p = 0.57).

Outcome data. No significant differences were found in the levels of fT₃ and fT₄ in both groups. The mean fT₃ was 1.59 ± 0.20 nmol/L in the case group and 1.72 ± 1.20 nmol/L in the control group (p = 0.28). The mean fT₄ was 76.8 ± 2.7 nmol/L in the case group and 77.21 ± 0.10 nmol/L in the control group (p = 0.13).

Table 1. Baseline characteristics of both groups

Parameter	Cases	Controls	p-value
Age, years	37.31 ± 5.30	38.23 ± 6.60	0.27
Weight, kg	80.2 ± 7.1	79.5 ± 1.9	0.34
BMI, kg/m ²	28.31 ± 4.10	27.76 ± 3.20	0.29
Hemoglobin, g/dL	13.65 ± 8.20	14.12 ± 1.10	0.57

Table 2. Thyroid status parameters

Parameter	Cases	Controls	p-value
fT ₃ , nmol/L	1.59 ± 0.20	1.72 ± 1.20	0.28
fT ₄ , nmol/L	76.8 ± 2.7	77.21 ± 0.10	0.13
TSH, mIU/dL	8.1 ± 5.2	3.93 ± 1.40	< 0.0001

Table 3. Glycated hemoglobin and insulin resistance parameters

Parameter	Cases	Controls	p-value
FBG, mg/dL	102.2 ± 1.6	98.7 ± 2.3	< 0.0001
Insulin, mIU/L	8.25 ± 0.30	6.53 ± 4.20	0.0001
HbA1c, %	4.87 ± 0.50	4.12 ± 0.80	< 0.0001
HOMA-IR	2.65 ± 1.70	1.31 ± 2.80	0.0001

There was a significant difference in the level of TSH between the two groups. The mean of TSH was 8.1 ± 5.2 mIU/dL in the case group, and 3.93 ± 1.40 mIU/dL in the controls ($p < 0.0001$) as shown in Table 2.

There was a significant difference in fasting blood glucose level with a mean of 102.2 ± 1.6 mg/dL in the case group and 98.7 ± 2.3 mg/dL in the controls ($p < 0.0001$). The level of fasting insulin shows a significant difference between the two groups, with a mean of 8.25 ± 0.30 mIU/L in the case group and 6.53 ± 4.20 mIU/L in the controls ($p = 0.0001$). There was a significant difference in HbA1c in both groups, the mean was 4.87 ± 0.50 % in the case group and 4.12 ± 0.80 % in the controls ($p < 0.0001$). Likewise, there was a significant difference in HOMA-IR between the groups, the mean was 2.65 ± 1.70 in the case group and 1.31 ± 2.80 in the controls ($p = 0.0001$) as shown in Table 3.

Discussion

HbA1c is an important indicator of glycemic control. A value between 5.7 and 6.5 % indicates prediabetes, whereas a value of 6.5 % or higher is classified as diabetes mellitus [12].

Thyroid dysfunction is a common endocrine disorder in Iraq. We assessed the impact of subclinical hypothyroidism on HbA1c for better estimation and interpretation.

This study found a significant difference in HbA1c levels between the subclinical hypothyroidism group and the control group ($p < 0.0001$). HbA1c was higher in patients with subclinical hypothyroidism. There were no significant differences between the cases and controls in terms of age, BMI, gender, serum fT₃, fT₄, and hemoglobin levels. Age, gender, and thyroid hormone levels did not affect HbA1c in both groups.

Individuals with subclinical hypothyroidism exhibited significantly elevated TSH levels when compared to the controls.

The outcomes of this study are consistent with the findings of other studies. M.G. Makadia et al. found that nondiabetic subjects with subclinical hypothyroidism have higher HbA1c levels [13]. V.S. Ram et al. showed that levels of HbA1c are elevated in nondiabetic persons with subclinical hypothyroidism [14]. E. Billic-Komarica et al. found a significant positive association between HbA1c levels and serum TSH [15].

In our study, there was a significant difference in the serum insulin and fasting blood glucose between the group of subclinical hypothyroidism and the controls. Serum insulin and fasting blood glucose were higher in the subclinical hypothyroid group compared to the control group; there was also a significant difference in HOMA-IR levels between the two groups. HOMA-IR was higher in the case group compared to the controls.

Similar to our findings, Z. Velija-Asimi et al. found that patients with subclinical hypothyroidism have higher fasting blood glucose levels than normal, suggesting an early disorder of glucose metabolism [16]. F. Rong et al. in their meta-analysis found that the risk of type 2 diabetes mellitus increased by 11 % for every 1 mIU rise in TSH [17]. A. Al-Sayed et al. in a study on women from Kuwait, found that levels of insulin were higher in patients with subclinical hypothyroidism [18]. One explanation of the association between insulin resistance and subclinical hypothyroidism is TSH binding to preadipocytes via TSH receptors, leading to preadipocyte differentiation and the formation of adipocytes, which promote obesity and insulin resistance [19]. Another explanation is the inflammatory effects of subclinical hypothyroidism and its effect on inflammatory C-reactive protein; C-reactive protein was higher in persons with subclinical hypothyroidism compared to normal [20]. Subclinical hypothyroidism may decrease the release of inflammatory cytokines, which mediate inflammatory reactions and hyperinsulinemia, and decrease insulin sensitivity, as HbA1c can be used to indicate insulin resistance [21]. The apparent association between subclinical hypothyroidism and hyperinsulinemia, along with insulin resistance, can account for the increased HbA1c levels in patients suffering from subclinical hypothyroidism.

The parallels between subclinical hypothyroidism and idiopathic hirsutism – both exhibiting insulin resistance despite normal glucose tolerance – warrant cautious interpretation of glycemic markers (e.g., HbA1c) in endocrine disorders to avoid misclassification of diabetes risk [22].

The PCOS study noted elevated fasting blood glucose in obese patients (105.76 ± 17.93 vs. 97.50 ± 16.49 mg/dL, $p = 0.05$) [23], mirroring the subclinical hypothyroidism study’s findings of higher HbA1c in euthyroid patients (4.87 vs. 4.12 %, $p < 0.0001$) [22]. Both highlight the need to contextualize glycemic markers (HbA1c, FBG) within endocrine and metabolic profiles to avoid misdiagnosis of dysglycemia.

Conclusions

This study highlights that nondiabetic patients with subclinical hypothyroidism exhibit significantly higher HbA1c levels, fasting glucose, insulin, and HOMA-IR, suggesting a potential link between thyroid dysfunction and insulin resistance.

These findings underscore the importance of carefully interpreting HbA1c levels in patients with subclinical hypothyroidism, as misclassification of prediabetes or diabetes risk may occur.

Future research should focus on larger, multicenter longitudinal studies to assess the long-term impact of SH treatment on glucose metabolism and insulin sensitivity.

References

1. Sinha RA, Yen PM. Metabolic messengers: thyroid hormones. *Nat Metab.* 2024;6(4):639-650. doi: 10.1038/s42255-024-00986-0.
2. Krishnamurthy H, Suresh C, Siriwardhane T, Krishna K, Song Q, et al. Association between thyroid dysfunction and insulin resistance: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2025;15(1):e076397. doi: 10.1136/bmjopen-2023-076397.
3. Eom YS, Wilson JR, Bernert VJ. Links between thyroid disorders and glucose homeostasis. *Diabetes Metab J.* 2022;46(2):239-256. doi: 10.4093/dmj.2022.0013.
4. Safari F, Nabavizadeh A, Vardanjani HM. The association between thyroid function and insulin resistance as measured by the metabolic score for insulin resistance (METS-IR): insights from NHANES 2007–2012. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):267. doi: 10.1186/s12902-024-01779-y.
5. Colosimo S, Miller H, Koutoukidis DA, Marjot T, Tan GD, et al. Glycated haemoglobin is a major predictor of disease severity in patients with NAFLD. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;217:111820. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111820.
6. 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.
7. Shi M, Zhang Y, Fan WQ, Chen Y, Xie YT, et al. Role of cumulative hemoglobin A1c levels and insulin doses in insulin resistance-related metabolic disorders in patients with type 1 diabetes. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2025;64(4):309-317. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20241117-00761 (in Chinese).
8. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(3):351-365. doi: 10.1080/03007995.2023.2165811.
9. Ku EJ, Yoo WS, Chung HK. Management of subclinical hypothyroidism: a focus on proven health effects in the 2023 Korean Thyroid Association guidelines. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2023;38(4):381-391. doi: 10.3803/enm.2023.1778.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care

in diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-s002.

11. Diniz MFHS, Beleigoli AMR, Schmidt MI, Duncan BB, Ribeiro ALP, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica.* 2020;36(8):e00072120. doi: 10.1590/0102-311x00072120.

12. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakhar-kar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights.* 2016;11:95-104. doi: 10.4137/bmi.s38440.

13. Makadia MG, Patel VI, Patel KP, Shah AD, Chaudhari KS, et al. Study of glycated haemoglobin (HbA1c) in non-diabetic subjects with subclinical hypothyroidism. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):BC01-BC04. doi: 10.7860/jcdr/2017/22600.9479.

14. Ram VS, Kumar G, Kumar M, Verma VK, Kela D, Ali K. Association of subclinical hypothyroidism and HbA1c levels in non-diabetic subjects attending rural tertiary care centre in central India. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(8):3345-3349. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20173097.

15. Billic-Komarica E, Beciragic A, Junuzovic D. The importance of HbA1c control in patients with subclinical hypothyroidism. *Mater Sociomed.* 2012;24(4):212-219. doi: 10.5455/msm.2012.24.212-219.

16. Velija-Asimi Z, Karamehic J. The effects of treatment of subclinical hypothyroidism on metabolic control and hyperinsulinemia. *Med Arh.* 2007;61(1):20-21.

17. Rong F, Dai H, Wu Y, Li J, Liu G, et al. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med.* 2021;19(1):257. doi: 10.1186/s12916-021-02121-2.

18. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J.* 2006;53(5):653-657. doi: 10.1507/endocrj.k06-018.

19. Alsulami SS, Baig M, Albeladi AH, Alyoubi SB, Alsubaie SA, et al. Correlation between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: a retrospective study. *Saudi J Med Med Sci.* 2023;11(3):250-256. doi: 10.4103/sjms.sjms_225_22.

20. Walczak K, Sieminska L. Obesity and thyroid axis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9434. doi: 10.3390/ijerph18189434.

21. Yu YT, Ho CT, Hsu HS, Li CI, Davidson LE, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with elevated high-sensitive C-reactive protein among adult Taiwanese. *Endocrine.* 2013;44(3):716-722. doi: 10.1007/s12020-013-9915-0.

22. Alaasam M, Al-Badairi J, Abboodi R. Insulin resistance in Iraqi women with idiopathic hirsutism in Najaf City: a case-control study. *Qatar Med J.* 2024;2024(4):72. doi: 10.5339/qmj.2024.72.

23. Hussein SRM, Sadiq AM, Johar SA, Nasrawi AJM. Insulin level, lipid profile, and HOMA index in lean and obese patients with polycystic ovary syndrome. *J Med Life.* 2023;16(8):1258-1263. doi: 10.25122/jml-2023-0040.

Received 09.06.2025

Revised 04.09.2025

Accepted 15.09.2025 ■

Information about authors

Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam, Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq; e-mail: mayssamr.alaasam@uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-8888-8782>

Raffat Hilal Abboodi, Senior Doctor, Department of Internal Medicine, Al Najaf Teaching Hospital, Iraq; e-mail: rafidhilal@gmail.com

Hayder Nadhim Mohsin Al-Khayyat, Senior Doctor, Department of Internal Medicine, Al Sadar Medical City, Iraq; e-mail: hnmak79@gmail.com

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.

Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam¹, Raffat Hilal Abbood², Hayder Nadhim Mohsin Al-Khayyat³

¹ University of Kufa, Iraq

² Al Najaf Teaching Hospital, Iraq

³ Al Sadar Medical City, Iraq

Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники глікемії та інсулінорезистентність в іракських пацієнтів без цукрового діабету: перехресне дослідження

Резюме. Актуальність. Субклінічний гіпотиреоз є поширеною ендокринною проблемою в Іраку. Його діагностують за підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та нормальним умістом вільних гормонів щитоподібної залози в сироватці крові. Глікований гемоглобін (HbA1c) використовується як маркер довгострокового глікемічного контролю, але його надійність у контексті субклінічного гіпотиреозу залишається неясною. **Мета:** оцінка рівнів глікованого гемоглобіну та інсулінорезистентності в осіб без цукрового діабету із субклінічним гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 200 пацієнтів: сто без цукрового діабету із субклінічним гіпотиреозом та сто здорових осіб контрольної групи. В учасників було зібрано анамнез, проведено повне загальне й системне обстеження, а також зареєстровано вагу, зріст та артеріальний тиск. Для визначення гормонального статусу досліджували рівні вільного трийодтироніну (вТ₃), вільного тироксину (вТ₄), ТТГ та сироваткового інсуліну. Було виміряно HbA1c, а для оцінки інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-IR. **Результати.** Не виявлено суттєвих відмін-

ностей у рівнях вТ₃ і вТ₄ в обох групах. Середнє значення вТ₃ становило $1,59 \pm 0,20$ нмоль/л у групі дослідження й $1,72 \pm 1,20$ нмоль/л у контрольній групі ($p = 0,28$). Середній рівень вТ₄ дорівнював $76,8 \pm 2,7$ нмоль/л у групі дослідження та $77,21 \pm 0,10$ нмоль/л — у контрольній ($p = 0,13$). Вірогідні відмінності знайдено в рівнях ТТГ між двома групами ($p < 0,0001$). Зафіксовано вірогідну різницю щодо вмісту HbA1c в обох групах; середнє значення становило $4,87 \pm 0,50$ % у першій групі та $4,12 \pm 0,80$ % — у контрольній ($p < 0,0001$). Аналогічно індекс НОМА-IR вірогідно відрізнявся між двома групами: середні значення становили відповідно $2,65 \pm 1,70$ та $1,31 \pm 2,80$ ($p = 0,0001$). **Висновки.** Підвищений рівень HbA1c та інсулінорезистентність у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом свідчать про потенційний зв'язок між дисфункцією щитоподібної залози та порушенням регуляції метаболізму глюкози. Ці дані підкреслюють необхідність ретельного аналізу вмісту HbA1c у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом при оцінці глікемічного статусу. **Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз; глікований гемоглобін; інсулінорезистентність

I.O. Malyshevskiy¹, Yu.M. Myshkovskiy², O.I. Sydorchuk³, O.B. Rusak², O.Y. Khomko², P.V. Kyfiak²
¹ Chernivtsi Regional Clinical Oncology Centre, Chernivtsi, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Linkage of blood glucose, insulin and insulin resistance with excessive body weight in patients with abdominal malignancies

Abstract. Background. There is evidence that different types of malignancies may have associations with diabetes mellitus (DM) and changes in carbohydrates metabolism. Other metabolic disorders like obesity may further influence management and patients' follow-up. There are multiple connections between both metabolism disorders and abdominal malignancies (AM). They may result from slightly different mechanisms with up to 80 % of patients with pancreatic cancer had DM. The purpose was to study the clinical and pathogenetic implications of the glucose metabolism in patients with abdominal malignancies and excessive body weight. **Materials and methods.** This cohort-based observational study involves a total of 151 patients with AM divided into study ($n = 121$, body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²) and control ($n = 30$, BMI ≤ 29 kg/m²) groups. The diagnosis, staging, prevalence of the process, and concomitant pathology, anthropometric and statistical parameters were analyzed, and carbohydrate metabolism indicators such as blood glucose, insulin and HOMA-IR were assessed. **Results.** The presence of AM did not significantly influence the blood glucose concentration. The mean value of glucose in study group in patients with excessive body weight was 1.46 times ($P = 0.014$) higher compared to control group with BMI ≤ 29 kg/m² depicting present changes in carbohydrates metabolism in these patients. While insulin did not differ between groups, HOMA-IR value was 1.57 times ($P = 0.023$) higher in study group patients. **Conclusions.** Changes of carbohydrate metabolism mark the difference between obese and non-obese patients with abdominal malignancies and may be considered an important clinical factor in potentially aggravating the overall condition of the patients and increasing the risk of postoperative complications and treatment failure. Therefore, it is plausible to consider consultation of the specialized endocrinologist in obese AM patients or the routine inclusion of such specialist into the general cancer team.

Keywords: obesity; abdominal cavity; malignancies; surgery; insulin; HOMA-IR; glucose; diabetes mellitus

Introduction

Malignancies of abdominal organs or commonly defined as abdominal malignancies (AM) are among the most common malignancies of different locations [1]. Existing epidemiological studies indicate a steady annual growth of abdominal malignancies in contrast to a slight lowering in the occurrence of malignancies in other localizations, which makes their significance even more pronounced [2].

Among the most clinically important AMs, the digestive tract (oesophagus, stomach and bowel) cancers reached 194,980 in males and 153,860 in females (348,840 in total) new cases in USA only in 2023 with estimated overall mor-

talidity reaching 172,010. Whereas the colorectal cancer alone is the single major contributor into this statistic with 153,020 new cases annually and mortality rate of 52,550, pancreatic and hepatobiliary cancers are the second and the third most important AMs in Western countries [3, 4].

The gastric malignancies (about 1 million newly diagnosed cases) are responsible for 5–6 % of all new malignancies and about 800,000 deaths annually, or approximately 8 % of all deaths related to neoplasms, and ranks fourth leading cause of cancer-related mortality [5]. Contemporary findings indicate associations of AM with various genetic polymorphisms of different genes, including those directly

responsible for metabolism regulation and control [6]. There are multiple similarities between occurrence of colorectal, genitourinary and liver tumours and their course emphasizing development of metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM) and obesity, with a number of nucleotide polymorphisms which are responsible for these changes [7].

Therefore, existing genetic associations link AMs and various metabolic and immune disorders, and risk of various comorbidities are well known in this regard [8, 9]. In addition, multiple studies associate obesity and DM as the important factors significantly increasing the prevalence and worsening the prognosis of different pathologies including cardiovascular conditions and various malignancies including AMs [10].

It is known that diet rich in saturated fats, especially oversaturated fats, consumption of refined carbohydrates and animal proteins, in conjunction with a low consumption of vegetable fibers and inadequate physical activity are important factors playing role in development of digestive malignancies [11]. These factors participate in the formation of morbid obesity, diabetes mellitus (DM), metabolic syndrome, and different metabolism associated conditions like metabolism-associated steatotic liver disease, hypertension, and other common pathologies [12, 13]. However, coronary artery disease, hypertension, and DM are the most common among them possibly leading to urgent interventions and hospitalizations [14, 15].

It has been found that diabetes contributes to the onset of breast cancer via various mechanisms, such as mitogenic hyperinsulinaemia/insulin-like growth factor pathway signalling, hyperglycaemia, inflammation caused by excess fat, and alterations in the levels of sex hormones [16, 17]. Insulin resistance (IR) is commonly described as a decreased response of body cells to insulin and is observed when a lowering of plasma glucose to physiological levels requires more insulin than usual [18]. It is characterized by hyperinsulinemia, accompanying IR and can be found in AM patients as insulin may act as an oncogenic factor [19]. It is an important factor in increased obesity-related cancer mortality and morbidity. Thus, the overall condition risk can be significantly reduced by modifying lifestyle and reduced consumption of red meat and processed meat products, increasing dietary fibers content [20, 21].

The HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) index is a measure used to assess IR, consequently helping to detect any abnormalities in glucose metabolism, which may be precursors to DM and other metabolic diseases [22]. There is an association between plasma insulin concentrations and AM appearance and progression is likely to be due to a direct effect of these hormones on malignant cells: the insulin receptor is commonly expressed in neoplasms, as are downstream mediators in the canonical insulin signalling cascade, although tumour insulin receptor expression and activation by insulin may not correlate with the obesity association of cancer types [23].

Whereas there are multiple connections between both metabolism disorders and AM, they may result from slightly different mechanisms with up to 80% of patients with pancreatic cancer had DM and antidiabetic medications like metformin can affect risk of malignancies. DM and obesity may lead to lipid deposition in liver and other tissues, which in turn adds to impairment of insulin-related glucose transport in organs, and promote lowered hepatic glycogen synthesis with increased gluconeogenesis, and contributing to fasting and postprandial hyperglycaemia and hyperinsulinemia, therefore increasing the risk of cancer and other metabolism-associated diseases [24].

Therefore, the associations of abdominal malignancies, obesity, and glucose metabolism require additional study.

The purpose of the study was focused on researching the clinical and pathogenetic implications of the glucose metabolism in patients with abdominal malignancies and excessive body weight.

Materials and methods

The study conforms to generally accepted standards of bioethics in accordance with EUC Directive No. 609 of 24.11.1986, GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964–2000), and was conducted during 2022–2024 in the Chernivtsi Regional Clinical Oncology Centre and the Oncology Clinic of the Bukovinian State Medical University.

Table 1. Comparative clinical characteristics of the contingent of patients with malignant neoplasms of abdominal organs depending on BMI (n = 151)

Variable	BMI ≤ 29, n = 30 (control)	BMI ≥ 30, n = 121 (study)	P
Age (years)	59.11 ± 11.37	64.28 ± 10.14	> 0.05
Sex: — male; — female	17 (56.67 %) 13 (43.33 %)	69 (57.02 %) 52 (42.98 %)	> 0.05
Positive anamnesis	19 (63.33 %)	71 (58.69 %)	> 0.05
Smoking	11 (36.67 %)	45 (37.19 %)	> 0.05
Alcohol intake	7 (23.33 %)	61 (50.41 %)	0.029
BMI (kg/m²)	26.01 ± 2.25	34.56 ± 1.01	0.0023
Waist circumference (cm)	98.44 ± 3.25	109.70 ± 4.05	0.032
CCI	6.21 ± 0.53	11.14 ± 2.05	0.022

Notes: BMI — body mass index; CCI — Charlson Comorbidity Index.

Table 2. Comparative characteristics of carbohydrate metabolism indicators in patients with malignant neoplasms of abdominal organs depending on BMI (n = 151)

Variable	BMI ≤ 29, n = 30	BMI ≥ 30, n = 121	P
Blood glucose, mmol/l	4.93 ± 0.65	7.21 ± 0.63	0.014
Insulin, mIU/ml	7.25 ± 3.39	9.21 ± 2.65	> 0.05
HOMA-IR	1.78 ± 0.23	2.79 ± 0.37	0.023

The database was formed and statistical calculations were performed using the Microsoft Office 365 system and clinical calculators provided by MDCalc online platform. Confidence interval of 95% (p < 0.05) was accepted as validity threshold.

Results

Observation and epidemiological data collected from a total of 151 patients with different intra-abdominal tumours. Detailed comparative data of the study (BMI ≥ 30) and control groups (BMI ≤ 29) is presented in Table 1.

No significant differences were observed between study and control groups emphasizing age, sex, family anamnesis, and smoking. Expectedly, BMI and waist circumference were 1.12–1.33 times higher in study group patients. Alcohol consumption and Charlson Comorbidity Index were 1.79–2.16 times above the control group figures.

The obtained data characterizing carbohydrate metabolism is presented in Table 2. Whereas the presence of AM did not significantly influence the blood glucose concentration, the mean value of glucose in study group in patients with excessive body weight (obese) was significantly (1.46 times) higher compared to control group patients with BMI ≤ 29 depicting present changes in carbohydrates metabolism in these patients.

However, the insulin activity didn’t differ significantly between both groups outlining the fact that differences in blood glucose were not related to insulin dysregulation. This fact is confirmed by increase insulin resistance in obese patients with AM, with 1.57 times higher HOMA-IR value in study group compared to control.

Discussion

DM, obesity, and the metabolic syndrome became increasingly prevalent in the over the past decades, hence the impact of these risk factors on the growing epidemic of cancer and other chronic non-infectious diseases attracts common attention [25].

Multiple studies showed that excessive body weight is associated with an increased risk of all-cause mortality, including DM, arterial hypertension, chronic heart failure, stroke, and particularly different types of tumours [26]. There is generally an indirect but often direct association of obesity, DM and carcinogenesis reaching up to 51 % of all AMs [14].

Violations of carbohydrates metabolism and DM have increased by more than 60 % during last decades and DM is now diagnosed in about 10 % of all adults with figures raising up to 15–20 % in retired population. Moreover, an additional 7 and 3 % of these age groups respectively, an undiagnosed DM is present, and the growing prevalence of DM is expected to double by the year 2050 [27].

Previous findings indicate the important role of insulin resistance in development of various metabolism-associated conditions and associations between abdominal tumours and insulin resistance [11, 21]. Expectedly, this study indicates that AM patients with excessive body weight demonstrate higher glucose concentration, which may link to their comorbidities as found by other studies [10, 14]. Interestingly, significantly increased glucose concentration does not correlate with increased insulin levels. However, this phenomenon is not new and is observed in different conditions, including DM itself, hypertension and others [4, 12].

Resulting insulin resistance as confirmed by multiples sources supports development of both metabolism-associated conditions and carcinogenesis itself provoking parallel development of diseases and potentially complicating treatment of AM patients and leading to the need of treatment correcting [16, 20].

Conclusions

Changes of carbohydrate metabolism mark the difference between obese and non-obese patients with abdominal malignancies and may be considered as an important clinical factor in potentially aggravating of the overall condition of the patients and increasing the risk of postoperative complications and treatment failure. Therefore, it is plausible to consider consultation of the specialized endocrinologist in obese AM patients or the routine inclusion of such specialist into the general cancer team.

References

1. Kozhukhov S, Dovganych N, Smolanka I, Kryachok I, Kovalyov O. Cancer and war in Ukraine: how the world can help win this battle. *JACC CardioOncol.* 2022;4(2):279-282. doi: 10.1016/j.jacc-cao.2022.04.001.

2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. *Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin.* 2025;75(1):10-45. doi: 10.3322/caac.21871.

3. Wagle NS, Nogueira L, Devasia TP, Mariotto AB, Yabroff KR, et al. *Cancer treatment and survivorship statistics, 2025. CA Cancer J Clin.* 2025;75(4):308-340. doi: 10.3322/caac.70011.

4. Jin Q, Liu S, Zhang Y, Ji Y, Wu J, et al. Severe obesity, high inflammation, insulin resistance with risks of all-cause mortality and all-site cancers, and potential modification by healthy lifestyles. *Sci Rep.* 2025;15(1):1472. doi: 10.1038/s41598-025-85519-9.

5. Zhu B, Shen Q. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol.* 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.800995.

6. Shchubelka K, Wolfsberger WW, Oleksyk O, et al. Genomics of type 1 diabetes in Ukraine initiative. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2025;21(4):343-350. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1557.

7. Safadi H, Balogh Á, Lám J, Nagy A, Belicza É. Associations between diabetes and cancer: a 10-year national population-based retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;211:111665. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111665.
8. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stanko-va N. Features of anxiety and depression indicators in patients with autoimmune diabetes mellitus on the background of different vitamin D status. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2025;32(2):203–209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.
9. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Type 2 diabetes mellitus, cerebral small vessel disease and depressive disorders. *International Neurological Journal.* 2025;21(3):226–237. doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178.
10. Semianiv M, Sydorchuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshe-nyi O, et al. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2021;28(3):284–291. doi: 10.46389/rjd-2021-1042.
11. Wang J, Li D, Ye F, Li J, Qing Z, et al. Global epidemiology of early-onset digestive system malignancy: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025;40(6):1525–1535. doi: 10.1111/jgh.17012.
12. Pankiv I. Insulin resistance in patients with psoriasis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021;17(7):570–574. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973.
13. Sydorchuk L, Lytvyn B, Sydorchuk A, Yarynych Y, Daruvu-ri SP, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associ-ated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocr Regul.* 2024;58(1):195–205. doi: 10.2478/enr-2024-0023.
14. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *Cancers (Basel).* 2023;15(2):485. doi: 10.3390/cancers15020485.
15. Semianiv MM, Sydorchuk LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, Palamar AO, et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with es-sential arterial hypertension. *J Med Life.* 2021;14(6):782–789. doi: 10.25122/jml-2021-0018.
16. Hess B, Cahenzli M, Forbes A, Burgos R, Coccolini F, et al.; ESPEN Special Interest Group on Acute Intestinal Failure ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Manage-ment of acute mesenteric ischaemia: results of a worldwide survey. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;54:194–205. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.12.022.
17. Miranda BCJ, Tustumi F, Nakamura ET, Shimano VH, Kikawa D, Waisberg J. Obesity and colorectal cancer: a narrative review. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(8):1218. doi: 10.3390/medici-na60081218.
18. Caturano A, Erul E, Nilo R, Nilo D, Russo V, Rinaldi L, Acierno C, et al. Insulin resistance and cancer: molecular links and clinical perspectives. *Mol Cell Biochem.* 2025;480(7):3995–4014. doi: 10.1007/s11010-025-05245-8.
19. Mårholm JM, Carlsson M, Raun SH, Grand MK, Sørensen J, et al. Insulin resistance in patients with cancer: a systematic re-view and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2023;62(4):364–371. doi: 10.1080/0284186X.2023.2197124.
20. Cobianchi L, Dal Mas F, Massaro M, Biffi W, Catena F, et al.; Team Dynamics Study Group. Diversity and ethics in trauma and acute care surgery teams: results from an international survey. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):44. doi: 10.1186/s13017-022-00446-8.
21. De Simone B, Ansaloni L, Sartelli M, Kluger Y, Abu-Zidan FM, et al.; OBA trial supporters; Catena F. The operative mana-gement in bariatric acute abdomen (OBA) survey: long-term compli-cations of bariatric surgery and the emergency surgeon's point of view. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):2. doi: 10.1186/s13017-019-0281-y.
22. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.
23. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response me-ta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016;353:i2156. doi: 10.1136/bmj.i2156.
24. Reichert M, Sartelli M, Weigand MA, Hecker M, Oppelt PU, et al.; WSES COVID-19 emergency surgery survey collaboration group. Two years later: is the SARS-CoV-2 pandemic still having an impact on emergency surgery? An international cross-sectional survey among WSES members. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):34. doi: 10.1186/s13017-022-00424-0.
25. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia.* 2018;61(10):2140–2154. doi: 10.1007/s00125-018-4664-5.
26. Lohi P, Auvinen A, Niskanen L, Partonen T, Haukka J. Does the duration of diabetes increase the risk of cancer? A nationwide popu-lation-based cohort of patients with new-onset diabetes and a matched reference cohort. *Int J Cancer.* 2024;154(11):1940–1947. doi: 10.1002/ijc.34858.
27. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

Received 24.06.2025

Revised 22.08.2025

Accepted 29.08.2025 ■

Information about authors

Ihor Malyshevskiy, MD, PhD, General Director, Chernivtsi Regional Clinical Oncology Centre, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-5831-8256>
 Yuriy Myshkovskii, Lecturer, General Surgery and Urology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8034-365X>
 Oleg Sydorchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rsydorchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6209-1353>
 Oleg Rusak, Associate Professor, Department of Surgery 2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9017-2628>
 Oleg Khomko, Associate Professor, Department of Nursing, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0268-0524>
 Petro Kyfiak, Lecturer, Department of Anaesthesiology and Resuscitation, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-1538-1348>.

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 external funding was secured for this study.

Authors' contribution. I.O. Malyshevskiy, Yu.M. Myshkovskii — development of research design, final summary of the article, manuscript reviewing; O.B. Rusak — participating in development of research design, statistical workload; O.I. Sydorchuk, O.Y. Khomko — collecting and processing patients' data, writing the manuscript, reviewing literature; P.V. Kyfiak — collecting and processing patient data, reviewing final version of the manuscript, search of literature sources. All co-authors fully approved the manuscript for publication.

Малишевський І.О.¹, Мишковський Ю.М.², Сидорчук О.І.³, Русак О.Б.², Хомко О.Й.², Кифяк П.В.²

¹ Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Чернівці, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Зв'язок рівня глюкози крові, інсуліну та інсулінорезистентності з надмірною масою тіла в пацієнтів із злоякісними новоутвореннями черевної порожнини

Резюме. Актуальність. Доведено, що різні типи злоякісних новоутворень можуть бути пов'язані з цукровим діабетом та змінами в метаболізмі вуглеводів. Інші метаболічні порушення, як-от ожиріння, можуть додатково впливати на лікування й подальше спостереження таких хворих. Встановлено багато зв'язків між порушеннями метаболізму та злоякісними новоутвореннями черевної порожнини (ЗНЧП). Вони можуть бути наслідком дещо різних механізмів, причому до 80 % пацієнтів із раком підшлункової залози мали цукровий діабет. **Мета:** вивчити клінічні й патогенетичні наслідки змін метаболізму глюкози в пацієнтів із злоякісними новоутвореннями черевної порожнини та надмірною масою тіла. **Матеріали та методи.** Когортне обсерваційне дослідження загалом охоплювало 151 пацієнта зі ЗНЧП, розділених на основну ($n = 121$, індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²) та контрольну ($n = 30$, ІМТ ≤ 29 кг/м²) групи. Були проаналізовані діагноз, стадія, поширеність процесу і супутня патологія, низка антропометричних та статистичних параметрів, а також оцінені показники вуглеводного обміну, як-от рівень в крові глюкози,

інсуліну й індекс НОМА-ІР. **Результати.** Наявність ЗНЧП суттєво не впливала на концентрацію глюкози в крові. При цьому середнє значення глюкози в досліджуваній групі пацієнтів із надмірною масою тіла було в 1,46 раза ($P = 0,014$) вищим порівняно з контрольною групою з ІМТ ≤ 29 кг/м², що свідчить про наявні зміни в метаболізмі вуглеводів. Хоча рівень інсуліну не відрізнявся між групами, індекс НОМА-ІР був в 1,57 раза ($P = 0,023$) вищим в учасників досліджуваної групи. **Висновки.** Зміни вуглеводного обміну відрізняються в осіб з ожирінням та без нього і можуть розглядатися як важливий клінічний фактор, що потенційно погіршує загальний стан пацієнтів та збільшує ризик післяопераційних ускладнень і незадовільних результатів лікування. Тому цілком доцільно розглянути необхідність консультації ендокринолога в осіб з ожирінням або рутинне включення такого спеціаліста до загальної онкологічної команди.

Ключові слова: ожиріння; черевна порожнина; злоякісні новоутворення; хірургія; інсулін; НОМА-ІР; глюкоза; цукровий діабет

Булдигіна Ю.В.¹, Галецька А.Г.¹, Терехова Г.М.¹, Шляхтич С.Л.², Белякова Ю.І.¹¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3», м. Київ, Україна

Структурно-функціональні та імунні зміни щитоподібної залози в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом після перенесеного COVID-19

Резюме. Актуальність. Вивчення постковідних імунних змін, у тому числі автоімунних уражень щитоподібної залози (ЩЗ), залишається одним з пріоритетних напрямів сучасної ендокринології. **Мета:** порівняти структурно-функціональні та імунні показники у хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ) залежно від перенесеного COVID-19. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз перебігу АІТ залежно від перенесеного COVID-19 з оцінкою рівня тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоїдних гормонів та антитиреоїдних антитіл. У групу дослідження включено 200 пацієнтів з АІТ: 193 жінки (96,5 %) і 7 чоловіків (3,5 %) віком від 18 до 62 років (середній вік становив $33,80 \pm 0,60$ року). Усі хворі були розподілені на 3 групи: група 1 — пацієнти, у яких АІТ було встановлено до перенесеного COVID-19 (73 особи), група 2 — пацієнти, у яких АІТ діагностовано після COVID-19 (111 осіб), і контрольна група — пацієнти з АІТ, які не хворіли на COVID-19 (16 осіб). Здійснено визначення рівнів ТТГ, вільного тироксину (FT_4), а також антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), тиреоглобуліну (АТ-ТГ) і рецептора ТТГ (АТ-рТТГ) методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Статистичну обробку даних проведено з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel і MedCalc Statistical Software v.19.7.2. Для порівняння груп застосовували критерій Манна — Уїтні; відмінності вважали значущими при $p < 0,05$. **Результати.** Після перенесеного COVID-19 у пацієнтів спостерігається вірогідне ($p < 0,05$) збільшення рівня АТ-рТТГ, що може свідчити про активацію автоімунних процесів у ЩЗ навіть за відсутності явної тиреоїдної дисфункції. Об'єм ЩЗ вірогідно ($p < 0,05$) збільшується після COVID-19, що може бути проявом постзапальних або реактивних змін паренхіми залози у відповідь на вірусне ураження. **Висновки.** Рівні класичних маркерів автоімунного тиреоїдиту (АТ-ТПО, АТ-ТГ) залишалися стабільними і не відрізнялися між групами, що вказує на ймовірну іншу імунну мішень або механізм ураження ЩЗ після COVID-19.

Ключові слова: щитоподібна залоза; автоімунний тиреоїдит; тиреотропний гормон; антитіла до тиреоїдної пероксидази; антитіла до тиреоглобуліну; COVID-19

Вступ

Пандемія COVID-19 вплинула на життя людей у всьому світі й змінила ставлення лікарів до лікування багатьох хвороб. Це також змусило ендокринологів глибше поглянути на проблему розвитку тиреоїдної патології після COVID-19, щоб здійснювати його лікування з розумінням можливих наслідків та ускладнень з боку щитоподібної залози (ЩЗ). Хоча 13 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я не рекомендувала систе-

матичну оцінку функції ЩЗ у пацієнтів з COVID-19, поширеність підгострого тиреоїдиту й автоімунних захворювань ЩЗ обґрунтовує доцільність оцінки функції ЩЗ у пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, і виявлення будь-яких аномалій тиреоїдної функції потребує звернення до ендокринолога [1].

Оскільки тиреоїдні гормони впливають на численні системи організму, включно із серцево-судинною і дихальною, функціональний стан ЩЗ може мати прямий

вплив на перебіг інфекції COVID-19. Крім того, з огляду на те, що аномалії ЩЗ пов'язують з такими розладами, як цукровий діабет, ожиріння, дисфункція нирок і захворювання печінки, пацієнти з цими захворюваннями мають більшу ймовірність захворіти на COVID-19 з порівняно контрольованим перебігом.

Існує декілька теорій, що пояснюють вплив інфекції COVID-19 на ЩЗ. ЩЗ експресує багато рецепторів ACE2 і трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2), які використовуються SARS-CoV-1 і SARS-CoV-2 для проникнення й інфікування клітин хазіяїна [2]. SARS-CoV-2 також може генерувати імунну відповідь, активуючи лімфоцити Th1/Th17, викликаючи вивільнення інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини α , створюючи цитокиновий шторм [3]. Іншим імовірним механізмом є пряма інвазія та інфікування ЩЗ коронавірусом з верхніх дихальних шляхів, про що свідчить обширний апоптоз, який спостерігається при гістологічному дослідженні залози [4].

З огляду на поширеність дисфункції ЩЗ вважається доцільним обстеження її функції в пацієнтів, які потрапили до відділення невідкладної допомоги чи інтенсивної терапії, а також подальше спостереження з метою своєчасного виявлення гіпотиреозу чи тиреотоксикозу, пов'язаних із запальним або деструктивним тиреоїдитом. У майбутньому варто проводити проспективні дослідження, щоб поглибити епідеміологічні й клінічні знання, а також оптимізувати лікування захворювань ЩЗ у пацієнтів із COVID-19. Перспективним напрямком є вивчення зв'язку між ЩЗ і новими варіантами SARS-CoV-2, такими як Delta й Omicron [4].

Метою нашого дослідження було порівняння структурного і функціонального стану ЩЗ, антитиреоїдних антитіл у хворих на АІТ залежно від перенесеного COVID-19.

Матеріали та методи

Дослідження виконано відповідно до стандартів біоетичного комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (дозвіл від 12.04.2019, № 28/1-KE).

До групи обстежених хворих увійшли 200 пацієнтів з АІТ: 193 жінки (96,5 %) і 7 чоловіків (3,5 %) віком від 18 до 62 років (середній вік — $33,80 \pm 0,60$ року).

Для визначення об'єму й структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження на апаратах SSA-550A Nemio і SSA-580A NemioXG (Toshiba, Японія) з електронними лінійними датчиками частотою 9–12 МГц і довжиною сканувальної поверхні 6 см. Визначення рівнів тиреоїдного гормону (ТТГ), вільного тироксину (vT_4) проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина), референтні значення становили: ТТГ — $0,27\text{--}4,20$ мМО/л, vT_4 — $0,93\text{--}1,71$ нг/дл.

Дослідження рівнів антитиреоїдних антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) і тиреоглобуліну (АТ-ТГ) виконано методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas e 411 фірми Roche Diagnostics GmbH (Німеччина). Референтні значення для АТ-ТПО становили до 34 МО/мл, для АТ-ТГ — до 115 МО/мл.

Дослідження антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ) виконувалось в лабораторії DILA методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Siemens Architect 2000 (Німеччина). Референтні значення для АТ-рТТГ становили для позитивного результату $> 0,55$ МО/мл, для негативного — $< 0,55$ МО/мл.

Статистичну обробку даних проведено з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel. Для аналізу отриманих даних використані методи варіаційної статистики за допомогою програми MedCalc® Statistical Software v.19.7.2. Усі кількісні показники наведені у вигляді ME (Median), LQ (Lower Quartile), UQ (Upper Quartile). Категоріальні змінні подані у відсотках. З огляду на ненормальний характер розподілу даних вибірки порівняння груп здійснювали з використанням Mann-Whitney U Test. Відмінності середніх величин вважалися значимими при $p < 0,05$.

Результати

Було проведено ретроспективне дослідження клінічного перебігу АІТ залежно від перенесеної інфекції COVID-19. Були обстежені 200 пацієнтів з АІТ: 193 жінки (96,5 %) і 7 чоловіків (3,5 %) віком від 18 до 62 років.

Дослідження функціонального стану ЩЗ дозволило встановити, що еутиреоз спостерігався в 57 хворих; гіпотиреоз (субклінічний і явний з рівнем ТТГ $> 6,0$ мМО/л) визначався в 143 хворих, із яких компенсація препаратами левотироксину була в 58 осіб (діапазон ТТГ — $0,6\text{--}4,0$ мМО/л, середнє значення — $2,87 \pm 0,61$ мМО/л), декомпенсація гіпотиреозу — у 85 осіб (діапазон ТТГ — $6,1\text{--}83,5$ мМО/л, середнє значення — $9,75 \pm 2,48$ мМО/л).

Серед усіх обстежених пацієнтів з АІТ у 73 пацієнтів COVID-19 діагностували на тлі наявного АІТ, 111 пацієнтів захворіли на АІТ після COVID-19, 16 пацієнтів з АІТ не хворіли на COVID-19.

Відповідно хворі були розподілені на 3 групи: група 1 — пацієнти, у яких АІТ був встановлений до COVID-19, група 2 — пацієнти, у яких АІТ був діагностований після COVID-19, і контрольна група пацієнтів, які не хворіли на COVID-19.

У групу 1 увійшли 74 пацієнти, серед яких було 70 жінок і 4 чоловіки. У 58 пацієнтів (78,38 %) цієї групи спостерігався гіпотиреоз, а еутиреоз, відповідно, у 16 пацієнтів (21,62 %). Групу 2 становили 60 пацієнтів (58 жінок і 2 чоловіки), серед яких у 40 пацієнтів (66,67 %) спостерігався гіпотиреоз, у 20 пацієнтів (33,33 %) — еутиреоз. Контрольну групу становили 66 пацієнтів (65 жінок і 1 чоловік), серед яких було 45 пацієнтів з гіпотиреозом (68,18 %) і 21 (31,82 %) — з еутиреозом.

Було проаналізовано вік, індекс маси тіла і тиреоїдний статус (об'єм ЩЗ, рівні ТТГ, vT_4) у пацієнтів трьох груп. Результати подано в табл. 1.

Середній вік учасників був порівнянним у всіх трьох групах: 33,5 (29,0–40,0) року в групі 1; 31,0 (27,0–36,5) року в групі 2 і 32,0 (27–38) року в контрольній групі. Різниця між групами не досягала статистичної значущості, що дозволяє вважати вибірки порівнянними за віком.

Таблиця 1. Медіанні значення антропометричних і лабораторних показників у пацієнтів з АІТ залежно від перенесеного COVID-19

Показник	Група 1 (n = 74)	Група 2 (n = 60)	Група 3 (n = 66)
Вік, роки	33,5 (29,0–40,0)	31,0 (27,0–36,5)*	32 (27–38)
ІМТ, кг/м²	22,98 (20,55–27,10)	23,15 (20,90–26,68)	23,62 (20,31–26,79)
Об’єм ЩЗ, см³	12,05 (8,80–15,00)	12,85 (10,35–18,75)*	12,40 (9,80–15,40)
ТТГ, мМО/л	2,40 (1,52–4,40)	2,87 (1,09–4,60)	2,36 (1,20–4,07)
ВТ₄, нг/дл	1,03 (1,09–1,20)	1,13 (0,96–1,09)	1,17 (1,09–1,26)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з групою 1 за критерієм Манна — Уїтні (Mann-Whitney U Test).

Аналіз об’єму ЩЗ (V ЩЗ) показав його збільшення в пацієнтів з АІТ, які захворіли після COVID-19: медіана становила 12,85 см³ у групі 2 проти 12,05 см³ у групі 1 ($p < 0,05$). Збільшення V ЩЗ може відображати набрякові або реактивні зміни паренхіми у відповідь на вірусне ураження або запальну реакцію. У контрольній групі V ЩЗ не мав статистично значущих відмінностей порівняно з групами 2 і 3.

Рівень ТТГ залишався в межах нормальних значень і не відрізнявся між групами (2,40 мМО/л у групі 1; 2,87 мМО/л у групі 2; 2,36 мМО/л у групі контролю). Це свідчить про збереження центральної регуляції тиреоїдної осі в більшості обстежених.

Рівень ВТ₄ у всіх групах перебував у межах референтних значень і не мав статистично значущих відмінностей: 1,03 нг/дл у групі 1; 1,13 нг/дл у групі 2 і 1,17 нг/дл у групі 3.

Для оцінки впливу перенесеної інфекції COVID-19 на вираженість автоімунного процесу при АІТ було проведено порівняльний аналіз рівнів антитиреоїдних антитіл у пацієнтів різних груп. У табл. 2 наведено медіанні значення й інтерквартильний діапазон показників (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ) у трьох досліджуваних групах.

Як видно з табл. 2, рівні АТ-ТПО та АТ-ТГ були високими й варіабельними в усіх групах, однак статистично значущої різниці між групами не виявлено. Це свідчить про те, що автоімунна активація, пов’язана з COVID-19, не завжди проявляється через класичні антитіла до тиреоїдних антигенів.

Натомість рівень АТ-рТТГ був вірогідно вищим у пацієнтів після перенесеного COVID-19: 0,65 (0,23–1,15) МО/мл у групі 2 проти 0,30 (0,2–0,85) МО/мл у групі 1 ($p < 0,05$). Це може свідчити про активацію автоімунного процесу, індукованого COVID-19, навіть без явної клініки гіпертиреозу.

Отримані результати свідчать про можливий зв’язок між перенесеним COVID-19 і змінами в тиреоїдному статусі. Незважаючи на відсутність клінічно вираженого гіпо- чи гіпертиреозу, у частини пацієнтів після

COVID-19 спостерігалися статистично значущі зміни: підвищення АТ-рТТГ і збільшення об’єму ЩЗ. Це може свідчити про вплив COVID-19 на тиреоїдну тканину й імунну відповідь, що потребує подальшого моніторингу й уточнення клінічного значення.

Обговорення

Підгострий тиреоїдит (ПТ) може мати як вірусне, так і поствірусне походження. Деякі віруси, як-от грипу, COVID-19, вірус Епштейна — Барр, цитомегаловірус, гепатит, вірус Коксаки 16 і вірус епідемічного паротиту, були пов’язані з розвитком ПТ. У наукових публікаціях, присвячених частоті розвитку ПТ після перенесеного COVID-19, спостерігається значна варіабельність результатів, що може бути обумовлено як відмінностями в методології досліджень, так і особливостями популяційних вибірок у різних регіонах світу. Наприклад, вивчення захворюваності на ПТ під час спалаху COVID-19 в області Бреші, регіоні з найвищою поширеністю COVID-19 в Італії в період спалаху пандемії, не підтвердили збільшення захворюваності на ПТ [5].

Аналогічні результати були отримані в дослідженні Н. Bostan et al., метою якого було дослідити будь-які зміни в захворюваності й характеристиках ПТ шляхом порівняння допандемічного і пандемічного періодів. Автори провели ретроспективне одноцентрове дослідження, що включало 432 пацієнтів з уперше діагностованим ПТ у період із січня 2018 року по грудень 2021 року. Річну частоту ПТ розраховували як кількість нових випадків ПТ, поділену на загальну кількість амбулаторних пацієнтів у поточному році [6]. Виявлено, що в групі пацієнтів з ПТ після COVID-19 було більше осіб чоловічої статі, ніж у групі до пандемії (30,6 % проти 18,7 %; $p = 0,005$). Частота явного гіпертиреозу і середній рівень вільного тироксину були значно вищими в групі ПТ після COVID-19 ($p = 0,029$; $p = 0,001$).

У Південній Кореї було проведено ретроспективне міжсекційне популяційне дослідження захворюваності на ПТ під час пандемії COVID-19 з використанням бази даних Національної служби медичного страхування за

Таблиця 2. Рівні антитиреоїдних антитіл у хворих на АІТ залежно від перенесеного COVID-19

Показник	Група 1 (n = 74)	Група 2 (n = 60)	Група 3 (n = 66)
АТ-ТГ, МО/мл	78 (20–445)	76,50 (20,00–271,35)	87,0 (23,5–323,0)
АТ-ТПО, МО/мл	245,25 (72,70–658,0)	265,0 (83,5–738,2)	266,0 (70,9–600,0)
АТ-рТТГ, МО/мл	0,30 (0,2–0,85)	0,65 (0,23–1,15)*	0,6 (0,2–1,2)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з групою 1 за критерієм Манна — Уїтні (Mann-Whitney U Test).

період від 2017 по 2020 рік, яке включало 15 447 пацієнтів з діагнозом ПТ. Захворюваність на ПТ у 2020 році була вірогідно вищою, ніж у 2017–2019 роках (8,30 проти 7,27 на 100 тис. населення, $p < 0,001$), а захворюваність на респіраторно-вірусні захворювання, пов'язані з ПТ, окрім COVID-19, у 2020 році помітно знизилася. Пік захворюваності на ПТ у 2020 році припадав на вік 50–59 років, а співвідношення жінок і чоловіків становило 5,4 (подібно до 2017–2019 років) [7].

Дані метааналізу 24 статей, які включали загалом 69 випадків ПТ, пов'язаних із інфекцією SARS-CoV-2, засвідчили, що в усіх пацієнтів з ПТ спостерігались біль у щі і тиреотоксикоз. Клінічні, біохімічні й інструментальні характеристики ПТ, пов'язаного з SARS-CoV-2, схожі на ті, що спостерігались у випадках ПТ, зареєстрованих до пандемії COVID-19, але вони виявляються більш серйозними [8].

Перші випадки ПТ, пов'язаного з вакцинами проти SARS-CoV-2, були описані B.G. Iremli et al. [9] у трьох медичних працівників жіночої статі, які звернулися до клініки з болем у щі та втомою через 4–7 днів після вакцинації проти SARS-CoV-2. Пацієнтки мали негативні антитіла до ШЗ і раніше не мали захворювань ШЗ, інфекцій верхніх дихальних шляхів або COVID-19. Результати інструментальних і лабораторних досліджень відповідали ПТ. Надалі з'являлося все більше таких повідомлень про випадки або серії випадків про розвиток ПТ після вакцинації від COVID-19, яких налічувалось до 52 у 2022 році [10–12].

У сучасних наукових публікаціях недостатньо інформації щодо впливу COVID-19 на офтальмопатію Грейвса. Однак нещодавно описано активацію офтальмопатії Грейвса через 3 дні після другої дози вакцини проти COVID-19 у 50-річної жінки [13].

Зроблено припущення, що цитокіни відіграють патогенну роль у розвитку автоімунних захворювань ШЗ [14]. Безсимптомний автоімунний тиреодит може стати клінічно явним у пацієнтів з COVID-19 у результаті опосередкованого Th2 синтезу автоантитіл та опосередкованого Th1 клітинного імунітету. Дослідження показали, що АІТ під час COVID-19 може бути спричинений збільшенням секреції IL-6 і/або цитотоксичними ефектами Т-клітин як частиною гіперзапального стану [15, 16].

Аналіз звітів про випадки й обсерваційні дослідження АІТ і хвороби Грейвса у пацієнтів після COVID-19, здійснений E. Tatal et al., засвідчив, що COVID-19 може спричинити або загострити наявне захворювання в період ремісії. Автори дійшли висновку, що доцільно проводити регулярну оцінку функції ШЗ як у гострій фазі COVID-19, так і під час реконвалесценції, щоб не пропустити захворювання ШЗ і не відкладати лікування, особливо в пацієнтів з наявними автоімунними захворюваннями ШЗ [17].

Згідно з дослідженням, проведеним серед пацієнтів в Ірані, 5,4 % госпіталізованих з приводу COVID-19 мали гіпотиреоз. Більшість учасників були віком понад 50 років і не мали вищого рівня смертності порівняно з тими, хто не мав гіпотиреозу [18]. У дослідженні, у якому порівнювали пацієнтів з легкою або тяжкою пневмонією на тлі COVID-19, жоден з тих, хто був госпіталізований

з легкою пневмонією, не мав гіпотиреозу, тоді як у 3,2 % пацієнтів з тяжкою пневмонією був гіпотиреоз (2,4 % — явний і 0,8 % — субклінічний) [19].

Крім того, L.Y. Tee et al. [20] описали випадок явного первинного гіпотиреозу, який виник через 7 днів після завершення COVID-19, він був пов'язаний із хронічним АІТ. Отже, первинний гіпотиреоз може розвинутиися під час або після COVID-19.

Описано низку випадків розвитку АІТ після вакцинації проти SARS-CoV-2. У більшості пацієнтів в анамнезі відзначався цукровий діабет 1-го типу або сімейний анамнез автоімунної тиреоїдної патології. Середній вік пацієнтів становив 33 роки, а часовий інтервал від вакцинації до появи симптомів становив від 1 до 21 дня. Повідомляється про АІТ після застосування мРНК-вакцин SARS-CoV-2 або аденовірусних векторних вакцин [21–23].

Висновки

Після перенесеного COVID-19 у пацієнтів спостерігається вірогідне ($p < 0,05$) збільшення рівня антитіл до рецептора ТТГ, що може свідчити про активацію автоімунних процесів у щитоподібній залозі навіть за відсутності явної тиреоїдної дисфункції.

Об'єм ШЗ вірогідно ($p < 0,05$) збільшується після COVID-19, що може бути проявом постзапальних або реактивних змін паренхіми залози у відповідь на вірусне ураження.

Рівні класичних маркерів автоімунного тиреодиту (АТ-ТПО, АТ-ТГ) залишалися стабільними і не відрізнялися між групами, що вказує на ймовірну іншу імунну мішень або механізм ураження ШЗ після COVID-19.

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

Внесок авторів. Булдігіна Ю.В. — розробка концепції статті, організація обстеження хворих, написання статті; Галецька А.Г. — переклад реферату, аналіз літератури, обробка даних; Терехова Г.М. — відбір хворих для аналізу, редагування статті; Шляхтич С.Л. — статистичний аналіз даних; Беякова Ю.І. — відбір хворих для аналізу, обстеження хворих.

Список літератури

1. Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine*. 2021 May;72(2):326–331. doi: 10.1007/s12020-021-02689-y. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33774779; PMCID: PMC8000691.
2. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):803–815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33241508; PMCID: PMC7688298.
3. Anbardar N, Dixon SL, Munugoti S, Gaddam M, Kashfi K, Kasulis L, Messersmith AL, Asadiipooya K. Thyroid disorders and COVID-19: a comprehensive review of literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 May 19;16:1535169. doi: 10.3389/fen-2025.1535169. PMID: 40458176; PMCID: PMC12127173.
4. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res*. 2022

Feb;50(2):3000605221082898. doi: 10.1177/03000605221082898. PMID: 35226548; PMCID: PMC8894980.

5. Pirola I, Gandossi E, Rotondi M, Marini F, Cristiano A, Chiovato L, et al. Incidence of De Quervain's thyroiditis during the COVID-19 pandemic in an area heavily affected by SARS-CoV-2 infection. *Endocrine*. 2021 Nov;74(2):215-218. doi: 10.1007/s12020-021-02841-8. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34363586; PMCID: PMC8349140.

6. Bostan H, Sencar ME, Calapkulu M, Kayihan S, Hepsen S, Cimsir A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence, seasonal distribution, and characteristics of subacute thyroiditis. *Endocrine*. 2023 Feb;79(2):323-330. doi: 10.1007/s12020-022-03197-3. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129593; PMCID: PMC9490701.

7. Ahn HY, Choi HS, Ha S, Cho SW. Incidence of Subacute Thyroiditis During the COVID-19 Pandemic in South Korea Using the National Health Insurance Service Database. *Thyroid*. 2022 Nov;32(11):1299-1306. doi: 10.1089/thy.2022.0363. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36047822.

8. Viola N, Brancatella A, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Clinical, biochemical features and functional outcome of patients with SARS-CoV-2-related subacute thyroiditis: a review. *Endocrine*. 2023 Mar;79(3):448-454. doi: 10.1007/s12020-022-03247-w. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36394704; PMCID: PMC9670060.

9. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):2600-2605. doi: 10.1210/clinem/dgab373. PMID: 34043800; PMCID: PMC8194612.

10. Oyibo SO. Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus*. 2021 Jun 29;13(6):e16045. doi: 10.7759/cureus.16045. PMID: 34235030; PMCID: PMC8242270.

11. Schimmel J, Alba EL, Chen A, Russell M, Srinath R. Letter to the Editor: Thyroiditis and Thyrotoxicosis After the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Thyroid*. 2021 Sep;31(9):1440. doi: 10.1089/thy.2021.0184. Epub 2021 May 24. PMID: 34030467.

12. Saygılı ES, Karakılıç E. Subacute thyroiditis after inactive SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021 Oct 1;14(10):e244711. doi: 10.1136/bcr-2021-244711. PMID: 34598964; PMCID: PMC8488697.

13. Bartalena L, Chiovato L, Marcocci C, Vitti P, Piantanida E, Tanda ML. Management of Graves' hyperthyroidism and orbitopathy in time of COVID-19 pandemic. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1149-1151. doi: 10.1007/s40618-020-01293-7. Epub 2020 May 21. PMID: 32441005; PMCID: PMC7241069.

14. Pankiv V, Pashkovska N, Pankiv I, Maslyanko V, Tsaryk I. Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(4):329-333. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237348>.

15. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):381-387. doi: 10.1530/EJE-20-0335. PMID: 32698147; PMCID: PMC9494315.

16. Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, Kubo K, Ito S, Hirobata T, Inoue G, et al. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J*. 2021 Mar 28;68(3):371-374. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0553. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33177251.

17. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis*. 2022 May-Jun;47:102314. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102314. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35307540; PMCID: PMC8930178.

18. Daraei M, Hasibi M, Abdollahi H, Mirabdolhagh Hazeveh M, Zebaradst J, Hajinoori M, Asadollahi-Amin A. Possible role of hypothyroidism in the prognosis of COVID-19. *Intern Med J*. 2020 Nov;50(11):1410-1412. doi: 10.1111/imj.15000. PMID: 33215834; PMCID: PMC7753499.

19. Güven M, Gültekin H. The prognostic impact of thyroid disorders on the clinical severity of COVID-19: Results of single-centre pandemic hospital. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14129. doi: 10.1111/ijcp.14129. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33655591; PMCID: PMC7995023.

20. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021 May;62(5):265. doi: 10.11622/smedj.2020106. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32668831; PMCID: PMC8801861.

21. Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchís P, González-Freire M, López-González ÁA, et al. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2022 Apr;45(4):875-882. doi: 10.1007/s40618-021-01707-0. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34792795; PMCID: PMC8598936.

22. Siolos A, Gartzonika K, Tigas S. Thyroiditis following vaccination against COVID-19: Report of two cases and review of the literature. *Metabol Open*. 2021 Dec;12:100136. doi: 10.1016/j.metop.2021.100136. Epub 2021 Oct 16. Erratum in: *Metabol Open*. 2023 Jan 21;17:100231. doi: 10.1016/j.metop.2023.100231. PMID: 34693241; PMCID: PMC8520171.

23. Capezzone M, Tosti-Balducci M, Morabito EM, Caldarelli GP, Sagnella A, Cantara S, Alessandri M, Castagna MG. Silent thyroiditis following vaccination against COVID-19: report of two cases. *J Endocrinol Invest*. 2022 May;45(5):1079-1083. doi: 10.1007/s40618-021-01725-y. Epub 2022 Jan 16. PMID: 35034341; PMCID: PMC8761095.

Отримано/Received 11.06.2025

Рецензовано/Revised 18.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2025 ■

Information about authors

Yuliya Buldygina, MD, DSc, PhD, Leading Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, State Institution V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-9219-2737>

Haletska Anastasiya, PhD-student, Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-5077-3325>

Shlyakhtych Serhiy, PhD in Medicine, Head of the Department of Endocrine Surgery, Municipal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 3", Kyiv, Ukraine

Belyakova Yuliya, endocrinologist, Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4650-643X>

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU".

Authors' contribution. Yu.V. Buldygina — development of the concept of the article, organization of patient's examination, writing of the article; A.H. Haletska — literature analysis, data processing, abstract translation; H.M. Terekhova — selection of patients for analysis, article editing; S.L. Shlyakhtych — statistical analysis of results; Yu.I. Belyakova — selection of patients for analysis, patient's examination.

Yu.V. Buldygina¹, A.H. Haletska¹, H.M. Terekhova¹, S.L. Shlyakhtych², Yu.I. Belyakova¹

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU", Kyiv, Ukraine

² Municipal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 3", Kyiv, Ukraine

Post COVID-19 structural, functional and immune changes of the thyroid in patients with autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. The study of post-COVID immune changes, including autoimmune thyroid lesions, remains one of the priority areas of modern endocrinology. The purpose of our study was to compare structural, functional and immune indicators in patients with autoimmune thyroiditis (AIT), depending on the history of COVID-19. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the AIT course depending on the history of COVID-19 was conducted with an assessment of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroid hormones, and antithyroid antibodies. The study group included 200 patients with AIT, 193 women (96.5 %) and 7 men (3.5 %) aged 18 to 62 (mean of 33.80 ± 0.60) years. All patients were divided into 3 groups: group 1 — AIT was diagnosed before COVID-19 (73 patients), group 2 — AIT was diagnosed after COVID-19 (111 people) and the control group — AIT without COVID-19 (16 patients). The levels of TSH, free thyroxine, as well as thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, TSH receptor antibodies were determined by the chemiluminescent immunoassay method. Statistical data processing was performed

using the Microsoft Excel statistical software package and Med-Calc Statistical Software v.19.7.2. The Mann-Whitney test was used to compare groups; differences were considered significant at $p < 0.05$. **Results.** After COVID-19, patients have a significant ($p < 0.05$) increase in the level of blood TSH receptor antibodies, which may indicate the activation of autoimmune processes in the thyroid gland even in the absence of obvious thyroid dysfunction. The thyroid volume significantly ($p < 0.05$) increased after COVID-19, which may be a manifestation of post-inflammatory or reactive changes in the gland parenchyma in response to viral damage. **Conclusions.** The levels of classical markers of autoimmune thyroiditis (thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies) remained stable and did not differ between groups, indicating a possible different immune target or mechanism of thyroid damage after COVID-19.

Keywords: thyroid; autoimmune thyroiditis; thyroid-stimulating hormone; thyroid peroxidase antibodies; thyroglobulin antibodies; COVID-19

Ghrelin levels and changes in eating behaviour in the early stages of obesity-related chronic kidney disease

Abstract. Background. Endocrine imbalance leading to impaired glomerular renal function is poorly understood. The role of the orexigenic hormone ghrelin in the development of renal dysfunction remains incompletely clarified. The purpose was to study ghrelin levels, their relation to the metabolic parameters, and changes in eating behaviour characteristics in the early stages of obesity-related chronic kidney disease (CKD). **Materials and methods.** 300 patients with CKD were examined and divided into 4 groups: the first group consisted of 70 people with the first stage CKD and normal body weight, the second group included 72 patients with the second stage CKD and normal body weight; the third group consisted of 70 people with the first stage CKD and obesity, and the fourth group included 88 patients with the second stage CKD and obesity. The control group consisted of 30 practically healthy individuals. All participants had their body mass index measured, and glomerular filtration rate was calculated using CKD-EPI equations based on creatinine, cystatin C, and their combination (CKD-EPI_{cysC/cr}). The levels of cystatin C and ghrelin in blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. HOMA-IR was calculated as well. Eating behaviour and its types were assessed using the Dutch Eating Behaviour Questionnaire. **Results.** Ghrelin levels decreased in the third group and increased in the fourth one. In patients with obesity, a significant correlation was observed between the concentration of total ghrelin and body mass index: inverse in the third group ($r = -0.46$, $t = 2.1$), and direct in fourth group ($r = 0.74$, $t = 2.5$) ($p_{3,4} < 0.05$). Correlation analysis of cystatin C and ghrelin levels showed a direct correlation between an increase in both indicators in patients with the second stage CKD against the background of obesity. A significant direct average correlation was also found between glucose and ghrelin levels ($r = 0.68$, $t = 2.9$, $p < 0.05$), as well as between ghrelin concentration in blood serum and HOMA-IR ($r = 0.56$, $t = 2.05$, $p < 0.05$) in the fourth group. In this group, there was a close correlation between ghrelin levels and emotional type of eating behaviour ($r = 0.59$, $t = 2.5$, $p < 0.05$). **Conclusions.** As CKD progresses, changes in ghrelin levels correlate with increased cystatin C, HOMA-IR, and emotional type of eating behaviour in patients with the second stage CKD against the background of obesity. These disorders apparently contribute to glomerular damage.

Keywords: chronic kidney disease; obesity; eating behaviour; ghrelin; cystatin C

Introduction

Obesity and chronic kidney disease (CKD) are serious public health problems worldwide. Obesity is considered a pandemic with potentially severe consequences for individual health [1]. Today, it is recognised as a polyetiological disease that develops not only due to energy imbalance but also under the influence of various genetic and neurological factors, endocrine function, lifestyle, and eating behaviour [2].

The relevance of the problem of kidney damage in patients with obesity is due to the increasing frequency of

nephropathies associated with metabolic disorders, their tendency to progress, and the complexity and need to optimise early diagnosis [3]. In 2014, more than 600 million adults (aged 18 years and older) were diagnosed with obesity [4]. In the USA in 2013–2014, the age-adjusted prevalence of obesity was 35 % among men and 40.4 % among women [5], and in the UK, almost 66 % of adults were overweight [6]. It is predicted that obesity that appeared at the age of 40 can reduce life expectancy by approximately 7 years in non-smokers and by 13 years in smokers [7].

An increase in body mass index (BMI) is one of the important factors in the development of CKD [8]. Each additional increase in BMI by 1 kg/m² is associated with a 2 % increase in the probability of a decrease in GFR below 60 ml/min/1.73 m² [9]. Therefore, the increasing prevalence of obesity contributes to the development of chronic kidney disease and, as a consequence, cardiovascular disease [10]. CKD occurs in about 10 % of the population in the Western world and is associated with cardiovascular risk and overall mortality [11].

The incidence of CKD in the world is about 12 % [12], while it also increases cardiovascular mortality in the general population by 10 times [13]. According to various researchers, by 2040, CKD will become the fifth leading cause of death, and the presence of obesity will additionally contribute to this [14].

Ghrelin, leptin, and insulin play an important role in the formation of obesity and its impact on renal function and pathology [15]. Ghrelin is a 28-amino acid peptide secreted by P/D1 cells of the gastric mucosa. This peptide is characterised by the property not only to stimulate the secretion of growth hormone, but also to increase food intake (according to the mechanism of action of orexigenic peptide Y), as well as to reduce the sympathetic activity of the autonomic nervous system [16]. Ghrelin and leptin are in antagonistic relationships at the level of hypothalamic neurons, which have specific receptors for each of these peptides [17]. The main factor regulating the production of ghrelin is the intake of high-calorie, quickly digestible food. Unlike individuals with normal weight, in obese patients, the level of ghrelin after a meal did not decrease, so such patients did not experience a feeling of satiety and consumed more food [18].

As a result, glucose tolerance is impaired at high levels of ghrelin, so its role in the pathogenesis of diabetes mellitus cannot be denied [19]. Daily consumption of high-calorie food can also affect ghrelin concentration [20]. Although ghrelin is secreted into the bloodstream mainly from endocrine cells of the stomach, there is evidence that other tissues can also synthesise ghrelin, including the kidney [21], where it is metabolised and excreted. According to some researchers, when kidney function changes, the level of ghrelin is variable, and its secretion can be influenced by both central signals of the hypothalamus and the metabolic status of peripheral tissues [22]. Along with the disruption of general and local metabolism, the level of ghrelin can be affected by a decrease in renal clearance [23].

Thus, as can be seen from the analysed literature sources, the role of ghrelin in the development of renal dysfunction remains incompletely understood, and the study of individual mechanisms of such influence is relevant.

The purpose of our study was to investigate the level of ghrelin, its association with metabolic parameters, and changes in eating behaviour characteristics at the early stages of CKD associated with obesity.

Materials and methods

300 patients with chronic kidney disease were examined, including 134 women and 166 men, who were hospitalized in the arterial hypertension department of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Centre, the urology and

cardiology department of the Central Municipal Clinical Hospital in Ivano-Frankivsk City (Ukraine). The average age of the examined women was 55.36 ± 2.02 years and 47.45 ± 2.66 years for men.

The first stage of CKD was diagnosed in 140 patients (61 women and 79 men) (average age is 46.43 ± 3.77 years), and the second stage in 160 patients (76 women and 84 men) (average age is 53.07 ± 2.61 years). Patients were divided into 4 groups: the first group consisted of 70 patients with the first stage CKD and normal body weight, the second group included 72 patients with the second stage CKD and normal body weight; the third group consisted of 70 patients with the first stage CKD and obesity, and the fourth group consisted of 88 patients with the second stage CKD and obesity. The control group included 30 practically healthy individuals (13 women and 17 men), whose average age was 36.7 ± 8.6 years.

The causes of CKD progression included upper urinary tract infections in 11.8 %, urolithiasis in 19.89 %, glomerulonephritis with symptomatic renoparenchymal arterial hypertension in anamnesis in 15.76 %, congenital anomalies of the genitourinary system in 6.9 %, essential arterial hypertension in 29.1 %, ischemic heart disease with heart failure in 18.89 %. The average duration of CKD was 7.1 ± 2.3 years. The exclusion criteria were diabetes mellitus, hypothalamic and endocrine obesity, acute myocardial infarction, stages 3–4 according to NYHA congestive heart failure, liver failure and stages 3–4–5 CKD.

All patients underwent general clinical examinations. Glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI formula based on creatinine, cystatin C and their combination (CKD-EPI_{crea}/cr) (ml/min/1.73 m²) using the calculator of the USA National Kidney Foundation (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm). Cystatin C level in blood serum (in healthy subjects — 0.79–2.15 mg/l) was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay using the Human Cystatin C ELISA kit (the Czech Republic) on a Stat Fax analyser (No. 7898). Ghrelin level in blood serum (pg/ml) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Human Ghrelin ELISA kit (CIF) on a Stat Fax analyser.

Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was used to assess insulin resistance, which was calculated according to the following formula (reference values are 0–2.7):

$$HOMA-IR = \text{fasting insulin (immunochemiluminescent method)} (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting glucose (mmol/l)} / 22.5.$$

To assess the type of eating behaviour, the Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) was used, created by van Strien et al. in 1986 and validated on 1170 patients, divided by gender and presence/absence of obesity [24]. The technique allows for assessing eating behaviour according to three types that can affect body weight gain: emotional, external and restrictive. It is used for diagnostics in most typical studies aimed at studying eating behaviour. DEBQ consists of 33 statements, each of which the respondent assessed concerning himself: “Never” (1 point), “Rarely” (2 points), “Sometimes” (3 points), “Often” (4 points) and “Very often” (5 points). In the subsequent calculation, the points on each scale were summed and divided by the number of

Table 1. Characteristics of laboratory parameters in the examined patients

Indicator	Healthy individuals, n = 30	The first group, n = 70	The second group, n = 72	The third group, n = 70	The fourth group, n = 88
BMI, kg/m ²	21.67 [21.00; 22.60]	24.94 [21.70; 25.00]	22.13 [21.40; 23.20]	34.03 [32.60; 35.50]	37.52 [36.10; 38.60]
GFR, ml/min/1.73 m ² CKD-EPI _{CysC} /cr	109.62 [101.00; 118.00]	94.27 [90.00; 99.00] ^a	78.03 [76.00; 81.00] ^{a, b}	94.04 [90.40; 99.00] ^a	70.54 [62.00; 78.00] ^{a, c}
Cystatin C, mg/l	0.78 [0.70; 0.81]	1.44 [1.20; 1.80] ^a	2.11 [1.99; 2.30] ^{a, b}	2.22 [2.00; 2.60] ^{a, d}	2.97 [2.87; 3.10] ^{a, e}
Creatinine, μmol/l	78.27 [76.00; 87.20]	83.82 [79.80; 88.00]	94.60 [88.00; 100.00] ^a	103.97 [90.50; 116.00] ^{a, d}	106.19 [96.00; 116.10] ^a
Albuminuria, mg/day	19.50 [18.00; 22.00]	68.21 [49.00; 84.00] ^a	81.60 [76.50; 88.00] ^{a, b}	118.55 [100.00; 134.00] ^a	169.72 [156.00; 189.00] ^{a, c, e}
Total cholesterol, mmol/l	4.41 [4.10; 4.80]	6.33 [5.50; 7.30] ^a	6.31 [5.50; 7.10] ^a	6.49 [5.40; 7.80] ^a	6.80 [5.70; 7.88] ^a
Ghrelin, pg/ml	28.50 [26.00; 33.60]	29.00 [26.00; 34.00]	32.00 [26.40; 34.00]	16.00 [14.00; 16.20] ^{a, d}	55.60 [49.20; 58.40] ^{a, c, e}
Glucose, mmol/l	4.4 [4.20; 4.50]	4.6 [4.40; 4.80]	5.0 [4.80; 5.10]	5.0 [4.80; 5.30]	5.8 [5.50; 6.00]
HOMA-IR	1.44 [1.43; 1.50]	1.44 [1.42; 1.53]	1.56 [1.54; 1.67]	4.3 [3.60; 4.87] ^{a, d}	5.68 [5.10; 6.10] ^{a, c, e}

Notes: ^a — statistically significant difference in indicators compared to the healthy group; ^b — statistically significant difference in indicators compared to the first and the second groups; ^c — statistically significant difference in indicators compared to the third and the fourth groups; ^d — statistically significant difference in indicators compared to the first and the third groups; ^e — statistically significant difference in indicators compared to the second and the fourth groups.

questions in the scale. Questions 1–10 characterise the scale of emotional eating behaviour (10 questions), questions 11–23 — external eating behaviour (13 questions), and questions 24–33 — restrictive eating behaviour (10 questions). The emotional type of eating behaviour was determined by the assessment of the corresponding DEBQ scale of more than 1.8 points, the external type — more than 2.7 points, and the restrictive type — more than 2.4 points.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University, protocol No. 97/17 of October 19, 2017. All patients gave informed consent to participate in it. The study was conducted under the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects” of October 1, 2008, No. 900_005.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the statistical analysis program Statistica 10.0. For quantitative features, the arithmetic mean (M) and standard deviation (SD) were calculated for normal data distribution or the median with lower and upper quartiles (Me [LQ; UQ]) for non-normal distribution. For qualitative features, the absolute frequency of manifestation of the feature (number of subjects) and frequency of appearance of the feature (%) or 95% confidence interval (CI) were calculated. The analysis of the type of data distribution was performed using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov criteria. Statistical analysis was performed using non-parametric methods (Kruskal-Wallis test), since most features had a data distribution that was different from normal. To assess correlations, the determination of the Spearman rank correlation coefficient was used. The difference in results at $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

According to the results of our studies, the level of total ghrelin in patients of the first and second groups practically did not differ from the level of healthy persons and from each other (Table 1). In patients of the third group, the concentration of ghrelin decreased compared to the first group by 1.89 times ($p < 0.05$), and in patients of the fourth group it increased compared to patients of the second and the third groups by 1.7 ($p < 0.05$) and 3.4 times ($p < 0.01$), respectively.

In the group of patients with the first stage CKD and obesity (the third group), the concentration of ghrelin was 55 % lower compared to patients in the first group, in whom BMI corresponded to normal values ($p < 0.05$). In patients with the second stage CKD and obesity (the fourth group), the concentration of ghrelin, on the contrary, increased by 57 % ($p < 0.05$). In groups of patients with obesity, a significant correlation was observed between the concentration of total ghrelin and BMI: inverse in patients in the third group ($r = -0.46$, $t = 2.1$) and direct in patients in the fourth group ($r = 0.74$, $t = 2.5$) ($p_{3, 4} < 0.05$). Also, after conducting a correlation analysis between cystatin C indicators and ghrelin levels, a direct correlation was established ($r = 0.67$, $t = 2.5$, $p < 0.05$) between the increase in both indicators in patients with the second stage CKD against the background of obesity (Fig. 1). While in those examined with the first stage CKD in combination with obesity (the third group), no correlations were found.

The decrease in glomerular filtration rate in patients with the second stage CKD and obesity (the fourth group) had an inverse correlation of medium strength with the level of total ghrelin ($r = -0.66$, $t = 3.05$, $p < 0.05$) (Fig. 2). At the same time, in patients with the first stage CKD and obesity, these indicators were not correlated. Other researchers also point to a positive correlation between elevated levels of ghrelin and creatinine in advanced CKD, which developed against the background of obesity, elevated blood pressure, and metabolic syndrome [25].

When assessing the indicators of carbohydrate metabolism, the fasting glucose level in all groups did not differ statistically. In particular, HOMA-IR in patients of the first group practically did not differ from the indicator in healthy individuals, the second group tended to increase and in the third group, it was higher than in healthy individuals and the examined in the first group by 2.9 times ($p < 0.001$). In patients of the fourth group, HOMA-IR was higher than the indicator in healthy individuals by 3.9 times ($p < 0.001$); higher than the indicator in examined patients of the second group by 3.6 times ($p < 0.001$); and higher than the indicator in examined patients of the third group by 1.32 times ($p < 0.05$). Insulin resistance is present in the early stages of CKD and increases as it progresses [26]. The correlation analysis revealed a significant moderate positive relationship between glucose levels and ghrelin ($r = 0.68$, $t = 2.9$,

$p < 0.05$) (Fig. 3), as well as between serum ghrelin concentration and HOMA-IR ($r = 0.56$, $t = 2.05$, $p < 0.05$) in patients of the fourth group (Fig. 4).

In patients of the third group with signs of insulin resistance, ghrelin levels were slightly lower, but there was no significant correlation between these indicators. Low ghrelin concentrations are associated with its inhibitory effect on the islets of the pancreas, in particular, its inhibitory effect on insulin release [27]. According to other authors, low plasma ghrelin levels can activate a cascade of growth hormone/insulin-like growth factor-1 interactions, which in turn can increase insulin resistance [28, 29].

Assessment of eating behaviour (EB) is one of the determinants of chronic diseases and obesity. Eating habits, in addition to genetic predisposition, a sedentary lifestyle and the environment, play a key role in the pathogenesis of obesity [30]. Pathological eating habits are associated with a significant percentage of deaths from heart disease, stroke and type 2 diabetes mellitus [31].

Data on the frequency of different types of EB are presented in Fig. 5. As can be seen from Fig. 5, 40 % of patients in the third group had an emotional type of EB, and 45.7 % had external EB. According to Y.Y. Kokorina and A.V. Psatii, external eating can also become a means of communication and encouragement, since food, in addition to satisfaction, can serve as a link in interpersonal communication [32].

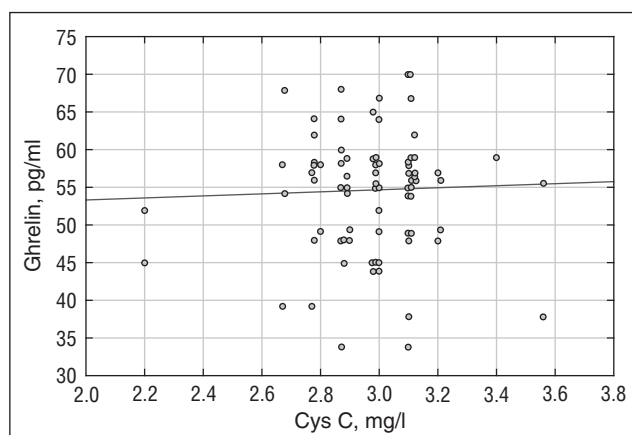


Figure 1. Correlation between total ghrelin and cystatin C levels in patients of the fourth group

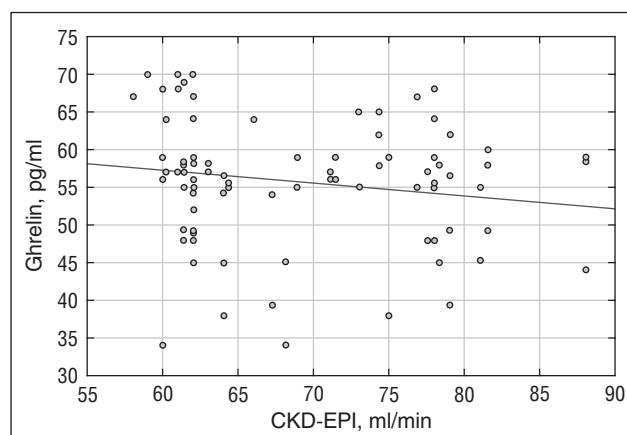


Figure 2. Correlation between total ghrelin level and GFR (CKD-EPI) in patients of the fourth group

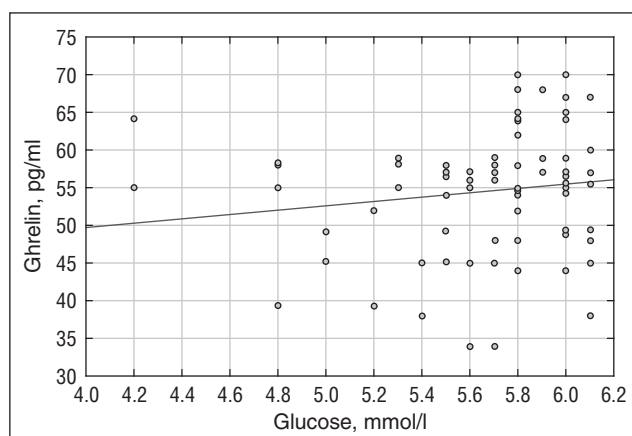


Figure 3. Correlation between total ghrelin and glycemia level in patients of the fourth group

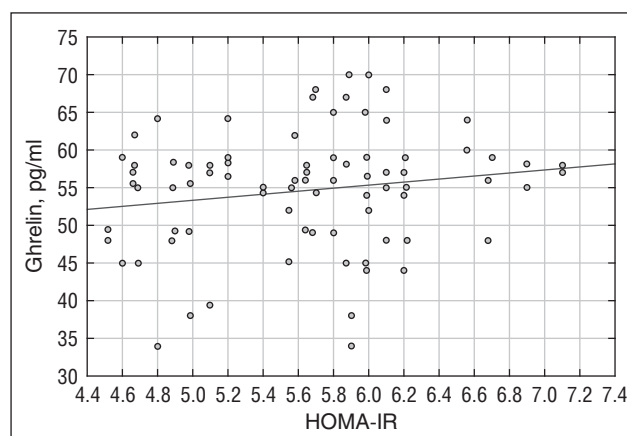


Figure 4. Correlation between the level of total ghrelin and HOMA-IR in patients of the fourth group

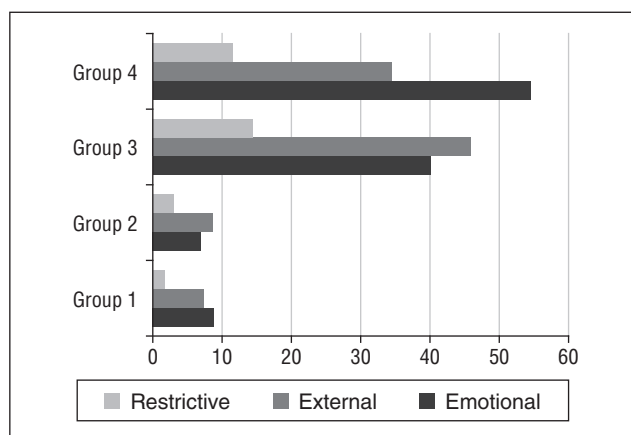


Figure 5. Frequency of eating behaviour types (%) in the examined groups of patients

In patients of the fourth group, the emotional type of EB prevailed (54.5 % of patients). The external type was observed somewhat less frequently — 34.1 %, and even less frequently — the restrictive type (11.3 % of patients). The data obtained are consistent with the results of H. Benbaibiche et al., who prove that eating in response to emotional factors is recognised as a high-risk factor for the development of overweight, obesity, diabetes and heart disease, and suggest that 60 % or more of people who are overweight or obese are emotional eaters [33]. The restrictive type of EB has the smallest share in the structure of EB in patients with obesity. Thus, in patients of the third group, it is diagnosed 3.1 times less often than the external type and 2.7 times less often than the emotional type. In patients of the fourth group, it is diagnosed 4.8 times less often than the emotional type and 3.0 times less often than the external type. In groups of patients without obesity, EB disorders were minimal: among patients of the first group, they were observed in 17.1 % (12 patients), and in patients of the second group, in 18.0 % (13 patients). No correlation was found between ghrelin and types of eating behaviour in patients of the first and the second groups. In patients of the third group, the correlation between ghrelin and emotional and external types of eating was weak and unreliable. At the same time, patients of the fourth group show a close correlation between ghrelin levels and emotional type of eating behaviour ($r = 0.59$, $t = 2.5$, $p < 0.05$). Research by A. Mammeri and A. Tebaibia confirms the role of ghrelin in hedonistic eating, as overweight patients who consume more palatable foods have been found to have a positive association between ghrelin and high-calorie food consumption [34].

Discussion

Obesity and CKD are serious public health problems worldwide. Excessive fat accumulation is an independent risk factor for many diseases, such as CKD, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, fatty liver disease, obstructive sleep apnoea, osteoarthritis, gastroesophageal reflux disease, and even some types of malignant neoplasms [35]. However, the exact mechanisms that directly affect the kidneys against the background of obesity and can lead to the development of CKD or worsen the course

of the disease have not been fully elucidated. Moreover, in some individuals with obesity do not develop CKD, and about 25 % of those with CKD are considered metabolically healthy, confirming that weight gain alone is insufficient to induce kidney damage [36]. BMI is currently one of the risk factors for CKD [37]. Cystatin C is a more accurate endogenous marker of GFR than creatinine in blood serum and indicates earlier changes in kidney function [38]. The level of cystatin C in blood serum is much less dependent on patient characteristics such as gender, age, body size and composition, as well as nutritional status [39]. We found a significant increase in cystatin C levels in a group of patients with the second stage CKD with obesity, which is consistent with the data of J. Björk et al. and indicates its role as a predictor of kidney damage in the accurate assessment of glomerular filtration rate [40].

In recent years, the role of the orexigenic hormone ghrelin has been widely discussed, both in terms of its involvement in the pathogenesis of obesity, regulation of carbohydrate metabolism, appetite and eating behaviour, and in the analysis of associative relationships in patients with CKD. According to K. Skoracka et al., plasma ghrelin levels are lower in individuals with obesity and, with some exceptions, may be inversely proportional to body weight [17]. Ghrelin metabolism is influenced by the nutritional status of patients with CKD and kidney function, as they excrete ghrelin from the body [41]. Therefore, the increase in ghrelin levels in the second stage CKD with obesity in patients of the fourth group that we observed may obviously be associated with incomplete excretion of ghrelin by the kidneys.

The effect of ghrelin on glucose metabolism and insulin resistance is ambiguous. On the one hand, it stimulates insulin secretion in animals both *in vitro* and *in vivo*. On the other hand, its inhibitory effect on insulin levels previously stimulated by glucose has been demonstrated [42]. According to E. Becer and M.C. Ergoren [43], this suggests that the higher insulin levels observed in patients with obesity may lead to a decrease in plasma ghrelin levels, as it participates in various metabolic reactions, modulating insulin signalling pathways in hepatocytes and regulating genes involved in gluconeogenesis. Insulin resistance in patients with CKD is caused by many factors, such as physical activity, chronic inflammation, oxidative stress, vitamin D deficiency, metabolic acidosis, anaemia, and lipid metabolism disorders [44]. Hyperinsulinemia can lead to glomerular ultrafiltration, endothelial dysfunction, and increased vascular permeability through the insulin-like growth factor-1 pathway, which contributes to proteinuria, which in turn causes tubulointerstitial damage and fibrosis [27]. In our study, we found that a higher HOMA-IR correlates with elevated ghrelin levels, which in turn increase with a decrease in GFR, which is associated with a higher risk of CKD.

Obesity causes resistance to central ghrelin signalling in the hypothalamus. A decrease in its blood level or central resistance in obesity can impair its regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, since ghrelin stimulates the secretion of corticotropin-releasing hormone [45]. In patients with CKD and obesity, it was found that

emotional eating is accompanied by external eating behaviour disorders, although in patients of the third group, the emotional and external types of eating behaviour did not differ significantly in percentage terms. In the patients of the fourth group, the largest percentage was made up of those with emotional eating behaviour, and a positive correlation with ghrelin was observed. According to research by M. Wang et al., plasma ghrelin levels decrease in patients with obesity and the levels of insulin and insulin resistance increase, which affects normal glucose homeostasis and may increase the risk of metabolic diseases [46]. The decrease in GFR with an increase in ghrelin levels that we found is consistent with the results of studies by M. Ibrahim et al., who also showed that ghrelin known for its regulation of energy homeostasis and growth hormone release, modulates critical signalling pathways involved in podocyte function and survival, and that impaired ghrelin clearance manifests as glomerular filtration barrier dysfunction [47].

Conclusions

Thus, as can be seen from the results of our studies, in cases of the development of the initial stages of chronic kidney disease associated with obesity, there are multidirectional changes in serum ghrelin levels, in particular, a decrease in the first stage and an increase in the second stage of CKD. At the same time, as CKD progresses, these changes correlate with an increase in cystatin C concentration as a marker of early kidney damage. At the same time, carbohydrate metabolism disorders appear, as evidenced by an increase in HOMA-IR. Eating behaviour disorders, which are particularly pronounced in the second stage, also contribute to the development of the initial stages of CKD against the background of obesity, which is further facilitated by an increase in ghrelin concentration.

References

1. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, et al. Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023;324(1):E24-E41. doi: 10.1152/ajpendo.00179.2022.
2. GBD 2021 US Obesity Forecasting Collaborators. National-level and state-level prevalence of overweight and obesity among children, adolescents, and adults in the USA, 1990–2021, and forecasts up to 2050. *Lancet*. 2024;404(10469):2278–2298. doi: 10.1016/s0140-6736(24)01548-4.
3. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic kidney disease and obesity. *Nephron*. 2023;147(11):660–664. doi: 10.1159/000531379.
4. Emmerich SD, Fryar CD, Stierman B, Ogden CL. Obesity and severe obesity prevalence in adults: United States, August 2021–August 2023. *NCHS Data Brief*. 2024;(508):10.15620/cdc/159281. doi: 10.15620/cdc/159281.
5. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Shrestha SS, Simpson SK, Burrows NR, et al.; CRIC Study Investigators. Modeling the impact of obesity on the lifetime risk of chronic kidney disease in the United States using updated estimates of GFR progression from the CRIC study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205530. doi: 10.1371/journal.pone.0205530.
6. Heald A, Stedman M, Fryer AA, Davies MB, Rutter MK, et al. Counting the lifetime cost of obesity: analysis based on national England data. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(4):1464–1478. doi: 10.1111/dom.15447.
7. Ge YZ, Liu T, Deng L, Zhang Q, Liu CA, et al.; Investigation on the Nutrition Status and Clinical Outcome of Common Cancers (INSCOC) Group. The age-related obesity paradigm: results from two large prospective cohort studies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(1):442–452. doi: 10.1002/jcsm.13415.
8. Tsur AM, Akavian I, Landau R, Derazne E, Tzur D, et al. Adolescent body mass index and early chronic kidney disease in young adulthood. *JAMA Pediatr*. 2024;178(2):142–150. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2023.5420.
9. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(8):453–471. doi: 10.1038/nrneph.2016.75.
10. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. doi: 10.3390/nu13114176.
11. Avgoustou E, Tzivaki I, Diamantopoulou G, Zachariadou T, Avramidou D, et al. Obesity-related chronic kidney disease: from diagnosis to treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(2):169. doi: 10.3390/diagnostics15020169.
12. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
13. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2022;12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
14. Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy: current approaches and future perspectives. *Obes Rev*. 2022;23(7):e13450. doi: 10.1111/obr.13450.
15. Didushko OM, Herych PR, Cherniavska IV, Yatsyshyn RI, Pankiv VI. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology*. 2018;(65):59–63. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
16. Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, et al. Ghrelin and obesity: identifying gaps and dispelling myths. A reappraisal. *In Vivo*. 2017;31(6):1047–1050. doi: 10.21873/invivo.11168.
17. Skoracka K, Hryhorowicz S, Schulz P, Zawada A, Ratajczak-Pawłowska AE, et al. The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity. *Peptides*. 2025;186:171367. doi: 10.1016/j.peptides.2025.171367.
18. Evangelista LS, Cho WK, Kim Y. Obesity and chronic kidney disease: a population-based study among South Koreans. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193559. doi: 10.1371/journal.pone.0193559.
19. Al Qarni AA, Joatar FE, Das N, Awad M, Eltayeb M, et al. Association of plasma ghrelin levels with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus among Saudi subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):230–240. doi: 10.3803/enm.2017.32.2.230.
20. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep*. 2018;38(5):BSR20181061. doi: 10.1042/bsr20181061.
21. Laursen TL, Zak RB, Shute RJ, Heesch MWS, Dinan NE, et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin responses to endurance exercise in different ambient conditions. *Temperature (Austin)*. 2017;4(2):166–175. doi: 10.1080/23328940.2017.1294235.

22. Monzani A, Perrone M, Prodam F, Moia S, Genoni G, et al. Unacylated ghrelin and obestatin: promising biomarkers of protein energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(4):661–672. doi: 10.1007/s00467-017-3840-z.
23. Kounatidis D, Vallianou NG, Stratigou T, Voukali M, Karampela I, Dalamaga M. The kidney in obesity: current evidence, perspectives and controversies. *Curr Obes Rep.* 2024;13(4):680–702. doi: 10.1007/s13679-024-00583-y.
24. James BL, Loken E, Roe LS, Rolls BJ. The weight-related eating questionnaire offers a concise alternative to the three-factor eating questionnaire for measuring eating behaviors related to weight loss. *Appetite.* 2017;116:108–114. doi: 10.1016/j.appet.2017.04.023.
25. Huang Y, Fu R, Zhang J, Zhou J, Chen S, et al. Dynamic changes in metabolic syndrome components and chronic kidney disease risk: a population-based prospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2025;25(1):137. doi: 10.1186/s12902-025-01958-5.
26. Parvathareddy VP, Wu J, Thomas SS. Insulin resistance and insulin handling in chronic kidney disease. *Compr Physiol.* 2023;13(4):5069–5076. doi: 10.1002/cphy.c220019.
27. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(6):F1087–F1108. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2016.
28. Cao W, Shi M, Wu L, Yang Z, Yang X, et al. A renal-cerebral-peripheral sympathetic reflex mediates insulin resistance in chronic kidney disease. *EBioMedicine.* 2018;37:281–293. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.054.
29. Schrauben SJ, Jepson C, Hsu JY, Wilson FP, Zhang X, et al. Insulin resistance and chronic kidney disease progression, cardiovascular events, and death: findings from the chronic renal insufficiency cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):60. doi: 10.1186/s12882-019-1220-6.
30. Mishchuk V, Hryhoruk G, Mizyuk T, Kozinchuk G. The nature of eating behavior in patients with certain diseases of internal organs (review of the literature and own data). *Therapeutics named after Prof. Bereznytsky M.M.* 2021;2(2):66–70. doi: 10.31793/2709-7404.2021.2-2.66.
31. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Type 2 diabetes mellitus, cerebral small vessel disease and depressive disorders. *International Neurological Journal.* 2025;21(3):226–237. doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178.
32. Kokorina YY, Psatii AV. Eating behavior as a form of self-attitude. *Insight: The Psychological Dimensions of Society.* 2021;5:11–29. doi: 10.32999/2663-970X/2021-5-2.
33. Benbaibeche H, Saidi H, Bounihi A, Koceir EA. Emotional and external eating styles associated with obesity. *J Eat Disord.* 2023;11(1):67. doi: 10.1186/s40337-023-00797-w.
34. Mammeri A, Tebaibia A. Cardiometabolic risk in Algeria: past and present. *Intern Emerg Med.* 2020;15(4):531–535. doi: 10.1007/s11739-019-02207-z.
35. Kobrynska OYa, Didushko OM. Options of correcting insulin resistance and proinflammatory cytokine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology.* 2022;1:36–41. doi: 10.21856/j-PEP.2022.1.05.
36. Xu W, Zhu Y, Wang S, Liu J, Li H. From adipose to ailing kidneys: the role of lipid metabolism in obesity-related chronic kidney disease. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(12):1540. doi: 10.3390/antiox13121540.
37. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol.* 2014;24(6):444–451. doi: 10.2188/jea.je20140028.
38. Benoit SW, Ciccio EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(10):1019–1026. doi: 10.1080/14737159.2020.1768849.
39. Canney M, Sexton DJ, O'Leary N, Healy M, Kenny RA, et al. Examining the utility of cystatin C as a confirmatory test of chronic kidney disease across the age range in middle-aged and older community-dwelling adults. *J Epidemiol Community Health.* 2018;72(4):287–293. doi: 10.1136/jech-2017-209864.
40. Björk J, Bäck SE, Ebert N, Evans M, Grubb A, et al. GFR estimation based on standardized creatinine and cystatin C: a European multicenter analysis in older adults. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(3):422–435. doi: 10.1515/ccclm-2017-0563.
41. Yanagi S, Sato T, Kangawa K, Nakazato M. The homeostatic force of ghrelin. *Cell Metab.* 2018;27(4):786–804. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.008.
42. Loos RJJ, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2):120–133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z.
43. Becer E, Ergoren MC. Dual effect of the GHRL gene variant in the molecular pathogenesis of obesity. *Balkan J Med Genet.* 2021;24(1):27–34. doi: 10.2478/bjmg-2021-0011.
44. Atalayer D, Gibson C, Konopacka A, Geliebter A. Ghrelin and eating disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;40:70–82. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.011.
45. Kramer H. Diet and chronic kidney disease. *Adv Nutr.* 2019;10(Suppl 4):S367–S379. doi: 10.1093/advances/nmz011.
46. Wang M, Wang Z, Chen Y, Dong Y. Kidney damage caused by obesity and its feasible treatment drugs. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):747. doi: 10.3390/ijms23020747.
47. Ibrahim M, Khalife L, Abdel-Latif R, Faour WH. Ghrelin hormone a new molecular modulator between obesity and glomerular damage. *Mol Biol Rep.* 2023;50(12):10525–10533. doi: 10.1007/s11033-023-08866-8.

Received 02.07.2025

Revised 23.08.2025

Accepted 01.09.2025 ■

Information about authors

Nataliia Gubina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: natali.gubina1974@gmail.com; phone: +380 (50) 970-55-95; <https://orcid.org/0000-0001-6049-8865>

Vasyl Mishchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General Practice — Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vmishchuk@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0428-3856>

Iryna Kupnovytska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: kupnovytska.i.h@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6997-460X>

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. N.V. Gubina — study concept and design, data analysis, statistical analysis, manuscript writing, manuscript drafting, final approval of the article; V.H. Mishchuk — study concept, data collection, manuscript writing, final approval of the article; I.H. Kupnovytska — study concept, literature review, manuscript editing.

Губіна Н.В., Міщук В.Г., Купновицька І.Г.

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

Рівень греліну та зміни харчової поведінки на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок, пов'язаної з ожирінням

Резюме. Актуальність. Ендокринний дисбаланс, який призводить до пошкодження клубочкової функції нирок, є маловивченим. Роль орексигенного гормону греліну в розвитку порушень функції нирок залишається не до кінця з'ясованою. **Мета:** вивчити рівень греліну, його зв'язок із метаболічними показниками, змінами харчової поведінки на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН), пов'язаної з ожирінням. **Матеріали та методи.** Обстежено 300 пацієнтів із ХХН. Їх було поділено на 4 групи: I (n = 70) — ХХН I ст. та нормальна маса тіла, II (n = 72) — ХХН II ст. і нормальна маса тіла; III (n = 70) — ХХН I ст. та ожиріння, IV (n = 88) — ХХН II ст. і ожиріння. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб. Усім хворим визначали індекс маси тіла, розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулами СКД-ЕРІ на основі рівня креатиніну, цистатину С та їх поєднання (СКД-ЕРІ_{cysC}/cr). Уміст цистатину С і греліну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Розраховували індекс НОМА-ІR. Харчову поведінку та її типи оцінювали за допомогою Голландського опитувальника харчової поведінки. **Результати.** Виявлено зниження рівня греліну в

III групі та його зростання — в IV. У пацієнтів з ожирінням спостерігався вірогідний кореляційний зв'язок між концентрацією загального греліну й індексом маси тіла: обернений — у III групі ($r = -0,46$, $t = 2,1$) і прямий — у IV ($r = 0,74$, $t = 2,5$) ($p_{3,4} < 0,05$). Кореляційний аналіз рівнів цистатину С і греліну продемонстрував прямий зв'язок між підвищенням обох показників у пацієнтів із ХХН II ст. на тлі ожиріння. Виявлено вірогідний прямий зв'язок середньої сили між рівнем глюкози і греліном ($r = 0,68$, $t = 2,9$, $p < 0,05$), а також між концентрацією греліну в сироватці крові й індексом НОМА-ІR ($r = 0,56$, $t = 2,05$, $p < 0,05$) у IV групі. У цій групі також зафіксовано тісний кореляційний зв'язок між рівнем греліну й емоційним типом харчової поведінки ($r = 0,59$, $t = 2,5$, $p < 0,05$). **Висновки.** Із прогресуванням стадії ХХН зміни рівня греліну корелюють із підвищенням концентрації цистатину С, індексом НОМА-ІR та емоційним типом харчової поведінки в пацієнтів із ХХН II ст. на тлі ожиріння. Виявлені порушення очевидно призводять до пошкодження клубочків нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; ожиріння; харчова поведінка; грелін; цистатин С

УДК 618.17:577.17:61-092.11]-054.73-055.26“364”

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.6.2025.1620>

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

² Сумський державний університет, м. Суми, Україна

³ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Стан нейроендокринної системи, ментального здоров'я та якості життя у жінок репродуктивного віку в умовах воєнного стану

Резюме. Актуальність. Вплив воєнного стану в Україні на нейроендокринну систему та стан ментального здоров'я у жінок репродуктивного віку, особливо внутрішньо переміщених, сьогодні є актуальною проблемою через наявність хронічного стресу та вимагає проведення дослідження у цьому напрямку для визначення подальшої тактики ведення пацієнток цієї когорти. **Мета:** вивчення змін гормонального гомеостазу, ментального здоров'я та якості життя у жінок репродуктивного віку в умовах воєнного стану. **Матеріали та методи.** У мирний час обстежено 45 здорових жінок, під час воєнного стану — 32 здорові жінки, які не змінили місце проживання та мешкають на підконтрольній Україні території, і 31 внутрішньо переміщену особу внаслідок бойових дій. У сироватці крові у фолікулінову фазу менструального циклу визначали рівень кортизолу, серотоніну, пролактину, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу, прогестерону, тиреотропного гормону імунохемілюмінесцентним методом; у добовій сечі — дофаміну, адреналіну, норадреналіну методом імуноферментного аналізу й індекс НОМА. Рівні тривоги та депресії визначали за шкалою HADS, астеною — за MFI-20, якість життя оцінювали за стандартним опитувальником CQLS. **Результати.** У жінок під час війни, особливо у внутрішньо переміщених, встановлено наявність серйозних різнопланових змін гормонального фону порівняно з даними у мирний час. Результати показали, що під час війни спостерігається підвищення НОМА і вірогідне його збільшення у вимушених переселенок порівняно з довоєнним часом і зміни мікробіоценозу та погіршення місцевого імунітету піхви. **Висновки.** Виявлено порушення нейроендокринної системи, мікробіоценозу, ментального здоров'я та якості життя у жінок під час війни порівняно з мирним часом, особливо у вимушених переселенок, напругу адаптивних механізмів. Виявлено взаємовплив ментальних факторів на рівень гормонів і гормональний фон, що підтримує ментальні порушення.

Ключові слова: нейроендокринна система; гормони; ментальне здоров'я; жінки; якість життя; репродуктивний вік; воєнний стан; внутрішньо переміщені особи

Вступ

Воєнна агресія проти України несе чимало викликів для суспільства загалом і медичної спільноти зокрема, тож необхідне вивчення її впливу на стан здоров'я [1]. Особливо актуальним стає дослідження змін гормонального гомеостазу та ментального здоров'я у жінок репродуктивного віку, які мешкають на підконтрольній Україні території, та у внутрішньо переміщених вна-

слідок бойових дій, оскільки психоемоційний стрес є одним із ключових факторів, що модулюють прояви патологічних станів [2, 3].

Жертвами війни є не лише військові, а й цивільні, зокрема жінки. У 2014 р. на сході України розпочався збройний конфлікт, внаслідок якого зросла кількість звернень по спеціалізовану гінекологічну допомогу військовослужбовиць, а також цивільних жінок, пе-

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

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

Для кореспонденції: Резніченко Галина Іванівна, доктор медичних наук, професор, доцент, кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини, ННІ післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульвар Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: reznichenkog17@gmail.com; тел.: +380 (97) 459-63-33
For correspondence: Halyna Reznichenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Postgraduate Education Institute, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Mariia Prymachenko boulevard, 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: reznichenkog17@gmail.com; phone: +380 (97) 459-63-33

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

реселених із району бойових дій на мирні території. З початком повномасштабного вторгнення у 2022 р. в Україні кількість цих звернень збільшилася у рази [4, 5].

Все це, безумовно, впливає на ментальне здоров'я, що є актуальною проблемою сучасності. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ментальне здоров'я — це стан щастя та добробуту, у якому людина реалізує власні творчі здібності, можливості протистояти життєвим стресам, продуктивно працювати та робити внесок у суспільне життя. Більшість населення України перебуває в умовах як гострого, так і хронічного стресу, а невизначеність і обмеження у повсякденному житті посилюють страх, стрес і депресію під час війни [6].

За умов воєнного стану зміна побутових умов, соціально-економічна криза, суцільна невизначеність і неможливість планувати майбутнє у середньо- та довгостроковій перспективі викликають надмірний стрес [7] і як результат — зростання частоти депресивних розладів в українців, як дорослих, так і дітей. Все це лягає на плечі кожної української жінки, негативно позначаючись на її репродуктивному здоров'ї [8]. Загальне погіршення сну, недотримання режиму дня та зниження якості харчування, неможливість вчасно отримати медичну допомогу призводять до загострення соматичних захворювань і суттєво погіршують якість життя жінок [9].

Як зазначають автори [10, 11], на стан здоров'я жінок, особливо під час вагітності, в умовах воєнної агресії суттєво впливають стресові ситуації, наслідком чого може бути посттравматичний стресовий розлад, загострення соматичних хвороб та ін. [12, 13].

Переселення саме по собі — це стресова подія, вимушені переселенці із зони бойових дій є однією з найбільш вразливих груп населення, яка зіткнулася з повторним психотравмуючим досвідом (загрозою для власного життя та життя родичів і близьких, втратою житла, погіршенням або руйнуванням сімейних зв'язків, загостренням вже наявних фізичних і психічних проблем, погіршенням соціальної підтримки, фінансовою нестабільністю тощо) [14, 15]. За даними сучасних досліджень реакцій організму на стресові ситуації відомо, що посттравматичний стресовий розлад може бути пошкоджуючим фактором для залоз внутрішньої секреції [16–18].

Вивчення посттравматичних стресових порушень, які виникають у мирного населення та військовослужбовців під час бойових дій, проводили здебільшого неврологи та психіатри різних країн [19, 20]. Висновки цих досліджень свідчать про значну глибину, тривалість і необоротність медико-соціальних наслідків для населення [21]. Дані наукової літератури вказують, що 42–50 % жінок, які пережили екстремальні стресові ситуації, мають психоневрологічні розлади [22].

Під час сильного психоемоційного перенапруження чи стресу у центральній нервовій системі синтезуються ендогенні опіати. Унаслідок збільшення їхнього вмісту та водночас зменшення концентрації дофаміну посилюється секреція пролактину, який також є гормоном стресу [23, 24]. Висока концентрація пролактину пригнічує секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза та

призводить до зменшення синтезу естрогенів і прогестерону у яєчниках, що і є причиною розвитку у жінок аменореї, аномальних маткових кровотеч, генітоуринарного симптому, передчасного виснаження функції яєчників, безпліддя та інших порушень менструального циклу (МЦ) [25, 26]. Порушення у гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системі жінок призводить не лише до патологічних змін синтезу гонадотропних і статевих гормонів, але й до порушень мікробіому піхви [27, 28].

Таким чином, вплив воєнного стану в Україні на нейроендокринну систему та ментальне здоров'я у жінок репродуктивного віку, особливо внутрішньо переміщених, сьогодні є актуальною проблемою через наявність хронічного стресу та вимагає проведення дослідження у цьому напрямку для визначення подальшої тактики ведення пацієнток цієї когорти.

Мета роботи: вивчення змін гормонального гомеостазу, ментального здоров'я та якості життя у жінок репродуктивного віку в умовах воєнного стану.

Матеріали та методи

Для оцінки впливу пов'язаного з війною стресу на нейрогормональну систему та ментальне здоров'я було проведено порівняльне клінічне дослідження. Наукова робота проводилася у два етапи: перший охоплював період до початку повномасштабного вторгнення, другий — період воєнного стану. Така структура дослідження дозволила оцінити особливості гормонального фону у жінок репродуктивного віку у різних умовах і простежити динаміку ментального стану і якості життя під впливом хронічного стресу воєнного часу.

До початку повномасштабного вторгнення обстежено 45 здорових жінок, які звернулися до лікаря акушера-гінеколога для профогляду, під час війни — 32 здорові пацієнтки, які не змінили місце проживання під час війни та мешкають на підконтрольній Україні території, і 31 внутрішньо переміщену внаслідок бойових дій особу.

Дослідження було схвалено локальними комісіями з питань етики. Усі жінки надали підписану інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обстеження пацієнток включало анамнестичні, загальноклінічні, біохімічні, мікроскопічні та мікробіологічні методи. Дослідження клініко-біохімічних показників крові хворих проводилося згідно з уніфікованими методиками. У сироватці крові у фолікулінову фазу МЦ визначали рівень кортизолу, серотоніну, пролактину, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону, тиреотропного гормону (ТТГ) імунохемілюмінесцентним методом; у добовій сечі — дофаміну, адреналіну, норадреналіну методом імуноферментного аналізу.

Рівні тривоги та депресії визначали за шкалою HADS, астенію — за MFI-20, якість життя оцінювали за стандартним опитувальником CQLS [29].

Отримані результати були оброблені статистично за допомогою стандартних комп'ютерних програм із застосуванням парного критерію Стюдента з розрахунком середньої арифметичної (M) та стандартної похибки середньої арифметичної (m) або критерію знаків Віл-

коксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка за рівня значущості 0,01. При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро — Уїлка, рівень значущості брали рівним 0,05 — різницю між даними вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для визначення структурних зв'язків використовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнтів парної кореляції r .

Результати

Для визначення патогенетичних порушень до та під час війни нами було проведено дослідження рівня гормонів у здорових жінок і внутрішньо переміщених. Як видно з табл. 1, у жінок під час війни порівняно з даними у довоєнний період було виявлено підвищення рівня стресогенних гормонів (адреналін, норадреналін, кортизол, пролактин) в 1,16–1,41 раза. У жінок — вимушених переселенок рівень цих гормонів підвищувався порівняно із жінками у довоєнний період у 1,28–2,05 раза. Отримана статистично вірогідна різниця між результатами визначення адреналіну, норадреналіну, кортизолу, пролактину у внутрішньо переміщених осіб порівняно з даними у жінок, обстежених до війни, та з жінками, які не змінили місце проживання під час війни та мешкають на підконтрольній Україні території. Рівень серотоніну, на відміну від стресогенних гормонів, у жінок під час війни був меншим. Імовірно, у жінок із підвищеним рівнем адреналіну, норадреналіну, кортизолу, пролактину в умовах воєнного стану можна очікувати зростання тривожності, а при зниженні вмісту серотоніну — збільшення депресії.

При аналізі статевих гормонів (естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ) у жінок трьох груп нами практично не виявлено статистично вірогідної різниці між відповідними показниками, за винятком підвищеного рівня ЛГ у вимушених переселенок. Певний інтерес викликало

співвідношення естрадіол/прогестерон (Е/П) та ЛГ/ФСГ. У жінок під час війни порівняно з довоєнним періодом встановлено збільшення співвідношення Е/П на 8 % і зменшення ФСГ/ЛГ на 21 %. У внутрішньо переміщених жінок співвідношення Е/П було на 17 % більшим, а ФСГ/ЛГ на 35 % меншим, ніж у жінок у довоєнний час. Це говорить про наявність порушень гормонального стану у жінок під час війни, особливо у вимушених переселенок, що може негативно позначитися на їх репродуктивній функції.

Під час війни встановлено зниження на 10 % вмісту ТТГ і підвищення на 9 % індексу НОМА порівняно з даними у жінок у довоєнний час, у вимушених переселенок — на 28 і 15 % відповідно. Привертає увагу збільшене сигмальне відхилення ТТГ у внутрішньо переміщених жінок, що свідчить про зростання частки жінок як із низьким рівнем ТТГ, так і з високим, тобто простежується збільшення частки осіб із тенденцією як до гіпотиреозу, так і до гіпертиреозу. Вірогідне зменшення середнього значення ТТГ у вимушених переселенок порівняно із жінками, обстеженими до війни, говорить про першочергове збільшення частки осіб саме з гіпертиреозом, можливо за рахунок хронічного стресу. Тенденція до підвищення НОМА у жінок під час війни та вірогідне збільшення у внутрішньо переміщених порівняно з даними у мирний час певним чином свідчить про зростання інсулінорезистентності, що надалі може призвести до розвитку тяжкої патології. Отримані результати свідчать про наявність у жінок під час воєнного стану, особливо у вимушених переселенок, серйозних різнопланових змін гормонального фону.

Певний інтерес викликало вивчення впливу війни та вимушеного переселення на стан мікробіоценозу піхви та секреторного імуноглобуліну А у слизовому вмісті піхви, що відображають стан місцевого імунітету. Зміни мікробіоценозу піхви та вмісту секреторного

Таблиця 1. Концентрація гормонів у сироватці крові у жінок репродуктивного віку до і під час війни й у вимушених переселенок

Гормони, одиниці вимірювання	Здорові жінки		
	До війни	Під час війни	Внутрішньо переміщені
Адреналін, пг/мл	36,2 ± 2,1	44,6 ± 1,9*	53,7 ± 1,6*†
Норадреналін, пг/мл	297,5 ± 11,0	346,9 ± 14,2*	404,8 ± 16,7*†
Кортизол, нмоль/л	284,3 ± 8,7	331,5 ± 8,3*	363,8 ± 7,1*†
Серотонін, нг/мл	156,7 ± 5,5	141,4 ± 5,2	125,8 ± 6,3*
Пролактин, нг/мл	9,5 ± 1,0	13,4 ± 1,3*	19,5 ± 1,8*†
Естрадіол, пг/мл, перша фаза МЦ	153,5 ± 5,4	159,7 ± 5,1	164,5 ± 5,8
Прогестерон, нмоль/л, перша фаза МЦ	1,60 ± 0,10	1,53 ± 0,12	1,47 ± 0,13
ФСГ, МО/л, перша фаза МЦ	9,6 ± 0,8	8,4 ± 0,9	7,9 ± 0,7
ЛГ, МО/л, перша фаза МЦ	12,0 ± 1,0	13,4 ± 0,9	15,2 ± 0,8*
ТТГ, мМО/л	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,3	2,1 ± 0,4*
Індекс НОМА	1,94 ± 0,06	2,11 ± 0,09	2,24 ± 0,10*

Примітки: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні з групою обстежених до війни; † — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні з групою під час воєнного стану.

IgA (SIgA), безперечно, мають вплив на репродуктивну функцію жінки. Як видно з табл. 2, у жінок під час війни відзначалося вірогідне зниження вмісту *Lactobacillus* spp. та вірогідне підвищення *Escherichia coli* та *Gardnerella vaginalis* порівняно з результатами у жінок у довоєнний час. Нами не отримано вірогідної різниці по вмісту *Proteus*, *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corinebacterium* spp., *Mobiluncus* spp. у жінок до та під час війни, тому ці результати не надані в таблиці. У внутрішньо переміщених жінок були встановлені більш суттєві порушення мікробіоценозу. У них виявлено статистично вірогідне зменшення *Lactobacillus* spp. і збільшення *Escherichia coli* та *Gardnerella vaginalis* не лише порівняно з даними пацієнток у довоєнний час, але й порівняно із результатами, отриманими у жінок під час війни, які постійно мешкали в одному місці на підконтрольній Україні території. Фактично у внутрішньо переміщених осіб відбувається заміщення у вагінальному мікробіоценозі корисних бактерій *Lactobacillus* spp. на умовно-патогенні бактерії та гриби. Зменшення лактобактерій зменшує захисний бар'єр, зменшується вироблення молочної кислоти, яка підтримує рН піхви, що сприяє росту патогенних бактерій і грибів. Вищенаведене свідчить про погіршення місцевого імунітету піхви, що не дозволяє підтримувати його у здоровому стані в умовах війни, особливо у вимушених переселенок. Про це свідчать і результати дослідження SIgA у секреті піхви, концентрація якого знижена у внутрішньо переміщених жінок. На нашу думку, ці зміни очевидно пов'язані зі стресом під час війни.

У дослідженні нами велику увагу було приділено вивченню особливостей ментального здоров'я та якості життя у жінок у мирний час і під час війни. Результати анкетування жінок надані у табл. 3. Як вид-

но з таблиці, середні значення, отримані у жінок у довоєнний час, відповідали нормальним значенням. Під час війни у жінок статистично вірогідно підвищувалися рівні тривоги, депресії, інтегральна оцінка астенії, знижувався інтегральний показник якості життя. Рівень тривоги у них був субклінічно вираженим, астенія відповідала у середньому помірному рівню, інтегративний показник якості життя був низьким. У вимушених переселенок нами отримано статистично вірогідно гірші показники ментального здоров'я порівняно не лише з даними у довоєнний час, але і з результатами у жінок, які продовжували проживання на підконтрольній Україні території під час війни. У внутрішньо переміщених жінок стан тривоги та депресії відповідав субклінічному значенню, інтегральна оцінка астенії — середньому, інтегральний показник якості життя — низькому рівню.

Це свідчить про порушення ментального здоров'я та якості життя у жінок під час війни, особливо у вимушених переселенок, напругу адаптивних механізмів. Подальше надмірне психоемоційне перевантаження може призвести до зриву компенсаторних механізмів і формування у підсумку порушень адаптації, а подекуди й психотичних психічних розладів [30].

Вищенаведене підтверджують і результати кореляційного аналізу між бальною оцінкою тривоги, депресії, інтегральною оцінкою астенії та рівнем гормонів. У ході аналізу виявлено позитивну кореляційну залежність середньої сили між бальною оцінкою тривоги та рівнем стресогенних гормонів (адреналіну, норадреналіну, кортизолу, пролактину) і негативну кореляційну залежність слабкої сили з рівнем серотоніну. Позитивна кореляційна залежність слабкої сили зі стресогенними гормонами та негативна кореляційна залежність рівня

Таблиця 2. Мікробіоценоз піхви та вміст секреторного імуноглобуліну А

Мікроорганізми	Здорові жінки		
	До війни	Під час війни	Внутрішньо переміщені
<i>Lactobacillus</i> spp., log КУО/мл	6,70 ± 0,27	5,80 ± 0,25*	5,00 ± 0,23**
<i>Escherichia coli</i> , log КУО/мл	2,80 ± 0,17	3,90 ± 0,19*	4,80 ± 0,21**
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i> , log КУО/мл	2,50 ± 0,20	3,10 ± 0,28	3,60 ± 0,31*
<i>Gardnerella vaginalis</i> , log КУО/мл	2,20 ± 0,22	3,00 ± 0,24*	4,10 ± 0,28**
SIgA у слизовому вмісті, мг/л	52,4 ± 2,2	48,6 ± 2,7	45,3 ± 2,5*

Примітки: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні з групою обстежених до війни; † — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні груп під час війни.

Таблиця 3. Показники тривоги, депресії, астенії, якість життя, бали ($M \pm m$)

Показники	Здорові жінки		
	До війни	Під час війни	Внутрішньо переміщені
HADS тривоги	3,3 ± 0,3	8,2 ± 0,4*	10,5 ± 0,4**
HADS депресії	3,5 ± 0,3	5,4 ± 0,4*	8,1 ± 0,5**
Інтегральна оцінка астенії за MFI-20	26,7 ± 1,9	34,4 ± 2,0*	43,4 ± 2,1**
Інтегративний показник якості життя за О.С. Чабаном	71,5 ± 2,5	65,3 ± 2,1	58,6 ± 2,2**

Примітки: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні з групою обстежених до війни; † — вірогідна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні груп під час війни.

серотоніну встановлена з бальною оцінкою депресії й інтегральною оцінкою астєнії. Також виявлено позитивну кореляційну залежність слабкої сили між індексом НОМА та негативну залежність слабкої сили рівня ТТГ та показників ментального здоров'я. Все це вказує на взаємовплив ментальних факторів на рівень гормонів і гормонального фону, який підтримує ментальні порушення. Нами не отримано високих значень кореляційної залежності між рівнями гормонів і тривогою, депресією, інтегральною оцінкою астєнії, що свідчить про багатофакторність взаємозв'язків, численні чинники впливу.

Обговорення

Дані літератури свідчать про погіршення репродуктивного здоров'я населення під час війни [19, 30]. Останніми роками спостерігається збільшення частоти гінекологічної ендокринної патології, безпліддя, дисгормональних захворювань молочної залози, важливу роль у генезі яких відіграють зміни гормонального гомеостазу та ментального здоров'я у жінок репродуктивного віку за умов воєнного стану, оскільки психоемоційний стрес є одним із ключових факторів, що модулюють прояви патологічних станів [2, 7].

Вивчення впливу воєнного стану на нейроендокринну систему, стан ментального здоров'я та якість життя у жінок репродуктивного віку, особливо вимушених переселенок, сьогодні є актуальною проблемою. Невизначеність і обмеження у повсякденному житті посилюють страх, стрес і депресію під час війни [6, 8], призводять до порушень репродуктивної функції, впливають на якість життя [20], що вимагає проведення дослідження у цьому напрямку для визначення подальшої тактики ведення пацієнток цієї когорти.

З'ясування характеру патогенетичних змін і взаємовідносин між різноманітними системами організму жінки у мирний час і за умов війни показало наявність статистично вірогідної різниці між результатами концентрації адреналіну, норадреналіну, кортизолу, пролактину, отриманими у внутрішньо переміщених осіб, порівняно з результатами у здорових жінок до війни та з тими, хто під час воєнного стану не змінив місце проживання і мешкає на підконтрольній Україні території. Імовірно, у жінок із підвищеним рівнем адреналіну, норадреналіну, кортизолу, пролактину на тлі зниження вмісту серотоніну під час війни можна очікувати збільшення тривожності та депресії.

У ході дослідження нами було отримано дані щодо порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-статевій системі жінок, що призводило до патологічних змін синтезу гонадотропних і статевих гормонів. Так, встановлено збільшення співвідношення Е/П на 8 % і зменшення ФСГ/ЛГ на 21 % у жінок під час війни порівняно з довоєнним періодом, тоді як у вимушених переселенок співвідношення Е/П було на 17 % більшим, а ФСГ/ЛГ, навпаки, на 35 % меншим, ніж у жінок у довоєнний час. Такі порушення гормонального стану у жінок під час війни, особливо у внутрішньо переміщених осіб, безумовно, можуть негативно позначитися на їх репродуктивній функції. Звертає на себе увагу збільшення сигмального

відхилення ТТГ у вимушених переселенок, що свідчить про більшу частку жінок як із низьким рівнем ТТГ, так і з високим. А це, у свою чергу, вказує на збільшення питомої ваги осіб із тенденцією як до гіпотиреозу, так і до гіпертиреозу [31].

Заслужовує на увагу встановлена наявність порушень мікробіому піхви у жінок під час війни: вірогідне зниження вмісту *Lactobacillus* spp. та вірогідне підвищення *Escherichia coli* і *Gardnerella vaginalis* порівняно з результатами, отриманими у жінок у довоєнний час. У вимушених переселенок відбувається заміщення у вагінальному біотопі *Lactobacillus* spp. на умовно-патогенні бактерії та гриби. Аналогічні зміни спостерігаються і щодо вмісту SIgA у слизовому секреті, що свідчить про погіршення місцевого імунітету піхви.

Воєнний стан суттєво впливав на ментальне здоров'я жінок. Так, під час війни статистично вірогідно, порівняно з мирним часом, підвищувалися рівень тривоги, депресії, інтегральна оцінка астєнії, знижувався інтегральний показник якості життя. У внутрішньо переміщених осіб спостерігалися статистично вірогідно гірші показники ментального здоров'я порівняно з даними жінок, які продовжували проживати на підконтрольній Україні території під час війни. У вимушених переселенок стан тривоги та депресії відповідав субклінічному значенню, інтегральна оцінка астєнії — середньому, а інтегральний показник якості життя — низькому рівню.

Це говорить про взаємовплив ментальних факторів на рівень гормонів і гормональний фон, який підтримує ментальні порушення. Нами не отримано високих значень кореляційної залежності між рівнями гормонів і тривогою, депресією, інтегральною оцінкою астєнії, що вказує на багатофакторність взаємозв'язків, численні чинники впливу.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про важливість вивчення стану гормонального фону жінок під час війни, їх ментального здоров'я та якості життя з метою запобігання порушенням репродуктивного здоров'я у майбутньому. Однак потрібні подальші дослідження для довгострокових спостережень і розробки відповідних профілактичних заходів.

Висновки

Виявлено, що у жінок під час воєнного стану порівняно з даними у мирний час підвищується рівень стресогенних гормонів (адреналіну, норадреналіну, кортизолу, пролактину) в 1,16–1,41 рази. У вимушених переселенок рівень цих гормонів підвищувався порівняно із жінками у довоєнний період у 1,28–2,05 рази, причому вірогідні відмінності спостерігалися і стосовно жінок, які не змінили місце проживання під час війни та мешкають на підконтрольній Україні території. Тенденція до підвищення НОМА у жінок під час війни та вірогідне збільшення у внутрішньо переміщених осіб порівняно з даними у жінок у довоєнний час говорить про збільшення інсулінорезистентності. Отримані результати свідчать про наявність у жінок під час війни, особливо у вимушених переселенок, серйозних різнопланових змін гормонального фону.

Під час війни встановлено вірогідне зниження вмісту *Lactobacillus* spp. і вірогідне підвищення *Escherichia coli* і *Gardnerella vaginalis* порівняно з результатами, отриманими у жінок у довоєнний час. У внутрішньо переміщених осіб спостерігалися більш суттєві порушення мікробіоценозу та погіршення місцевого імунітету піхви.

Встановлено порушення ментального здоров'я та якості життя у жінок під час війни, особливо у вимушених переселенок, напругу адаптивних механізмів. Виявлено взаємовплив ментальних факторів на рівень гормонів.

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Список літератури

1. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Guriyov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.
2. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Type 2 Diabetes Mellitus, Cerebral Small Vessel Disease and Depressive Disorders. *International Neurological Journal*. 2025;21(3):226-37, doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178.
3. Mesa-Vieira C, Haas AD, Buitrago-Garcia D, Roa-Diaz ZM, Minder B, Gamba M, et al. Mental health of migrants with pre-migration exposure to armed conflict: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2022;7(5):e469-e481. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00061-5. PMID: 35487232.
4. Horbatiuk O, Vaskiv O, Pyra L, Mandziy I, Ishchuk O. The impact of post-traumatic stress disorders on women's reproductive function. *Reproductive Endocrinology*. 2025;78:16-21. doi: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.78.16-21
5. Kosei NV, Tatarchuk TF, Yakimets VM, Yarotska NV, Kolesnichenko IS, Plaksieva KD. Assessment of the level of anxiety, depression, stress and vitamin D in women who participated in combat operations. *Reproductive Endocrinology*. 2024;72:35-45. doi: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.72.35-45.
6. Bodunde EO, Buckley D, O'Neill E, Al Khalaf S, Maher GM, O'Connor K, et al. Pregnancy and birth complications and long-term maternal mental health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2025;132(2):131-142. doi: 10.1111/1471-0528.17889. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38887891; PMCID: PMC11625657.
7. Długosz P. War trauma and strategies for coping with stress among Ukrainian refugees staying in Poland. *J Migr Health*. 2023;8:100196. doi: 10.1016/j.jmh.2023.100196. PMID: 37637859; PMCID: PMC10450964.
8. Kurapov A, Danyliuk I, Loboda A, Kalaitzaki A, Kowatsch T, Klimash T, Predko V. Six months into the war: a first-wave study of stress, anxiety, and depression among in Ukraine. *Front Psychiatry*. 2023;14:1190465. doi: 10.3389/fpsy.2023.1190465. PMID: 37234208; PMCID: PMC10206008.
9. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270. PMID: 38257163; PMCID: PMC10820145.
10. Griban GP, Trufanova VP, Lyukianchenko MI, Dovhan NY, Dikhtiarenko ZM, Otravenko OV, et al. Causes of stress and its impact on women's mental and physical health. *Wiad Lek*. 2024;77(12):2493-2500. doi: 10.36740/WLek/197113. PMID: 39874335.
11. Pretorius K, Sposato MF, Trueblood-Miller W. Perinatal mental health and active-duty military spouses: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):557. doi: 10.1186/s12884-024-06727-1. PMID: 39192201; PMCID: PMC11348676.
12. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B1/benfotiamine. *International Neurological Journal (Ukraine)*. 2025;21(1):96-107. doi: 10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157.
13. Scherrer JF, Salas J, Wang W, Freedland KE, Lustman PJ, Schnurr PP, et al. Posttraumatic Stress Disorder and Type 2 Diabetes Outcomes in Veterans. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2427569. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.27569. PMID: 39136942; PMCID: PMC11322846.
14. Yu Y, Hu G, Yang X, Bai S, Wu J, Tong K, Yu R. Effect of post-traumatic stress disorder on type 2 diabetes and the mediated effect of obesity: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1375068. doi: 10.3389/fendo.2024.1375068. PMID: 39301319; PMCID: PMC11410705.
15. Rizzi D, Ciuffo G, Sandoli G, Mangiagalli M, de Angelis P, Scavuzzo G, Nych M, et al. Running Away from the War in Ukraine: The Impact on Mental Health of Internally Displaced Persons (IDPs) and Refugees in Transit in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):16439. doi: 10.3390/ijerph192416439.
16. Zefferrino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav*. 2021;11(2):e01960. doi: 10.1002/brb3.1960. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33295155; PMCID: PMC7882157.
17. Arnold AR, Prochaska T, Fickenwirth M, Powers A, Smith AK, Chahine EB, et al. A systematic review on the bidirectional relationship between trauma-related psychopathology and reproductive aging. *J Mood Anxiety Disord*. 2024;8:100082. doi: 10.1016/j.jxmad.2024.100082. Epub 2024 Aug 29. PMID: 39803367; PMCID: PMC11721711.
18. O'Loughlin JJ, Brotto LA. Women's Sexual Desire, Trauma Exposure, and Posttraumatic Stress Disorder. *J Trauma Stress*. 2020;33(3):238-247. doi: 10.1002/jts.22485. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32216146.
19. Horbatiuk OH, Shatkovska AS, Hryhorenko AP, Vaskiv OV, Bets IO, Kustovska IM, et al. Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019 [cited 2025Aug.19];21(6). URL: https://znmj.zsmu.edu.ua/article/view/186501; doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186501.
20. Pandey AK, Gupta A, Tiwari M, Prasad S, Pandey AN, Yadav PK, et al. Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (*Asparagus racemosus*). *Biomed Pharmacother*. 2018;103:46-49. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.003. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29635127.
21. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019;18(3):259-269. doi: 10.1002/wps.20656. PMID: 31496089; PMCID: PMC6732680.
22. Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaei AA, Alizadeh M, Dadkhah M, Shafia S, et al. Hypothalamus and Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Brain Sci*. 2023;13(7):1010. doi: 10.3390/brain-sci13071010. PMID: 37508942; PMCID: PMC10377115.

23. Klusmann H, Luecking N, Engel S, Blecker MK, Knaevelsrud C, Schumacher S. Menstrual cycle-related changes in HPA axis reactivity to acute psychosocial and physiological stressors – A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;150:105212. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105212. Epub 2023 May 4. PMID: 37149074.
24. Podfigurna A, Meczekalski B. Functional hypothalamic amenorrhea: a stress-based disease. *Endocrine.* 2021;2:203–11. doi: 10.3390/endocrines2030020.
25. Skolariki K, Vrahatis AG, Krokidis MG, Exarchos TP, Vlamos P. Assessing and Modelling of Post-Traumatic Stress Disorder Using Molecular and Functional Biomarkers. *Biology (Basel).* 2023;12(8):1050. doi: 10.3390/biology12081050. PMID: 37626936; PMCID: PMC10451531.
26. Saadedine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Recognition and Management of a Challenging Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2023;98(9):1376–1385. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.05.027. PMID: 37661145; PMCID: PMC10491417.
27. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(2):229–238. doi: 10.1111/cen.14399. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33345352.
28. Ryazanova OD, Reznichenko GI. The effectiveness of complex therapy in the treatment of nonspecific vaginitis in women of reproductive age. *Modern Medical Technology.* 2022;4:32–37. doi: https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.6.
29. Clausen H, Ruud T. The Practical and Social Functioning (PSF) scale: development and measurement properties of an instrument for assessing activity and social participation among people with serious mental illness. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):693. doi: 10.1186/s12888-024-06135-x. PMID: 39415117; PMCID: PMC11481451.
30. Nair D, Bonnet K, Wild MG, Umeukeje EM, Fissell RB, Faulkner ML, et al. Psychological Adaptation to Serious Illness: A Qualitative Study of Culturally Diverse Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *J Pain Symptom Manage.* 2021;61(1):32–41. e2. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.07.014. Epub 2020 Jul
31. Thorne JG, Buitendyk M, Wawuda R, Lewis B, Bernard C, Spitzer RF. The reproductive health fall-out of a global pandemic. *Sex Reprod Health Matters.* 2020;28(1):1763577. doi: 10.1080/26410397.2020.1763577. PMID: 32364037; PMCID: PMC7887987.

Отримано/Received 10.06.2025

Рецензовано/Revised 19.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2025 ■

Information about authors

Halyna Reznichenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Postgraduate Education Institute, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: reznichenkog17@gmail.com; phone: +380 (97) 459-63-33; https://orcid.org/0000-0002-5721-622X

Svitlana Smilian, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: s.smilian@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-7679-2302

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

Olena Kabachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Postgraduate Education Institute, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: kabachenko.ov@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8597-5362

Oliha Hordiichuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: ogordok@gmail.com; https://orcid.org/0009-0003-6565-4195

Olena Hyria, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: gem2807@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-6843-3780

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. There are no external sources of funding.

H.I. Reznichenko¹, S.A. Smilian², Yu.H. Reznichenko¹, O.V. Kabachenko¹, O.O. Hordiichuk³, O.M. Hyria¹

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

² Sumy State University, Sumy, Ukraine

³ Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The state of the neuroendocrine system, mental health and quality of life in women of reproductive age under martial law

Abstract. Background. The impact of martial law in Ukraine on the neuroendocrine system and mental health in women of reproductive age, especially displaced ones, is currently a relevant problem due to the presence of chronic stress, which necessitates conducting research in this direction to determine further management of this cohort. The purpose: to study changes in hormonal homeostasis, mental health and quality of life in women of reproductive age under martial law. **Materials and methods.** In peacetime, 45 healthy women were examined, during martial law, 32 healthy women who did not change their place of residence and live in the territory controlled by Ukraine, and 31 women internally displaced as a result of hostilities. Serum levels of cortisol, serotonin, prolactin, follicle-stimulating, luteinizing, thyroid-stimulating hormones, estradiol, progesterone, hormone were determined by immunochemiluminescence in the follicular phase of the menstrual cycle; dopamine, adrenaline, noradrenaline in daily urine — by enzyme-linked immunosorbent assay; HOMA was also calculated.

The level of anxiety and depression was determined by the HADS, asthenia — by the MFI-20, quality of life was assessed by the standard CQLS. **Results.** The presence of serious diverse changes in the hormonal profile was detected in women during the war, especially in displaced ones, when compared to data in peacetime. The results showed that during the war, there was an increase in HOMA and its significant rise in displaced women compared to the pre-war period, changes in the microbiocenosis and deterioration of local vaginal immunity. **Conclusions.** Violations of the neuroendocrine system, microbiocenosis, mental health and quality of life in women during the war compared to peacetime were identified, as well as tension of adaptive mechanisms. The mutual influence of mental factors on the hormonal profile has been revealed that confirms mental disorders.

Keywords: neuroendocrine system; hormones; mental health; women; quality of life; reproductive age; martial law; internally displaced people

Raad Saad AlSaffar

Jabir Bin Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Najaf, Iraq

Energy-based vessel sealing device vs conventional clip and tie technique in thyroid surgery

Abstract. Background. Hemostasis during thyroid surgery is critical for achieving satisfactory outcomes and ensuring a smooth postoperative recovery. For open thyroidectomy operations, the ergonomically constructed Focus Harmonic (FH) shears are the way to go. They make incisions, coagulation, and dissection easier. The purpose of the study is to compare the FH scalpel with conventional hemostasis (CH) in terms of operational duration, length of hospital stays, drainage volume, and surgical complications in open total thyroidectomy. **Materials and methods.** In this study, 120 patients were randomly assigned to one of two groups based on the surgical technique. Patients in group 2 were more often treated using the FH scalpel, in contrast to group 1 who underwent the conventional clamp-and-tie technique. The groups were assessed based on the following variables: drainage volume, length of hospital stay, number of problems, and duration of surgery. **Results.** The comparison of operating time indicated that the mean duration of surgery was considerably reduced in the FH group (71.3 ± 11.1 minutes) compared to the CH group (85.7 ± 15.5 minutes) ($P < 0.001$). The drainage volume in the Focus group was substantially lower than in the conventional group, measuring 38.0 ± 14.4 cc compared to 58.6 ± 23.7 cc, respectively ($P < 0.001$). The length of hospital stay was markedly prolonged in the CH group, averaging 28.2 ± 11.3 hours, in contrast to 20.4 ± 4.3 hours in the FH group ($P < 0.001$). In complete thyroidectomy, our findings indicate that the FH approach is more successful than the CH procedure. The surgery duration is reduced, total drainage fluid volume is diminished, and hospital stay is shortened, with no significant impact on recurrent laryngeal nerve or temporary symptomatic hypocalcemia. The Focus Harmonic scalpel is considered a safe and dependable device compared to the clamp-and-tie procedure in complete thyroidectomy. **Conclusions.** The Focus Harmonic scalpel may reduce operation duration, hospital length of stay, and drainage volume. It is deemed a safe and dependable device compared to the clamp-and-tie approach in complete thyroidectomy.

Keywords: thyroid; hemostasis; thyroidectomy; operative duration; length of hospital stay; drainage volume; surgical complications; postoperative outcomes

Introduction

Commonly used in open general surgical procedures, the blade resembles a curved paddle with a sharp beveled edge for cutting and a blunt radius for coagulation. One may improve the cutting speed and reduce coagulation by altering the generator's settings from 1 to 5, which enhance the blade's lateral excursion [1].

The blades of ultrasonic instruments generate high-frequency radiation that promotes coagulation, making it easier to dissect blood vessels and tissue. Ultrasonic devices have been shown to be useful in lymph node dissection, conventional open thyroidectomies, and video-assisted thyroidectomies, according to many prospective randomized studies [2].

For open thyroidectomy operations, the ergonomically constructed Focus Harmonic (FH) shears are the way to go. They make incisions, coagulation, and dissection easier. Thanks to its hand probe, hand-activated trigger mechanism, and flexibility, FH provides atraumatic surgical dissection and hemostasis, offering advantages in thyroid surgery compared to earlier devices (Harmonic CS002, Harmonic HC145, Harmonic CS-14C). Agronomy benefits greatly from this device, which is designed for accurate dissection [3].

A major postoperative consequence of thyroid surgery is hemorrhage, which may cause a potentially fatal airway obstruction. Hemorrhage may make it harder to safely separate the parathyroid glands and recurrent laryngeal nerve

(RLN) during a thyroidectomy by obstructing the operative region. Successful vascular hemostasis is facilitated by the conventional clamp-and-tie method. Modern approaches to vascular hemostasis seek to increase efficiency without sacrificing speed [4].

Several studies have shown that the FH or bipolar vascular sealing devices may save the time of thyroid surgery, reduce blood loss, and keep patients safe. Costs associated with the techniques, such as generators and handpieces, could be hard to justify in particular contexts [5].

It has been reported that the use of the FH may shorten the time of operations, decrease complications, and prevent bleeding during thyroid, parotid, abdominal, and thoracic surgeries [6–8].

The purpose of the study is to compare the Focus harmonic scalpel with traditional hemostasis in terms of operational duration, length of hospital stays, drainage volume, and surgical complications in open total thyroidectomy.

Materials and methods

At the General Surgery Department of Al-Sader Medical City and Al-Furat General Hospital (Najaf), a single, highly experienced surgical team in thyroid surgery operated on 120 consecutive patients with benign or malignant thyroid conditions from February 2022 to March 2023. Patients were randomly allocated to the FH group (60 patients), where the majority of surgical steps utilized the FH and the conventional hemostasis (CH) group (60 patients), where the procedure employed CH instruments such as traditional tying and knots, absorbable ligature, bipolar diathermy, and clips (Table 1).

At Ethicon Endo-Surgery, we make use of the Focus Ultracision Harmonic Scalpel. The generator is set to level 3.5, the most favored setting for thyroid surgery, using minimum power for little tissue and maximum power for bigger tissue pieces.

Every patient gave their informed consent before taking part in the study, even though they had no idea what the medical procedure was.

To start, everyone who took part had to be over the age of 18. Second, participants were required to sign an informed consent form indicating their readiness to participate in the research. Thirdly, if patients were diagnosed with thyroid cancer or multinodular goiters, they were required to have a planned complete thyroidectomy. Eneligibility was determined to be absent in patients with coagulation problems, pregnant women, cervicomedistinal goiters, parathyroid abnormalities contemporaneous with complete thyroidectomy for malignant invasive malignancy, prior neck surgery, and history of neck irradiation.

Before each patient was prepared for surgery, they underwent a thorough preoperative evaluation. This included checking their thyroid hormone levels and calcium concentration, consulting with an otolaryngologist to evaluate their recurrent laryngeal nerve, getting an ultrasound to measure the size of any nodules, and finally, the standard procedures for positioning and draping.

Under general anesthesia and with endotracheal intubation, a full thyroidectomy was performed. Consistent with standard practice, all patients were draped, monitored, and positioned as directed.

Table 1. Preoperative diagnosis and demographic characteristics for the FH and CH groups

Diagnosis	Groups			
	Focus (n = 60)		Conventional (n = 60)	
	No.	%	No.	%
Multinodular goiter	42	70.1	43	72.3
Papillary carcinoma	7	11.7	6	10.1
Hashimoto thyroiditis	5	8.3	4	6.6
Graves' disease	4	6.6	4	6.6
Solitary thyroid nodule	2	3.3	3	4.4
Total	60	100.0	60	100.0

At the level of the thyroid isthmus, an incision ranging from 4 to 6 cm was made, depending on the size of the thyroid. Within Focus H. subplatysmal flaps were created using FH, with the strap muscles being divided at the midline and laterally. The middle and inferior thyroid vessels were divided using FH, while the superior thyroid vessels were ligated with 0 silk suture and subsequently divided with FH to enhance safety, as the superior vessel poses a risk of retraction, complicating hemostasis in the event of bleeding. In the conventional hemostasis group, the clamp-and-tie technique was employed, with subplatysmal flaps created using sharp monopolar diathermy. The inferior, middle, and superior formal thyroid vessels were sutured with 3/0 silk sutures and clamped, while all other vessels were sutured with absorbable 4/0 sutures or electrocauterized. Thyroid inferior and medial retractions, followed by caudal and lateral mobilization of the upper pole, are used to find the superior thyroid pole in both the FH and CH groups. To avoid damaging the external branch of the superior laryngeal nerve, the superior pole vessels are identified, skeletonized, ligated, and separated low on the thyroid gland while keeping the dissection plane as near to the thyroid as possible. After the veins have been isolated, the tissues behind and to the side of the superior pole may be drawn back in a posteromedial manner so that the blood vessels that feed the top parathyroid are not injured.

Attention is thereafter directed to the midline, where the Delphian lymph node and pyramidal lobe are located, followed by upward dissection and total excision of the pyramidal lobe if it is present.

The parathyroid glands, situated anteriorly on the thyroid's surface, should be preserved if they possess adequate blood supply or have been unintentionally excised during thyroidectomy. These glands must be identified as parathyroid tissue, sectioned into 1 mm fragments, and reimplanted into separate pockets within the sternocleidomastoid muscle.

The subsequent surgical procedures were similar for FH and CH. The recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands were consistently detected.

The same procedures are repeated for the excision of the contralateral lobe. Consistently examining the bed revealed no remaining thyroid tissue. Furthermore, specimens are consistently subjected to physical examination and then split.

The Redivac drain was inserted and secured to the skin in all instances in both groups, FH and CH.

Finally, the incision was sutured with interrupted 3-0 Vicryl sutures to envelop the platysmal layer and the strap muscles. It was irrigated as well. Subcuticular sutures or metal clips were used to seal the skin.

In order to measure the overall amount of blood lost after surgery and to compare the two groups, suction drainage was used. After 16 to 48 hours after operation, the drains were taken out. Prior to and shortly after surgery, direct laryngoscopy was used to evaluate the RLN.

Results

One hundred twenty patients participated in this trial and were allocated into two groups based on the intervention method; specifically Focus group and conventional group, both including 60 patients. The age and gender distribution of the study group is shown in Table 1, where no statistically significant differences were identified. No significant differences were seen between the two groups in terms of age or gender in the comparisons ($P > 0.05$).

Table 2 illustrates that the majority of patients in both groups were diagnosed with multinodular goiter (MNG), accounting for 72.1 % in the Focus group and 72.3 % in the conventional group. Papillary carcinoma constituted 11.7 and 10.1 %, respectively, while other diagnoses were less prevalent in both groups. However, there was no statistically significant difference in diagnoses between the two groups ($P > 0.05$).

Postoperatively, the average calcium level was markedly decreased in both examined groups relative to baseline levels ($P < 0.001$). The percentage change in the Focus group and the traditional group was 5 and 6 %, respectively; nevertheless, there were no statistically significant variations in mean calcium levels between the two groups, either preoperatively or postoperatively ($P > 0.05$).

From an alternative perspective, only 2 patients (3.3 %) in the focus group and 5 patients (8.3 %) in the conventional

group had symptoms of hypocalcemia. This condition occurs in the majority of Graves’ disease cases in both groups; nevertheless, the difference was statistically insignificant.

The Focus group had a significantly shorter average operation duration (71.3 ± 11.1 minutes) as compared to the conventional group (85.7 ± 15.5 minutes), with a $P < 0.001$ (Table 3).

The drainage volume in the focus group was substantially lower than in the usual group, measuring 38.0 ± 14.4 cc compared to 58.6 ± 23.7 cc, respectively ($P < 0.001$) (Table 3).

The length of hospital stay was markedly prolonged in the traditional group, averaging 28.2 ± 11.3 hours, in contrast to 20.4 ± 4.3 hours in the Focus group ($P < 0.001$) (Table 2).

Discussion

When it comes to limited surgical spaces like thyroid surgery, the Focus Harmonic scalpel is the first tool designed specifically for treatments that need accurate dissection and rapid hemostasis. Compared to other shears, it is smaller and lighter, and its ergonomic shape and narrow, curved tip make it ideal for precise and risk-free dissection [9].

The Ultracision FH has received approval from the United States Food and Drug Administration for the ligation of vessels up to 3 mm in diameter. The lateral thermal injury is confined to 0–2 mm beyond the tissue. To evaluate the incidence of postoperative complications, hemostatic effects and safety of total thyroidectomy (TT) performed using the Harmonic Scalpel, the Harmonic Focus or conventional hemostasis [10]. Nevertheless, several studies indicated the use of the harmonic scalpel for bigger channels, including the superior thyroid artery [11].

The double-ligation technique was first described by R. Siperstein et al., who also advocated for ultracision for all thyroid arteries [12]. Coagulation of the vessels in two successive locations is a crucial component of hemostasis using the double-ligation technique [13].

Table 2. Symptoms of hypocalcemia and their correlation with diagnosis in both examined groups

Diagnosis	Groups					
	Focus (n = 60)			Conventional (n = 60)		
	No.	%	Symptomatic hypocalcemia	No.	%	Symptomatic hypocalcemia
Multinodular goiter	42	70.1	–	43	72.3	–
Papillary carcinoma	7	11.7	–	6	10.1	2
Hashimoto thyroiditis	5	8.3	–	4	6.6	–
Graves’ disease	4	6.6	2	4	6.6	3
Solitary thyroid nodule	2	3.3	–	3	4.4	–
Total	60	100.0	2	60	100.0	5
P = 0.99						

Table 3. Comparison of operation duration, drainage volume, and hospital length of stay in both examined groups

Parameter	Groups		P
	Focus (n = 60)	Conventional (n = 60)	
Operation time (min)	71.3 ± 11.1	85.7 ± 15.5	< 0.001
Drainage volume (ml)	38.0 ± 14.4	58.6 ± 23.7	< 0.001
Hospital stays (h)	20.4 ± 4.3	28.2 ± 11.3	< 0.001

According to our study, there was a statistically significant reduction in surgical length in the Focus group (71.3 ± 11.1 minutes) as compared to the conventional group (85.7 ± 15.5 minutes), with a $P < 0.001$. On average, the HS group required 44.9 ± 8.3 minutes to complete the task, whereas the CH group required 69.5 ± 10.7 minutes ($P < 0.001$).

In addition, the composition of the surgical team is an essential component for the accurate assessment of operative time. It is common practice for the surgeon to do dissection or use the scalpel while the assistant assists with other surgical procedures during thyroid surgery. The operating times for both operations may be much shorter with strong teamwork among the surgeons [14].

Moreover, precise hemostasis is crucial for maintaining a clear surgical field and preventing unintentional injury to nearby vital structures. To improve safety, the Focus hand-piece features two jaws: a fixed active jaw for energy transmission and a movable jaw for tissue clamping [15].

The energy is not sent to the mobile component, which might therefore function as a barrier to heat transfer [16]. To mitigate this danger, we used the administration of normal saline by syringe and utilized cold-wet gauze to dissipate heat during coagulation near the nerve, therefore lowering the local temperature and subsequently minimizing possible thermal injuries [17, 18].

Compared to the CH group, which had a duration of 28.2 ± 11.3 hours, the FH group had a significantly shorter hospital stay of 20.4 ± 4.3 hours ($P < 0.001$). According to a study by H. Duan et al., the average length of time spent in the hospital after an FH procedure was significantly less than that of the CH group (2.6 ± 0.9 days vs. 2.9 ± 1.0 days; $P < 0.001$) [19].

In our investigation, there were no occurrences of recurrent laryngeal nerve damage in either group. The calcium level on the first post-operative day is regarded as an appropriate indicator for assessing parathyroid function [20, 21]. Our research illustrates the comparison of the mean serum calcium levels between the two groups, as well as the alterations in the mean level within each category. Postoperatively, the mean calcium level was markedly decreased in both examined groups relative to baseline levels ($P < 0.001$). The percentage change in the Focus group and the traditional group was 5 and 6 %, respectively; nevertheless, there were no statistically significant variations in mean calcium levels between the two groups, neither preoperatively nor postoperatively ($P > 0.05$).

From an alternative perspective, only 2 patients (3.3 %) in the focus group and 5 patients (8.3 %) in the conventional group exhibited symptoms of transient hypocalcemia; however, the difference was statistically insignificant. Furthermore, it was demonstrated that histopathological diagnosis significantly influences the development of transient symptomatic hypocalcemia, as the majority of cases pertain to Graves' disease and thyroid carcinoma.

Based on our experience, the lack of metal clips, sutures, or ties, together with a reduced turnaround time, allows for the operation of one more patient each list on average. Harmonic scalpels have been shown in many trials to be safe and effective for use during thyroid surgery [22–24].

Conclusions

In complete thyroidectomy, our findings indicate that the FH approach is more successful than the CH procedure. The surgical operating duration is abbreviated, total drainage fluid volume is diminished, and hospital stay is shortened, with no significant impact on recurrent laryngeal nerve damage or temporary symptomatic hypocalcemia. The Focus Harmonic Scalpel is considered a safe and dependable device, comparable to the clamp-and-tie procedure in complete thyroidectomy.

References

1. Sarıdemir Ünal D, Doğru V, Avanzaz A, Arıcı C. Impact of COVID-19 on operating assignments in residency training of endocrine surgery: A retrospective cohort study. *Asian J Surg*. 2023;46(10):4283-4289. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.03.005.
2. Manouras A, Markogiannakis H, Koutras AS, Antonakis PT, Drimousis P, et al. Thyroid surgery: comparison between the electrothermal bipolar vessel sealing system, harmonic scalpel, and classic suture ligation. *Am J Surg*. 2008;195(1):48-52. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.01.037.
3. Kilic M, Keskek M, Ertan T, Yoldas O, Bilgin A, Koc M. A prospective randomized trial comparing the harmonic scalpel with conventional knot tying in thyroidectomy. *Adv Ther*. 2007;24(3):632-638. doi: 10.1007/bf02848788.
4. Cannizzaro MA, Lo Bianco S, Borzi L, Cavallaro A, Buffone A. The use of FOCUS Harmonic scalpel compared to conventional haemostasis (knot and tie ligation) for thyroid surgery: a prospective randomized study. *Springerplus*. 2014;3:639. doi: 10.1186/2193-1801-3-639.
5. Lee SH, Nguyen TK, Ong WS, Haaland B, Tay GC, et al. Comparing the utility and surgical outcomes of Harmonic Focus ultrasonic scalpel with Ligasure small jaw bipolar device in thyroidectomies: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4414-4422. doi: 10.1245/s10434-019-07806-w.
6. Cirocchi R, Matteucci M, Lori E, D'Andrea V, Arezzo A, et al. Sutureless FOCUS harmonic scalpel versus clamp-and-tie techniques for thyroidectomy: a meta-analysis of 43 randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2024;110(12):8083-8096. doi: 10.1097/js9.0000000000002113.
7. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, Casti F, Bura R, et al. The use of Harmonic Focus and Thunderbeat Open Fine Jaw in thyroid surgery: experience of a high-volume center. *J Clin Med*. 2022;11(11):3062. doi: 10.3390/jcm11113062.
8. Maisto M, Ferrante L, Giribono AM, Sodo M, et al. Harmonic Focus versus conventional electrocautery for femoral artery exposure: a "direct" comparison on the same patients. *Transl Med UniSa*. 2020;21:27-30.
9. Arora RD, Prajwal SD, Rao KN, Singh A, Nagarkar NM, Abishek AP. A comparison of harmonic scalpel and conventional techniques for thyroidectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;75(4):3410-3414. doi: 10.1007/s12070-023-04002-x.
10. Revelli L, Damiani G, Bianchi CB, Vanella S, Ricciardi W, et al. Complications in thyroid surgery. Harmonic scalpel, Harmonic Focus versus conventional hemostasis: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;28 Suppl 1:S22-S32. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.050.
11. Cheng H, Soleas I, Ferko NC, Clymer JW, Amaral JF. A systematic review and meta-analysis of Harmonic Focus in thyroidectomy compared to conventional techniques. *Thyroid Res*. 2015;8:15. doi: 10.1186/s13044-015-0027-1.

12. Siperstein R, Cotofana S, Barnes M, Nestor E, Meran S, Grunebaum L. A randomized, placebo-controlled, split-neck trial of hyaluronic acid filler for static horizontal neck rhytides using either a cannula or needle. *Dermatol Surg.* 2022;48(4):423-428. doi: 10.1097/dss.0000000000003391.
13. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):221-227. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.001.
14. Dequanter D, Lammens M, Nagy N, Shahla M, Deniz Y, et al. Thyroid surgery with a harmonic scalpel: an experimental study. *Med Devices (Auckl).* 2016;9:139-142. doi: 10.2147/med.s104786.
15. Maeda H, Kutomi G, Satomi F, Shima H, Mori M, Take-masa I. Comparison of surgical outcomes and complications between the Harmonic FOCUS and conventional surgery for open thyroidectomy. *Mol Clin Oncol.* 2018;8(4):553-556. doi: 10.3892/mco.2018.1569.
16. Canu GL, Medas F, Podda F, Tatti A, Pisano G, et al. Thyroidectomy with energy-based devices: surgical outcomes and complications — comparison between Harmonic Focus, LigaSure Small Jaw and Thunderbeat Open Fine Jaw. *Gland Surg.* 2020;9(3):721-726. doi: 10.21037/gs.2020.03.31.
17. Sánchez Roldán MÁ, Moncho D, Velasco M, Petriman EM, Duque H, et al. Role of the laryngeal adductor reflex in the prevention of thermal injury to the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery: a case report. *Head Neck.* 2025;47(4):E46-E49. doi: 10.1002/hed.28038.
18. Huang TY, Wang SW, Tseng HY, Randolph GW, Dionigi G, et al. Thyroid radiofrequency ablation — thermal effects on recurrent laryngeal nerve using continuous intraoperative neuromonitoring animal model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;172(1):63-73. doi: 10.1002/ohn.1017.
19. Duan H, Gamper E, Becherer A, Hoffmann M. Quality of life aspects in the management of thyroid cancer. *Oral Oncol.* 2015;51(6):S1-S5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.008.
20. Ali IM, Sharma S, Shetty V. The impact of thyroid surgery on calcium and magnesium homeostasis: a prospective study. *Cureus.* 2024;16(8):e67100. doi: 10.7759/cureus.67100.
21. Van Kinschot CMJ, Lončar I, van Ginhoven TM, Visser WE, Peeters RP, van Noord C. A symptom-based algorithm for calcium management after thyroid surgery: a prospective multicenter study. *Eur Thyroid J.* 2023;12(6):e230044. doi: 10.1530/etj-23-0044.
22. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism — definitions and management. *Endocr Pract.* 2015;21(6):674-685. doi: 10.4158/ep14462.dsc.
23. Mihanović J, Šikić NL, Mrklić I, Katušić Z, Karlo R, et al. Comparison of new versus reused harmonic scalpel performance in laparoscopic appendectomy in patients with acute appendicitis — a randomized clinical trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(1):153-162. doi: 10.1007/s00423-020-02039-y.
24. Kannan A, Tara A, Quadir H, Hakobyan K, Gaddam M, et al. The outcomes of the patients undergoing harmonic scalpel laparoscopic cholecystectomy. *Cureus.* 2021;13(6):e15622. doi: 10.7759/cureus.15622.

Received 24.06.2025

Revised 25.08.2025

Accepted 08.09.2025 ■

Information about author

Raad Saad AlSaffar, Assistant Professor of General Surgery and Consultant Laparoscopic Surgeon, Department of General Surgery, Jabir Bin Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Najaf, Iraq; <https://orcid.org/0000-0002-6831-5979>

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

Raad Saad AlSaffar

Jabir Bin Hayyan University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Najaf, Iraq

Використання енергетичного пристрою для герметизації судин порівняно з традиційними підходами в хірургії щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Гемостаз під час операції на щитоподібній залозі є критично важливим для досягнення задовільних результатів та забезпечення післяопераційного відновлення без ускладнень. При тотальній тиреоїдектомії використовують ергономічно сконструйовані ножиці Focus Harmonic (FH), які полегшують проведення розрізів, коагуляцію та дисекцію. **Мета:** порівняти застосування ножиць FH і традиційний гемостаз (ТГ) з точки зору тривалості операції, перебування в стаціонарі, об'єму дренажної рідини та хірургічних ускладнень при тотальній тиреоїдектомії. **Матеріали та методи.** У цьому дослідженні 120 осіб були рандомізовані в одну з двох груп залежно від хірургічного методу: у першій групі застосовували ТГ, у другій — ножиці FH. В обох групах порівнювали наступні показники: об'єм дренажної рідини, тривалість перебування в стаціонарі, кількість ускладнень і тривалість операції. **Результати.** Середня тривалість операції в групі FH була вірогідно меншою ($71,3 \pm 11,1$ хвилини), ніж у групі традиційного гемостазу ($85,7 \pm 15,5$ хвилини) ($P < 0,001$). Об'єм дренажної рідини в осіб, у яких використовували ножиці FH, був значно нижчим порівняно з першою групою — відповідно $38,0 \pm 14,4$ см³

і $58,6 \pm 23,7$ см³ ($P < 0,001$). Тривалість перебування в стаціонарі була довшою в першій групі, становлячи в середньому $28,2 \pm 11,3$ години, на відміну від $20,4 \pm 4,3$ години в групі FH ($P < 0,001$). Отримані результати свідчать про те, що при проведенні тотальної тиреоїдектомії підхід із використанням ножиць FH є більш ефективним, ніж ТГ. Він дозволяє скоротити тривалість хірургічного втручання, знизити загальний об'єм дренажної рідини, зменшити перебування в стаціонарі без суттєвого впливу на зворотний гортанний нерв або тимчасової симптоматичної гіпокальціємії. Ножиці FH вважають безпечним і надійним пристроєм порівняно з ТГ при повній тиреоїдектомії. **Висновки.** Використання ножиць Focus Harmonic сприяє скороченню тривалості операції, перебування в стаціонарі та зменшенню об'єму дренажної рідини без підвищення ризику ускладнень. Цей інструмент можна вважати більш безпечним і надійним методом, ніж традиційний гемостаз, при виконанні тотальної тиреоїдектомії. **Ключові слова:** щитоподібна залоза; гемостаз; тиреоїдектомія; тривалість операції; тривалість перебування в стаціонарі; об'єм дренажної рідини; хірургічні ускладнення; післяопераційні результати

T. Tyzhnenko¹, K. Misiura¹, O. Plokhotnichenko¹, A. Pocherniaiev^{1,3}, A. Kolesnikova¹, I. Marakhovskiy¹, M. Gorshunskaya², Z. Leshchenko¹, E. Jansen⁴, K. Biernot Pamuła⁵

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

² V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

³ Poltava Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Poltava, Ukraine

⁴ National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

⁵ 5th Military Clinical Hospital SPZOZ, Krakow, Poland

The potential role of the MTHFR C677T polymorphism in the pathogenetic mechanisms of hormonal and metabolic response to antihyperglycemic therapy

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease involving both environmental and genetic components. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, particularly the C677T polymorphism, influences folate metabolism and homocysteine levels and may affect metabolic processes and pharmacological response. Metformin is the first-line antihyperglycemic agent for T2DM, but interindividual variability in treatment response remains a key issue. The purpose of the work is to identify and assess the potential impact of a pathogenetically significant single-nucleotide polymorphism of the MTHFR gene on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus in the implementation of the hormonal and metabolic effects of pharmacological factors. **Materials and methods.** This study included 28 patients with T2DM and metabolic syndrome (body mass index ≥ 30 kg/m²). Clinical, biochemical, and anthropometric parameters were assessed. Genotyping of the MTHFR C677T polymorphism was performed using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. The effects of metformin therapy were evaluated by analyzing glycemic control, lipid profile, liver function, adipokine levels, and oxidative stress markers, taking into account the patients' MTHFR genotypes. **Results.** Metformin use was associated with improved lipid profile in all genotypes. In addition, a genotype-specific reduction in liver enzyme activity was observed: aspartate aminotransferase levels decreased significantly in T allele carriers, while alanine aminotransferase reduced in patients with the CC genotype. These results suggest both pleiotropic and genotype-dependent hepatoprotective effects of metformin. No significant differences in MTHFR genotype distribution were found between metformin-treated and untreated groups. **Conclusions.** Metformin has beneficial metabolic effects in T2DM patients and may exert genotype-specific hepatoprotective properties. The C677T polymorphism of the MTHFR gene did not determine whether patients were prescribed metformin, but it may modulate liver-related biochemical responses to the drug. These findings support the relevance of pharmacogenetic approaches to optimize therapy in T2DM. **Keywords:** type 2 diabetes mellitus; MTHFR; C677T polymorphism; metformin; pharmacogenetics; metabolic syndrome; liver enzymes

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial polygenic disease that is believed to result from the interaction between several genes and environmental factors [1]. T2DM is accompanied by numerous metabolic disorders, such as lipid and lipoprotein metabolism disorders, oxidative stress, subclinical inflammation, vascular endothelial

dysfunction, and hypertension [2]. These disorders have long-term consequences, such as micro- and macrovascular complications, neuropathy, retinopathy, nephropathy, and, consequently, increased mortality [3]. At the same time, the interaction of environmental factors and genetically inherited components plays a key role in the development of T2DM.

Currently, a promising direction in the treatment of T2DM is considered to be a preventive approach that allows preventing and/or slowing the progression of the diabetic process and its formidable macro- and microvascular complications. Personalized medicine involves clarifying the role of genetic aspects in the development of the disease and building an appropriate prevention and treatment scheme. In addition to genetic predisposition, the overall high risk of disease in urban populations is further exacerbated by a higher frequency of diabetes heredity, insufficient physical activity, and unbalanced diets [4].

The contribution of cytokine gene polymorphisms and endothelial dysfunction to the development of obesity is not sufficiently studied, and there is no unambiguous opinion about their influence on the spontaneous production of markers of endothelial dysfunction, subclinical inflammation, and metabolic parameters. Clarifying the significance of known hormonal and metabolic indicators and establishing genetic predictors of the formation of preclinical renal damage in obesity will allow optimizing the preventive component of medical activity. One of the main strategies aimed at improving the quality of therapy may be an individual approach, which is facilitated by pharmacogenetic studies.

Pharmacogenomics is a branch of pharmacology that studies the influence of genetic variation on the response to drugs in patients by correlating gene expression or single nucleotide polymorphisms with the efficacy or toxicity of drugs [5]. Metformin is an oral hypoglycemic agent and the only drug of the biguanide class used in clinical practice. Metformin is usually used as a first-line drug for the treatment of T2DM according to clinical guidelines [6]. Metformin is able to increase insulin sensitivity and insulin-stimulated glucose uptake by skeletal muscle [7]. Metformin is not metabolized in the body and is excreted unchanged in the urine by active tubular secretion in the kidneys [6]. In T2DM, the action of metformin is mainly to lower glycemia without increasing plasma insulin concentrations [8]. Metformin exerts its effects on blood glucose levels through systemic actions in the liver, where it reduces endogenous glucose production, and to a lesser extent in skeletal muscle, where it increases basal glucose uptake [8, 9]. The hypoglycemic effect of metformin has been shown to have wide interindividual variability [10, 11]. Polymorphic variants of folate metabolism genes are associated with the risk of developing cardiovascular, neurodegenerative, endocrine, dermatological diseases, reproductive disorders, congenital malformations, neoplasms, etc. [12].

Studies have confirmed a potential role of MTHFR gene polymorphism associated with abnormal folate metabolism, and DNA hypomethylation reaction might increase the risk of chromosomal nondisjunction [13, 14]. The MTHFR C677T polymorphism can influence the hormonal and metabolic responses to antihyperglycemic therapy, particularly through its effect on homocysteine levels and folate metabolism. At the same time, associations between genotypes and diseases may be different in different countries. Therefore, studying the features of allelic polymorphisms in one-carbon metabolism genes

in each country separately is relevant. Understanding the influence of MTHFR C677T polymorphism on treatment response could help tailor antihyperglycemic therapy to individual patient.

Investigation of MTHFR polymorphism in combination with other genetic markers, aimed at predicting the response to metformin in patients with T2DM, is scientifically new, clinically relevant and socially relevant for Ukraine.

The aim of the work is to identify and assess the potential impact of a pathogenetically significant single-nucleotide polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus in the implementation of the hormonal and metabolic effects of pharmacological factors.

Materials and methods

The examined population (except for control subjects) consisted exclusively of patients with T2DM with a long-term existence of the disease on the background of metabolic syndrome, with varying degrees of glycemic control and disorders of hepatic homeostasis in the absence of renal failure. A general clinical examination was performed on 28 patients with T2DM aged 28 to 80 years (mean age 54.79 ± 0.68 years). 20 patients with T2DM (metformin group) received metformin alone. Eight patients (no-metformin group) didn't receive metformin.

Patients underwent a general clinical examination: height, weight, waist circumference (WC), hip circumference (HC), BMI and WC/HC ratio were measured, clinical blood and urine analysis, microalbuminuria (MAU), C-reactive protein (CRP), carbohydrate, protein, lipid metabolism, liver and kidney function, blood coagulation system. Analysis of polymorphic markers was performed by PCR and restriction fragment length polymorphism (RFLP) using appropriate primers.

A certain spectrum of adipokines and one of the oxidative stress indicators were analyzed in group of patients receiving metformin, compared to those who did not take this drug, taking into account the distribution of genotypes and alleles of the methylenetetrahydrofolate reductase gene.

The analysis included assessment of the features of the single nucleotide polymorphism (677C>T) of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene for retrospective groups of patients. The MTHFR gene SNP, C677T, was assessed using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) using HhaI endonucleases, respectively. The restriction products were analyzed by electrophoresis in a 2% agarose gel. As a molecular weight marker, pUC19 DNA hydrolyzed by endonuclease MspI (MBI Fermentas, Lithuania) was used. The following primers were used for PCR: forward: tccatgagaaactattcttctttt; reverse: atatggctccttttggccgacc. Allele frequencies for the studied genotypes were calculated.

Results

Metformin use was associated with improved lipid profile in all genotypes. In addition, a genotype-specific reduction in liver enzyme activity was observed: AST levels decreased significantly in T allele carriers, while

ALT levels decreased in patients with the CC genotype. These results suggest both pleiotropic and genotype-dependent hepatoprotective effects of metformin. No significant differences in MTHFR genotype distribution were found between metformin-treated and untreated groups (Table 1).

The analysis of glycemic control, lipid profile, adipokine spectrum and oxidative stress markers in groups of patients with T2DM and obesity demonstrated a positive effect of metformin as a basic hypoglycemic therapy on metabolic parameters.

In particular, in patients who received metformin, regardless of the genotype for the C677T polymorphism of the MTHFR gene, a statistically significant improvement in lipid profile was observed compared to those who did not take the drug. This indicates a potential pleiotropic effect of metformin on lipid metabolism.

Additionally, a decrease in the activity of hepatic transaminases (AST in T allele carriers and ALT in CC genotype carriers) was found in the group receiving metformin, which may indicate the hepatoprotective properties of the drug in certain genetic subgroups (Table 2).

Table 1. Frequency distribution of MTHFR gene genotypes

Group	N = 28	Proportion of genotypes, n (%)			Allele frequencies	
		CC	CT	TT	p _c	p _t
Received metformin	20 (71 %)	10 (50)	9 (45)	1 (5)	0.73	0.27
Did not receive metformin	8 (29 %)	5 (62)	1 (13)	2 (25)	0.68	0.32

Table 2. Biochemical characteristics of patients with T2DM and obesity depending on the C667T MTHFR genotypes in the groups that took or did not receive metformin

Indicator	Received/did not receive metformin	CC	CT+TT	P
1	2	3	4	5
Glycemia, mmol/l	Received metformin	8.81 ± 1.94	9.39 ± 3.41	0.65
	Did not receive metformin	8.67 ± 4.22	8.63 ± 1.66	0.98
	P	0.93	0.72	
Insulin, pmol/l	Received metformin	113.01 ± 71.08	111.53 ± 53.93	0.96
	Did not receive metformin	196.92 ± 123.89	106.83 ± 32.69	0.28
	P	0.11	0.89	
Total cholesterol, mmol/l	Received metformin	5.42 ± 1.06	5.40 ± 0.99	0.97
	Did not receive metformin	7.94 ± 1.69	7.88 ± 1.20	0.96
	P	0.005	0.003	
HDL cholesterol, mmol/l	Received metformin	0.97 ± 0.10	1.06 ± 0.16	0.19
	Did not receive metformin	1.25 ± 0.27	0.68 ± 0.23	0.09
	P	0.03	0.02	
LDL cholesterol, mmol/l	Received metformin	3.28 ± 0.39	3.54 ± 0.39	0.62
	Did not receive metformin	3.86 ± 1.71	3.63 ± 2.07	0.87
	P	0.04	0.25	
Triglycerides, mmol/L	Received metformin	2.73 ± 0.99	3.38 ± 2.86	0.51
	Did not receive metformin	3.00 ± 0.86	11.48 ± 9.57	0.08
	P	0.62	0.03	
AST, U/L	Received metformin	0.70 ± 0.31	0.64 ± 0.17	0.57
	Did not receive metformin	0.93 ± 0.18	1.31 ± 0.72	0.47
	P	0.21	0.01	
ALT, U/L	Received metformin	0.98 ± 0.31	0.81 ± 0.29	0.23
	Did not receive metformin	1.39 ± 0.33	1.31 ± 0.72	0.85
	P	0.05	0.08	
Body mass index, kg/m ²	Received metformin	31.72 ± 4.45	31.75 ± 6.27	0.99
	Did not receive metformin	31.02 ± 1.90	34.00 ± 6.00	0.32
	P	0.74	0.59	

End of Table 2

1	2	3	4	5
Retinol-binding protein-4, mg/l	Received metformin	34.06 ± 6.61	38.71 ± 6.93	0.22
	Did not receive metformin	36.77 ± 1.20	–	–
	P	0.64	–	
Fetuin-A, mg/l	Received metformin	118.57 ± 27.65	138.57 ± 21.63	0.16
	Did not receive metformin	148.00 ± 7.55	–	–
	P	0.11	–	
Resistin, ng/ml	Received metformin	4.23 ± 1.35	3.94 ± 2.07	0.75
	Did not receive metformin	4.40 ± 1.82	–	–
	P	0.87	–	
Progranulin, ng/ml	Received metformin	27.87 ± 3.89	31.51 ± 6.91	0.25
	Did not receive metformin	34.63 ± 12.14	–	–
	P	0.19	–	
Leptin, µg/l	Received metformin	62.16 ± 33.69	43.21 ± 14.43	0.39
	Did not receive metformin	59.67 ± 20.88	–	–
	P	0.91	–	
Total adiponectin, mg/l	Received metformin	4.72 ± 2.91	5.48 ± 1.85	0.57
	Did not receive metformin	5.65 ± 1.59	–	–
	P	0.62	–	
High molecular weight adiponectin, mg/l	Received metformin	2.77 ± 1.60	2.54 ± 1.47	0.79
	Did not receive metformin	2.74 ± 1.43	–	–
	P	0.97	–	
Omentin-1, µg/l	Received metformin	433.57 ± 156.77	516.86 ± 97.69	0.26
	Did not receive metformin	668.67 ± 224.12	–	–
	P	0.08	–	
Osteoprotegerin, ng/l	Received metformin	426.14 ± 133.63	507.43 ± 216.62	0.42
	Did not receive metformin	701.67 ± 486.66	–	–
	P	0.17	–	
Reduced glutathione, µmol/mmol Hb	Received metformin	39.99 ± 20.63	27.23 ± 18.75	0.17
	Did not receive metformin	38.18 ± 7.48	17.60 ± 15.11	0.04
	P	0.85	0.43	

Comparison of genotype frequencies for the C677T single-nucleotide polymorphism of the MTHFR gene between groups of patients taking and not taking metformin did not reveal any significant differences, indicating the absence of an association between this genetic variant and the choice of metformin therapy in the studied cohort.

Discussion

Polymorphic variants of folate metabolism genes are associated with the risk of developing cardiovascular, neurodegenerative, endocrine, dermatological diseases, reproductive disorders, congenital malformations, neoplasms, etc. [16]. At the same time, associations between genotypes and diseases may be different in different countries [17]. Therefore, studying the features of allelic polymorphism in one-carbon metabolism genes in each country separately is relevant. One of the main genes for methionine metabolism is the gene encoding the methylenetetrahydrofolate

reductase enzyme (MTHFR), which in humans is located on chromosome 1 (1p36.3). Severe MTHFR deficiency is associated with hyperhomocysteinemia. Homocysteine occupies a key position in the metabolism of the essential amino acid — methionine. This nodal point is located at the junction of the transsulfuration pathway, the formation of cysteine and the release of sulfur, and is also crucial for the remethylation of homocysteine to methionine with the preservation of the carbon skeleton [15]. Elevated homocysteine levels have been identified as a risk factor for T2DM [18]. In addition, hyperhomocysteinemia is a risk factor for the development of coronary heart disease, myocardial infarction, atherosclerosis, atherothrombosis, reproductive, congenital and perinatal pathology [19], precancerous and cancerous conditions.

Several allelic variants of this gene are known that cause insufficiency of the MTHFR enzyme. The most famous is a point mutation with the replacement of the nucleotide cy-

tosine by thymine at position 677 (C677T) [20]. This leads to the replacement of the amino acid valine with alanine in the corresponding codon of the protein, which makes the MTHFR enzyme thermolabile and reduces its activity by approximately 35 %. In heterozygotes for this mutation, a moderately elevated level of homocysteine is determined in the blood, and hyperhomocysteinemia increases significantly with homozygous carriage of the C677T allele. Studies of polymorphic variants of folate metabolism genes show carriage of the T allele of the C677T polymorphism of the MTHFR gene in the homo- or heterozygous state as a significant component of hyperhomocysteinemia.

It has been shown that among patients with psoriasis, the proportion of heterozygotes C677T is higher than in the general population [21]. Homozygosity for the C677T polymorphic variant of the MTHFR gene leads to the development of hyperhomocysteinemia, especially during a long period of folic acid deficiency. Noiri et al. reported an increased frequency of CT and TT genotypes in men with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. The authors also found a correlation between the presence of the T allele and the progression of renal failure [22]. The CT genotype with the C677T polymorphic variant leads to a decrease in the activity of methylenetetrahydrofolate reductase and hyperhomocysteinemia [23]. Excess homocysteine in the body is corrected by its conversion to methionine or cysteine, which is part of α -keratins — the main proteins of nails, skin and hair [24, 25]. Obviously, heterozygosity for this single nucleotide polymorphism of the MTHFR gene is a general or nonspecific predictor for many dermatoses caused by keratinization disorders [26]. Analysis of the distribution of allele and genotype frequencies for the C677T polymorphic variant of the MTHFR gene showed that from the equator to the north, the frequency of the T allele decreases, and demonstrates a statistically significant inverse relationship with geographical latitude. It was found that in the equatorial region, the TT genotype is absent in the local population, and in the Mediterranean and Middle Eastern countries its frequency reaches 30 % [27]. The effect of selection against the T allele in these regions is also weakened due to the fact that natural sources of folate traditionally represent the food culture of their population. According to a number of authors, correction of folate metabolism disorders caused by the allelic polymorphism of the MTHFR gene with the help of vitamins and folates significantly reduces the risk of congenital malformations and cleft lip and palate, reproductive disorders and losses [28].

No statistically significant differences were found when comparing the respective genotype proportions in the groups that received or did not receive metformin. Metformin is an insulin-sensitizing agent with effective antihyperglycemic properties. However, it has been reported that approximately 35–40 % of patients taking the drug cannot achieve controlled fasting blood glucose levels, suggesting that the glycemic response to metformin is variable [29].

Conclusions

The analysis of glycemic control, lipid profile, adipokine spectrum and oxidative stress markers in groups of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity demonstrated

a positive effect of metformin as a basic hypoglycemic therapy on metabolic parameters.

In particular, in patients who received metformin, regardless of the genotype for the C677T polymorphism of the MTHFR gene, a statistically significant improvement in lipid profile was observed compared to those who did not receive metformin. This indicates a potential pleiotropic effect of metformin on lipid metabolism.

Additionally, a decrease in the activity of hepatic transaminases (AST in T allele carriers and ALT in CC genotype carriers) was found in the group receiving metformin, which may indicate the hepatoprotective properties of the drug in certain genetic subgroups.

Comparison of genotype frequencies for the C677T single-nucleotide polymorphism of the MTHFR gene between groups of patients receiving and not receiving metformin did not reveal any significant differences, indicating the absence of an association between this genetic variant and the choice of metformin therapy in the studied cohort.

References

1. Yu G, Tam CHT, Lim CKP, Shi M, Lau ESH, et al.; Hong Kong Diabetes Biobank Study Group; Chow E, Kong APS, Tam WH, Luk AOY, Weedon MN, et al.; TRANSCEND Consortium. Type 2 diabetes pathway-specific polygenic risk scores elucidate heterogeneity in clinical presentation, disease progression and diabetic complications in 18,217 Chinese individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2025 Mar;68(3):602–614. doi: 10.1007/s00125-024-06309-y.
2. Singh A, Shadangi S, Gupta PK, Rana S. Type 2 diabetes mellitus: a comprehensive review of pathophysiology, comorbidities, and emerging therapies. *Compr Physiol*. 2025 Feb;15(1):e70003. doi: 10.1002/cph4.70003.
3. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Oct 2;9(1):262. doi: 10.1038/s41392-024-01951-9.
4. Smelyakov K, Lurin I, Misiura K, Chupryna A, Tyzhnenko T, et al. Smart diabetes management: remote monitoring and predictive health insights. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2025;21(4):433–440. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1571.
5. Luo JQ, Shu Y, Zhang W. Editorial: pharmacogenomics and pharmacomicrobiomics in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 18;14:1287807. doi: 10.3389/fen-2023.1287807.
6. Bailey CJ. Metformin: therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug;26 Suppl 3:3–19. doi: 10.1111/dom.15663.
7. Chan JCN, Yang A, Chu N, Chow E. Current type 2 diabetes guidelines: individualized treatment and how to make the most of metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug;26 Suppl 3:55–74. doi: 10.1111/dom.15700.
8. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: a review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jun 26;17:1907–1932. doi: 10.2147/dddt.s409373.
9. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev*. 2021 Jan 28;42(1):77–96. doi: 10.1210/endrev/bnaa023.

10. Zhu H, Jia Z, Li YR, Danelisen I. Molecular mechanisms of action of metformin: latest advances and therapeutic implications. *Clin Exp Med*. 2023 Nov;23(7):2941-2951. doi: 10.1007/s10238-023-01051-y.
11. Agius L, Ford BE, Chachra SS. The metformin mechanism on gluconeogenesis and AMPK activation: the metabolite perspective. *Int J Mol Sci*. 2020 May 3;21(9):3240. doi: 10.3390/ijms21093240.
12. Li JH, Brenner LN, Kaur V, Figueroa K, Schroeder P, Huerta-Chagoya A; MAGIC Investigators; Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group; Udler MS, Leong A, Mercader JM, Florez JC. Genome-wide association analysis identifies ancestry-specific genetic variation associated with acute response to metformin and glipizide in SUGAR-MGH. *Diabetologia*. 2023 Jul;66(7):1260-1272. doi: 10.1007/s00125-023-05922-7.
13. Nguyen Ngoc N, Tran Ngoc Thao M, Trieu Tien S, Vu Tung S, Le H, et al. Evaluating the association between genetic polymorphisms related to homocysteine metabolism and unexplained recurrent pregnancy loss in women. *Appl Clin Genet*. 2022 Jun 7;15:55-62. doi: 10.2147/tacg.s365281.
14. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
15. 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.
16. Wu AN, Yu RX, Song KW, Tuo Y. Genetic polymorphisms in folate metabolism and their association with recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2025 Dec;38(1):2505769. doi: 10.1080/14767058.2025.2505769.
17. Li Y, Shu J, Tan P, Dong X, Zhang M, et al. Genetic variants in folate metabolism-related genes, serum folate and hepatocellular carcinoma survival: the Guangdong Liver Cancer Cohort study. *Br J Nutr*. 2024 Dec 14;132(11):1411-1422. doi: 10.1017/s0007114524001776.
18. Muzurović E, Kraljević I, Solak M, Draganić S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications. *J Diabetes Complications*. 2021 Mar;35(3):107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834.
19. Cheng Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Jin B, et al. Circulating homocysteine and folate concentrations and risk of type 2 diabetes: a retrospective observational study in Chinese adults and a Mendelian randomization analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Nov 14;9:978998. doi: 10.3389/fcvm.2022.978998.
20. Li F, Qi JJ, Li LX, Yan TF. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G and MTR A2756G polymorphisms and male infertility risk: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Oct 30;22(1):133. doi: 10.1186/s12958-024-01306-7.
21. Wang W, Jiao XH, Wang XP, Sun XY, Dong C. MTR, MTRR, and MTHFR gene polymorphisms and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016 Jun;20(6):297-303. doi: 10.1089/gtmb.2015.0186.
22. Wrzosek M, Ślusarczyk K. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant in relation to body mass index and folate concentration in a Polish population. *Biomedicines*. 2022 Dec 6;10(12):3140. doi: 10.3390/biomedicines10123140.
23. Cai Y, Liu B, Zhang Y, Zhou Y. MTHFR gene polymorphisms in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2024 Jul 15;561:119825. doi: 10.1016/j.cca.2024.119825.
24. Ventura P, Venturelli G, Marcacci M, Fiorini M, Marchini S, et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis. *Thromb Res*. 2016 May;141:189-195. doi: 10.1016/j.thromres.2016.03.024.
25. Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami C, Kawakami K, Ito S; Japan Environment and Children's Study Group. Maternal multi-vitamin intake and orofacial clefts in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *BMJ Open*. 2020 Mar 30;10(3):e035817. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035817.
26. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016 Mar;59(3):426-435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
27. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med*. 2007 Apr;24(4):350-358. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02078.x.
28. Van Leeuwen N, Swen JJ, Guchelaar HJ, 't Hart LM. The role of pharmacogenetics in drug disposition and response of oral glucose-lowering drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Oct;52(10):833-854. doi: 10.1007/s40262-013-0076-3.
29. Didushko OM, Herych PR, Cherniavska IV, Yatsyshyn RI, Pankiv VI. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World Med Biol*. 2018;(65):59-63. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.

Received 11.06.2025

Revised 25.08.2025

Accepted 08.09.2025

Information about authors

Tetiana Tyzhnenko, PhD in Biology, Head of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1223-6240>

Kateryna Misiura, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMSU", Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

Oliha Plokhotnichenko, Junior Research Fellow, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU", Kharkiv, Ukraine; e-mail: oplokhotnichenko@bigmir.net; <https://orcid.org/0009-0006-3035-8208>

Artem Pocherniaiev, Junior Research Fellow, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, Poltava Research Forensic Center, Poltava, Ukraine, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9520-4492>

Alla Kolesnikova, PhD in Biology, Senior Research Fellow, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3799-0402>

Ihor Marakhovskiy, PhD, Senior Research Fellow, Department of Experimental Endocrinology State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU", Kharkiv, Ukraine; e-mail: ihor1marahovskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9744-8324>

Mariiana Gorshunskaya, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4402-9441>

Zhanna Leshchenko, PhD in Biology, Senior Research Fellow, Scientific and Methodological Work Sector, Department of Scientific Coordination State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6141-689X>

Eugen Jansen, MD, Senior Scientist, Centre for Health Protection, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands; <https://orcid.org/0000-0002-3151-5897>

Karolina Biernot Pamula, MD, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory of 5th Military Clinical Hospital SPZOZ, Krakow, Poland; <https://orcid.org/0009-0003-3212-0701>

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

Тижненко Т.¹, Місюра К.¹, Плехотніченко О.¹, Почерняєв А.³, Колеснікова А.¹,
Мараховський І.¹, Горшунська М.², Лещенко Ж.¹, Jansen E.⁴, Biernot Pamiła K.⁵

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

² Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

³ Полтавський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України, м. Полтава, Україна

⁴ National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands

⁵ 5th Military Clinical Hospital SPZOZ, Krakow, Poland

Потенційна роль поліморфізму С677Т гена метилентетрагідрофолатредуктази в патогенетичних механізмах гормонально-метаболічної відповіді на цукрознижувальну терапію

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є полігенним мультифакторним захворюванням, у розвитку якого беруть участь як генетичні, так і зовнішні чинники. Ген метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR) і, зокрема, поліморфізм С677Т впливають на метаболізм фолієвої кислоти й рівень гомоцистеїну, що може змінювати перебіг метаболічних процесів та реакцію на фармакотерапію. Метформін є препаратом першої лінії для лікування ЦД2, однак спостерігається варіабельність у відповіді пацієнтів на його прийом. **Мета:** виявлення й оцінка потенційного впливу патогенетично значущого однонуклеотидного поліморфізму гена МТНFR на розвиток ожиріння та цукрового діабету 2-го типу при реалізації гормонального і метаболічного впливу фармакологічних факторів. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 28 пацієнтів із ЦД2 та ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²). Було проведено клінічне, біохімічне й антропометричне обстеження. Генотипування поліморфізму С677Т гена МТНFR виконувалося методом полімеразної ланцюгової реакції та рестрикційного аналізу. Оцінювали ефекти терапії метформіном за показниками глікемічного

контролю, ліпідного профілю, функції печінки, адипокінів та маркерів оксидативного стресу з урахуванням генотипу пацієнтів. **Результати.** В осіб з усіма генотипами, які приймали метформін, спостерігалось поліпшення ліпідного профілю. Печінкові показники змінювались генотипспецифічно: активність аспартатамінотрансферази вірогідно знижувалась в носіїв Т-алеля, а аланінамінотрансферази — у носіїв генотипу СС. Це вказує на наявність гепатопротекторного ефекту метформіну, що залежить від генетичних варіантів. Частота генотипів між групами, які приймали та не приймали метформін, істотно не відрізнялась. **Висновки.** Метформін має сприятливий ефект на метаболічні показники в пацієнтів із ЦД2, демонструючи генотипзалежну гепатопротекторну дію. Поліморфізм С677Т гена МТНFR не впливає на призначення метформіну, однак може модулювати біохімічну відповідь печінки на препарат. Це підкреслює доцільність фармакогенетичного підходу при персоналізації терапії ЦД2.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; МТНFR; поліморфізм С677Т; метформін; фармакогенетика; метаболічний синдром; печінкові ферменти

Крижанівська А.Є., Дяків І.Б.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр» Івано-Франківської обласної ради,
м. Івано-Франківськ, Україна

Частота та структура ендокринних захворювань у хворих на рак ендометрія

Резюме. Актуальність. Рак ендометрія (РЕ) є одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи. За рекомендаціями ESGO/ESTRO/ESP Society, саме метаболічні та ендокринні фактори визначаються ключовими модифікованими факторами ризику розвитку РЕ. **Мета:** оцінити частоту та типи патології ендокринної системи у хворих на рак ендометрія. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 674 пацієнок з РЕ I–IV стадій, які отримали лікування у Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради з 2021 по 2024 рік. Вік пацієнок від 28 до 83 років, у середньому $62,4 \pm 2,3$ року. **Результати.** Серед пацієнок більшість (436; 64,7 %) становили жінки віком понад 60 років. У 401 (59,5 %) пацієнтки індекс маси тіла перевищував 35 кг/м^2 та становив у середньому $38,4 \text{ кг/м}^2$. Однією із основних причин виникнення РЕ є підвищення індексу маси тіла. Переважали хворі із надлишковою масою тіла, ожиріння I ступеня — 244 (36,2 %) пацієнтки. Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) діагностована у 253 (37,5 %) пацієнок. Серед захворювань ЩЗ найчастіше траплялися вузловий зоб та аутоімунний тиреоїдит — 146 (21,7 %) та 71 (10,5 %) випадок відповідно. Частота цукрового діабету (ЦД) серед обстежених становила 37,8 %, що відповідає 255 випадкам. У пацієнок з РЕ переважав ЦД 2-го типу, який діагностовано у 247 (36,6 %) випадках. У пацієнок з РЕ та супутньою ендокринною патологією виникають ускладнення у післяопераційному періоді. Найчастішим ускладненням було загоювання післяопераційної рани вторинним натягом у пацієнтів з тяжкими формами ЦД у стані субкомпенсації/декомпенсації та у поєднанні із ожирінням. **Висновки.** Частота ендокринної патології у пацієнок з РЕ становила 67,4 %. Ожиріння є найчастішою ендокринною патологією серед пацієнок з РЕ, воно виявлено у 418 (62,0 %) осіб. З однаковою частотою було діагностовано у пацієнок РЕ цукровий діабет та захворювання ЩЗ, 255 (37,8 %) та 253 (37,5 %) відповідно. У 36 (5,4 %) жінок з РЕ в анамнезі був синдром полікістозних яєчників. У пацієнок з РЕ відзначалася комбінована патологія (ожиріння + цукровий діабет; захворювання щитоподібної залози + синдром полікістозних яєчників). У пацієнок з РЕ та супутньою ендокринологічною патологією часто виникають ускладнення у післяопераційному періоді.

Ключові слова: рак ендометрія; ендокринна патологія; ожиріння; цукровий діабет; захворювання щитоподібної залози; синдром полікістозних яєчників; ускладнення; хірургічне лікування; фактори ризику

Вступ

Рак ендометрія (РЕ) є одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи. За даними GLOBOCAN, він посідає шосте місце серед усіх онкологічних захворювань у жінок, і його частка постійно зростає [1]. У 2024 році у світі було виявлено понад 460 000 нових випадків РЕ, що свідчить про глобальне зростання захворюваності на 4,1 % щорічно [2]. Високі показники захворюваності спостерігаються у

таких країнах, як США — 87,5, Канада — 36,2, Чехія — 40,0, Іспанія — 35, Франція — 23 на 100 тис. населення [3, 4]. Згідно з даними національного канцер-реєстру, цей показник в Україні у 2022 році становив 34,2 на 100 тис. населення [5].

РЕ вважається захворюванням високорозвинених країн та урбанізованого способу життя, що пов'язано з такими факторами, як метаболічний синдром, зниження народжуваності та малорухомий стиль життя [6].

Найчастішими коморбідними захворюваннями у пацієнток з РЕ є патології ендокринної системи. Згідно з American Endocrine Society [7], у кожної другої пацієнтки з РЕ є захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), а цукровий діабет (ЦД) — у кожної 5–6-ї пацієнтки. Існує декілька механізмів, за якими ендокринні захворювання супроводжують РЕ, зокрема підвищення рівня ендогенних статевих стероїдних гормонів, резистентність до інсуліну, хронічне запалення та адипокіни. Отже, РЕ — багатофакторне, системне та гормонозалежне захворювання [8].

Однією з головних причин такої динаміки вважають зростання поширеності ожиріння, ЦД 2-го типу та інших ендокринних порушень [9, 10].

За рекомендаціями ESGO/ESTRO/ESP (European Society of Gynaecological Oncology / European Society for Radiotherapy & Oncology / European Society of Pathology, 2021), саме метаболічні та ендокринні фактори визнаються ключовими модифікованими факторами ризику розвитку РЕ [11]. Низка досліджень продемонструвала, що наявність супутніх розладів, як-от ожиріння, гіперінсулініємія та інсулінорезистентність, не лише підвищує ризик розвитку РЕ, а й впливає на його агресивність та прогноз [12, 13]. Крім того, ЦД асоціюється з підвищеним ризиком рецидиву захворювання та загальної смертності [14].

Попри це, частота та структура ендокринних порушень у пацієнток із РЕ залишаються недостатньо дослідженими, що обмежує можливості оптимізації скринінгу та індивідуалізації лікування.

Між вченими тривають дискусії щодо ендокринних захворювань у пацієнтів із онкологічною патологією: паранеопластичний синдром чи самостійна нозологія [15, 16]? Клінічні спостереження доводять часте поєднання вказаних захворювань. В онкологічній практиці ЦД розглядають як один із проявів паранеопластичного синдрому, зумовленого неспецифічними реакціями різних органів і систем або ектопічною продукцією пухлиною біологічно активних речовин. Поряд із цим серед пацієнтів із ЦД спостерігається збільшення частоти онкологічних захворювань [17, 18]. Вивчається наукове припущення про рак як наслідок або ускладнення ЦД.

Значна поширеність РЕ, ЦД, захворювань ЩЗ, значні соціально-економічні витрати та психомедичні фактори зумовлюють актуальність цієї проблеми та необхідність пошуку нових методів ранньої діагностики та лікування [19, 20].

Отже, діабет і рак є поширеними захворюваннями, які мають значний вплив на стан здоров'я населення. Проблема поєднання цих двох найважливіших причин смертності та інвалідизації населення викликає особливу стурбованість науковців і практичних лікарів.

Мета дослідження: оцінити частоту та типи патологій ендокринної системи у хворих на рак ендометрія.

Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження 674 пацієнток з РЕ I–IV стадій, які отримали лікування у Прикарпатському клінічному онкологічному центрі Івано-Франківської обласної ради з 2021 по 2024 рік.

Критерії, згідно з якими пацієнтки були включені у дослідження: підписання інформованої згоди на участь у дослідженні, вік хворих (старше 18 років), морфологічно верифікований діагноз карциноми ендометрія, ECOG 0–1.

Вік пацієнток становив від 28 до 83 років, у середньому $62,4 \pm 2,3$ року. Стадіювання РЕ проводили відповідно до класифікації FIGO (2021 р.): I стадія — 463 (68,7 %), II стадія — 62 (9,2 %), III стадія — 98 (14,5 %), IV стадія — 51 (7,6 %) особа. Морфологічну верифікацію виконано усім пацієнткам і підтверджено ендометріальну аденокарциному різного ступеня диференціювання у 513 (76,1 %) хворих, а також інші гістологічні варіанти: муцинозна, серозна, світлоклітинна аденокарцинома та плоскоклітинна карцинома виявлена у 161 (23,9 %) хворі. Аналізували вік пацієнток, наявність обтяженого онкоанамнезу, топоетричні показники, стан репродуктивної системи, наявність супутніх захворювань.

Основні характеристики пацієнток наведено в табл. 1.

Серед пацієнток більшість (436; 64,7 %) становили жінки віком понад 60 років. У 401 (59,5 %) пацієнтки індекс маси тіла (ІМТ) перевищував 35 кг/м^2 та становив у середньому $38,4 \text{ кг/м}^2$ (max $75,7 \text{ кг/м}^2$).

За гістологічним типом переважала ендометріальна карцинома — 513 (76,1 %) пацієнток, тоді як неендометріальні варіанти (серозна, світлоклітинна, плоскоклітинна) становили 161 (23,9 %) випадок. За ступенем диференціації пухлини переважали G1–2 — у 370 (54,9 %) хворих, а G3 — у 143 (21,2 %) випадках. У пацієнток з РЕ у родичів I, II, III поколінь переважав обтяжений онкоанамнез — у 426 (63,2 %) випадках.

Усі процедури дослідження відповідали етичним стандартам, затвердженим локальним етичним комітетом. Жінки отримували повну інформацію про мету та методи дослідження, а також підписували інформовану згоду.

База даних була створена в таблицях Microsoft Excel, а статистичний аналіз категорійних даних проводився з використанням непараметричних методів. Для оцінки частоти клінічних проявів обстежених (у відсотках) визначали довірчі межі показників через обчислення похибки ($\pm m$). Для вивчення взаємозв'язків застосовували мультифакторний регресійний аналіз. Значущість

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнток з раком ендометрія I–IV стадій

Клінічна характеристика	п, %
Вік:	
< 60 років	238 (35,3)
> 60 років	436 (64,7)
ІМТ (кг/м^2):	
< 35	273 (40,5) — 32,9 (min 17,2)
> 35	401 (59,5) — 38,4 (max 75,7)
Гістологічний варіант:	
ендометріальна карцинома	513 (76,1)
неендометріальна карцинома	161 (23,9)
Ступінь диференціації пухлини:	
G1–2	370 (54,9)
G3	143 (21,2)
Обтяжений онкоанамнез	426 (63,2)

вважали вірогідною при $p < 0,05$. Варіаційно-статистичний аналіз здійснювався на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel 2007 та Statistica v. 10.

Результати

Усім пацієнткам з РЕ було проведено оцінку частоти ендокринної патології (табл. 2). Комбіновану патологію (ожиріння + ЦД; захворювання ЩЗ + синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)) було виявлено у 67,4 % пацієнток.

Ожиріння є найчастішою ендокринною патологією серед пацієнток з РЕ, воно виявлено у 418 (62,0 %) осіб. Практично з однаковою частотою було діагностовано у пацієнток з РЕ цукровий діабет і захворювання ЩЗ, 255 (37,8 %) та 253 (37,5 %) відповідно. У 36 (5,4 %) жінок з РЕ в анамнезі був синдром полікістозних яєчників.

Однією з основних причин виникнення РЕ є підвищення ІМТ.

За даними, наведеними у табл. 3, переважали хворі з ожирінням I ступеня — 244 (36,2 %). Дещо менше, 132 (19,6 %), було пацієнток з надмірною масою тіла. Практично з однаковою частотою відзначалася нормальна маса тіла та ожиріння II ступеня — у 124 (18,4 %) та 128 (19,0 %) пацієнток відповідно. З індексом маси тіла ≥ 40 кг/м² було 46 (6,8 %) осіб.

Серед інших ендокринних захворювань у пацієнток з РЕ була патологія ЩЗ, яка діагностована у 253 (37,5 %) осіб (табл. 4).

Серед захворювань ЩЗ найчастіше у пацієнток траплялися вузловий зоб та автоімунний тиреоїдит (АІТ) — 146 (21,7 %) та 71 (10,5 %) випадок відповідно, із нормальною функцією ЩЗ. Хворобу Грейвса виявлено у 29 (4,3 %) пацієнток. У 7 (1,0 %) хворих на РЕ в анамнезі був рак ЩЗ. Серед злоякісних пухлин ЩЗ найчастіше спостерігався папілярний гістологічний

Таблиця 2. Частота ендокринної патології у пацієнток з РЕ

Ендокринна патологія	Пацієнтки з раком ендометрія	
	п	%
Ожиріння	418	62,0
Цукровий діабет	255	37,8
Захворювання щитоподібної залози	253	37,5
Синдром полікістозних яєчників	36	5,4

Таблиця 3. Розподіл хворих на РЕ залежно від індексу маси тіла

Індекс маси тіла, кг/м ²	Пацієнтки з раком ендометрія	
	п	%
18,5–24,99 (нормальна вага)	124	18,4
25–30 (надмірна маса тіла)	132	19,6
31–35 (ожиріння I ступеня)	244	36,2
36–40 (ожиріння II ступеня)	128	19,0
≥ 40 (ожиріння III ступеня)	46	6,8
Всього	674	100

Таблиця 4. Захворювання щитоподібної залози у пацієнток з раком ендометрія

Патологія щитоподібної залози	Пацієнтки з раком ендометрія	
	п	%
Вузловий зоб:	146	21,7
еутиреοїдний варіант	127	18,8
гіпертиреοїдний варіант	19	2,8
Автоімунний тиреоїдит:	71	10,5
еутиреοїдна фаза	45	6,7
субклінічний гіпотиреоз	26	3,9
Хвороба Грейвса	29	4,3
Рак щитоподібної залози:	7	1,0
папілярний варіант	4	0,6
фолікулярний варіант	2	0,3
анапластичний варіант	1	0,1
Всього	253	37,5

Таблиця 5. Частота виникнення цукрового діабету у пацієнток з раком ендометрія

Цукровий діабет	Пацієнтки з раком ендометрія	
	п	%
Цукровий діабет 1-го типу	8	1,2
Цукровий діабет 2-го типу:	247	36,6
інсулінозалежний	89	13,2
інсулінонезалежний	158	23,4
Всього	255	37,8

варіант — у 4 (0,6 %) випадках, у 2 (0,3 %) пацієнток фолікулярний тип, а в однієї (0,1 %) пацієнтки — анапластичний варіант.

Одним із частих ендокринних захворювань у пацієнток з РЕ є ЦД (табл. 5). Частота ЦД серед обстежених становила 37,8 %, що відповідає 255 випадкам.

У пацієнток з РЕ переважав ЦД 2-го типу, який діагностовано у 247 (36,6 %) випадках. При цьому у 158 (23,4 %) хворих був інсулінонезалежний ЦД, а у 89 (13,2 %) — інсулінозалежний. ЦД 1-го типу був у 8 (1,2 %) пацієнток з РЕ.

Таким чином, отримані дані підтверджують, що ЦД, особливо 2-го типу, є поширеною супутньою патологією у хворих на РЕ, що може мати важливе прогностичне та терапевтичне значення. Це підкреслює необхідність ретельної оцінки стану ендокринної системи таких пацієнток для корекції метаболічних порушень та оптимізації передопераційної підготовки і післяопераційного ведення.

У комплексне обстеження хворих входило також виявлення іншої супутньої патології. Супутня патологія спостерігалася у 407 (60,3 %) хворих на РЕ.

У більшості пацієнток (у деяких випадках в однієї хворої було 2 і більше супутні захворювання) були серцево-судинні захворювання — 407 (60,3 %) (гіпертонічна хвороба, ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, стенокардія напруження), захворювання органів дихання — 18 (2,7 %) (хронічний необструктивний бронхіт, дифузний пневмосклероз, легенева недостатність I–II ступеня), хвороби органів травлення — 173 (25,7 %) (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит, хронічний панкреатит, хронічний холецистит,

Таблиця 6. Розподіл пацієнток за стадією захворювання та видом хірургічного лікування

Стадія FIGO	К-сть пацієнток, n (%)	Назва операції	Лімфодисекція, n (%)
I	463 (68,7)	Гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією	144 (31,1)
II	62 (9,2)	Гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією	49 (79)
III	98 (14,5)	Гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією	92 (93,9)
IV	51 (7,6)	Паліативна гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією	32 (62,7)

жовчнокам'яна хвороба), захворювання сечостатевої системи — 81 (12,0 %) (пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, хронічний цистит), а також інші захворювання — 54 (8,0 %) (варикозна хвороба вен нижніх кінцівок та посттромбофлебітичний синдром). Виявлена супутня патологія перебувала в стані компенсації або ремісії і не потребувала додаткового симптоматичного лікування.

Усім хворим на РЕ проведено хірургічне лікування, обсяг якого залежав від поширеності пухлини тіла матки та гістологічної диференціації пухлини.

У табл. 6 наведено розподіл пацієнток з РЕ за стадією відповідно до класифікації FIGO та видом проведеного хірургічного лікування, включно з частотою виконання лімфодисекцій.

При I стадії РЕ у 463 (68,7 %) пацієнток виконувалась гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією. Лімфодисекцію проведено у 144 (31,1 %) випадках. У 62 (9,2 %) хворих з II стадією виконано гістеректомію з двобічною сальпінгоофоректомією, тазову лімфаденектомію — у 49 (73,0 %) випадках. При III стадії у 98 (14,5 %) пацієнток проведено гістеректомію з двобічною сальпінгоофоректомією, тазову лімфодисекцію виконано у 92 (93,9 %) хворих. У 51 пацієнтки з IV стадією виконано паліативну екстирпацію матки з придатками, а у 32 (67,2 %) з них ще проведено лімфаденектомію.

У пацієнток з РЕ та супутньою ендокринною патологією виникають ускладнення у післяопераційному періоді. Частота ускладнень у 2021 році становила 6,4 %, у 2022 році — 9,1 %, у 2023 році — 4,2 %, у 2024 році — 2,3 %. Найчастішим ускладненням було загоювання післяопераційної рани вторинним натягом у пацієнток з тяжкими формами ЦД у стані субкомпенсації/декомпенсації та у поєднанні з ожирінням.

Обговорення

У проведеному нами дослідженні встановлено, що частота супутньої ендокринної патології у пацієнток з РЕ становила 67,4 %. Найбільш поширеними серед них були ожиріння, захворювання ЩЗ, ЦД 2-го типу, що не суперечить результатам міжнародних досліджень [21, 22].

Так, за даними E.J. Crosbie та співавт., близько 70 % випадків РЕ асоціюється з надмірною масою тіла, що підтверджує ключову роль метаболічних факторів у патогенезі цього захворювання [3]. Отримані нами дані також свідчать про те, що значна частина хворих мала комбіновану ендокринну патологію, що потенційно ускладнює перебіг онкологічного процесу та підвищує ризики під час хірургічного лікування.

Частота виникнення ЦД у нашому дослідженні (37,8 %) корелює з літературними даними. За літературними джерелами, наявність ЦД підвищує ризик розвитку РЕ в 1,5–2 рази, незалежно від супутнього ожиріння [23].

Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність і хронічне запалення виступають патогенетичними механізмами, що підтримують неопластичні процеси в ендометрії [24].

Важливо також відмітити значну поширеність патології ЩЗ серед обстежених пацієнток — у 37,5 % випадків. Серед захворювань ЩЗ найчастіше у пацієнток траплялися вузловий зоб та АІТ — 146 (21,7 %) та 71 (10,5 %) випадків відповідно. Подібні дані були отримані в інших працях [25, 26], у яких зазначалося, що АІТ та інші форми гіпотиреозу можуть впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, порушуючи гормональний баланс і потенційно сприяючи розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії.

Частота СПКЯ у нашому дослідженні сягала 5,4 %. Інші дослідники вказують, що СПКЯ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РЕ навіть після менопаузи, пов'язуючи цей процес з хронічною ановуляцією, гіперестрогенією та інсулінорезистентністю [27, 28].

Часто у пацієнток з РЕ відзначалося поєднання декількох ендокринних порушень (наприклад, ожиріння та ЦД). Це ускладнює перебіг основного захворювання, ускладнює хірургічне лікування (підвищений ризик тромбоемболій, інфекцій, серцево-судинних ускладнень) і негативно впливає на загальний прогноз. Інші автори також підкреслюють, що компоненти метаболічного синдрому (гіперглікемія, гіпертонія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння) є не лише факторами ризику, а й негативними прогностичними маркерами для РЕ [29].

Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються з даними літератури й акцентують увагу на необхідності комплексного мультидисциплінарного підходу до таких пацієнток. Консультація ендокринолога на ранніх етапах дозволить не лише поліпшити загальний стан хворих перед лікуванням, а й потенційно вплинути на прогноз РЕ. Подальші дослідження доцільно спрямувати на оцінку впливу корекції ендокринних порушень на перебіг та прогноз РЕ, а також на оптимізацію передопераційної підготовки у таких пацієнток.

Висновки

У результаті нашого дослідження встановлено, що частота ендокринної патології у пацієнток з РЕ становила 67,4 %. Ожиріння є найчастішою ендокринною патологією у таких пацієнток, воно виявлено у 418 (62,0 %) осіб. З однаковою частотою було діагностовано у пацієнток з РЕ цукровий діабет та захворювання щитоподібної залози, 255 (37,8 %) та 253 (37,5 %) відповідно. У 36 (5,4 %) жінок з РЕ в анамнезі був синдром полікістозних яєчників. У пацієнток з РЕ відзначається комбінована патологія (ожиріння + цукровий діабет; захворювання щитоподібної залози + синдром полікістозних яєчників). У пацієнток з РЕ та супутньою ендокринною патологією виникають ускладнення у післяопераційному періоді. Частота ускладнень у 2021 році становила 6,4 %, у 2022 році — 9,1 %, у 2023 році — 4,2 %, у 2024 році — 2,3 %. Найчастішим ускладненням було загоювання післяопераційної рани вторинним натягом у пацієнток з тяжкими формами ЦД у стані субкомпенсації/декомпенсації та у поєднанні з ожирінням.

кринною патологією частіше виникають ускладнення у післяопераційному періоді. Частота ускладнень у 2021 році становила 6,4 %, у 2022 році — 9,1 %, у 2023 році — 4,2 %, у 2024 році — 2,3 %. Найчастішим ускладненням було загоювання післяопераційної рани вторинним натягом у пацієнок з тяжкими формами цукрового діабету у стані субкомпенсації/декомпенсації.

Необхідне подальше вивчення взаємозв'язку між ендокринними захворюваннями і клінічними проявами онкологічної патології. Доцільно розглядати й вивчати ожиріння, цукровий діабет та захворювання щитоподібної залози як фактори ризику розвитку пухлин певних локалізацій, а також як підставу для підвищеної онкологічної настороженості. З огляду на проблему гіподіагностики ендокринологічних коморбідних захворювань і високу частоту повідомлень про виявлення цукрового діабету, вузлового зоба одночасно з онкологічним захворюванням, необхідно ретельніше обстежувати онкологічних пацієнтів щодо наявності таких станів. В онкологічних хворих із супутнім цукровим діабетом важливо здійснювати ретельний контроль глікемії протягом усіх етапів протипухлинного лікування, залучати ендокринолога до роботи міждисциплінарної команди фахівців, які планують і здійснюють лікування онкохворих.

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

Внесок авторів. Крижанівська А.Є. — концепція і дизайн дослідження; Дяків І.Б. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025 Jan-Feb;75(1):10-45. doi: 10.3322/caac.21871. Epub 2025 Jan 16. PMID: 39817679; PMCID: PMC11745215.
3. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022 Apr 9;399(10333):1412-1428. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3. PMID: 35397864.
4. Baker-Rand H, Kitson SJ. Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel).* 2024 Mar 1;16(5):1028. doi: 10.3390/cancers16051028. PMID: 38473385; PMCID: PMC10931181.
5. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Y, et al. Recent cancer incidence trends in Ukraine and short-term predictions to 2022. *Cancer Epidemiol.* 2020 Apr;65:101663. doi: 10.1016/j.canep.2019.101663. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31882366.
6. Caglevic C, Rolfo C, Gil-Bazo I, Cardona A, Sapunar J, Hirsch FR, et al. The Armed Conflict and the Impact on Patients with Cancer in Ukraine: Urgent Considerations. *JCO Glob Oncol.* 2022 Aug;8:e2200123. doi: 10.1200/GO.22.00123. PMID: 35994695; PMCID: PMC9470147.
7. Pace L, Markovic D, Buyalos R, Bril F, Azziz R. Economic Burden of Endometrial Cancer Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Dec 18;110(1):e168-e176. doi: 10.1210/clinem/dgae527. PMID: 39106216.
8. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, et al.; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol.* 2023 Sep;34(5):e85. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e85. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37593813; PMCID: PMC10482588.
9. 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. PMID: 34856912.
10. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007 Jul;50(7):1365-74. doi: 10.1007/s00125-007-0681-5. Epub 2007 May 3. PMID: 17476474.
11. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33397713.
12. Gao S, Wang J, Wang T, Wang J. Is Insulin Resistance a High-Risk Factor for Postmenopausal Endometrial Cancer: Insights from the Triglyceride Glucose (TyG) Index and the Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR). *Int J Womens Health.* 2024 Dec 27;16:2355-2363. doi: 10.2147/IJWH.S500936. PMID: 39742345; PMCID: PMC11687295.
13. Zhou J, Lin Y, Yang X, Shen B, Hao J, Wang J, et al. Metabolic disorders sensitise endometrial carcinoma through endoplasmic reticulum stress. *Cell Mol Biol Lett.* 2022 Dec 16;27(1):110. doi: 10.1186/s11658-022-00412-x. PMID: 36526973; PMCID: PMC9756454.
14. Nief CA, Long SE, McCleary TL, Kidd E, Litkouhi B, Howitt BE. Diabetes mellitus complications associated with recurrence of stage I endometrioid endometrial cancer: A single-center retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2024 Nov;190:298-306. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.09.007. Epub 2024 Sep 17. PMID: 39293358.
15. Karna G, Sehrawat A, Karna S, Kant R, Sundriyal D, Karn S, et al. Prevalence and impact of endocrine disorders in advanced metastatic cancer patients undergoing cancer-directed therapy: A prospective observational study. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024 Apr;7(4):e2011. doi: 10.1002/cnr.2.2011. PMID: 38644759; PMCID: PMC11033668.
16. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):711-767. doi: 10.1210/er.2018-00092. PMID: 30476004.
17. Silvestris N, Franchina T, Gallo M, Argentiero A, Avogaro A, Cirino G, et al. Diabetes management in cancer patients. An Italian Association of Medical Oncology, Italian Association of Medical Diabetologists, Italian Society of Diabetology, Italian Society of Endocrinology and Italian Society of Pharmacology multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open.* 2023 Dec;8(6):102062. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102062. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38070434; PMCID: PMC10714217.
18. Chang WC, Hsieh TC, Hsu WL, Chang FL, Tsai HR, He MS. Diabetes and further risk of cancer: a nationwide population-based study. *BMC Med.* 2024 May 29;22(1):214. doi: 10.1186/s12916-024-03430-y. PMID: 38807177; PMCID: PMC11134680.

19. Dyakiv I, Kryzhanivska A, Davydyuk S, Tymoshchuk O. Endocrinological diseases in patients with endometrial cancer. *Art of Medicine*. 2023;4(28):34-40. doi: 10.21802/artm.2023.4.28.34. (in Ukrainian)
20. Dyakiv I, Kryzhanivska A, Ryzhyk V, Sokolovska M, Vivcharenko Yu. The choice of adjuvant treatment of endometrial cancer III A-C stages. *Clinical oncology*. 2023;13(49):1-4. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30530. (in Ukrainian)
21. Garza-Campos A, Prieto-Correa JR, Domínguez-Rosales JA, Hernández-Nazará ZH. Implications of receptor for advanced glycation end products for progression from obesity to diabetes and from diabetes to cancer. *World J Diabetes*. 2023 Jul 15;14(7):977-994. doi: 10.4239/wjd.v14.i7.977. PMID: 37547586; PMCID: PMC10401444.
22. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021 Nov;45(6):799-812. doi: 10.4093/dmj.2021.0077. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34847640; PMCID: PMC8640143.
23. Chovsepian A, Prokopchuk O, Petrova G, Gjini T, Kuzi H, Heisz S, et al. Diabetes increases mortality in patients with pancreatic and colorectal cancer by promoting cachexia and its associated inflammatory status. *Mol Metab*. 2023 Jul;73:101729. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101729. Epub 2023 Apr 22. PMID: 37094629; PMCID: PMC10192649.
24. Vatsaba T. Influence of pathogenetic factors of type 2 diabetes on activation of PI3K/AKT/mTOR pathway and on the development of endometrial and breast cancer. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019;10(3):295-299. <https://doi.org/10.15421/021945>.
25. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 2021 Feb 1;156(2):157-164. doi: 10.1001/jamasurg.2020.5060. PMID: 33175109; PMCID: PMC7658802.
26. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019 Oct 1;145(7):1719-1730. doi: 10.1002/ijc.31961. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30387875.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
28. Wang X, Glubb DM, O'Mara TA. 10 Years of GWAS discovery in endometrial cancer: Aetiology, function and translation. *EBioMedicine*. 2022 Mar;77:103895. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103895. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35219087; PMCID: PMC8881374.
29. Mathieu S, Briand M, Abner E, Couture C, Li Z, Bossé Y, Thériault S, et al. Genetic association and Mendelian randomization for hypothyroidism highlight immune molecular mechanisms. *iScience*. 2022 Aug 20;25(9):104992. doi: 10.1016/j.isci.2022.104992. PMID: 36093044; PMCID: PMC9460554.

Отримано/Received 04.06.2025

Рецензовано/Revised 15.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2025 ■

Information about authors

Anna Kryzhanivska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Ivano-Frankivsk National Medical University; Gynecologist-Oncologist Department of Hormone-Dependent Tumors in Women, Precarpathian Clinical Oncology Center, IFOR, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: anna.nivska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7720-7374>

Iryna Dyakiv, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University; gynecologist-oncologist of the department of hormone-dependent tumors in women of the KNP "Precarpathian Clinical Oncology Center" IFOR, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: irynadyakiv@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3173-7529>

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. A.Ye. Kryzhanivska — concept and design of the study; I.B. Dyakiv — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

A.Ye. Kryzhanivska, I.B. Dyakiv

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

Precarpathian Clinical Oncology Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Frequency and structure of endocrine diseases in patients with endometrial cancer

Abstract. Background. Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignant neoplasms of the female reproductive system. According to the ESGO/ESTRO/ESP guidelines, metabolic and endocrine factors are recognized as key modifiable risk factors for the development of EC. The purpose of the study was to assess the frequency and types of endocrine pathology in patients with endometrial cancer. **Materials and methods.** A prospective study was conducted of 674 patients with stage I–IV EC who received treatment at the Precarpathian Clinical Oncology Center from 2021 to 2024. The patients' age ranged from 28 to 83 years, with an average of 62.4 ± 2.3 years. **Results.** Most participants — 436 (64.7 %) — were women over 60 years. In 401 (59.5 %) individuals, the body mass index exceeded 35 kg/m^2 and was on average 38.4 kg/m^2 . One of the main causes of EC is an increase in body mass index. Patients with overweight, obesity class I prevailed — 244 (36.2 %). Thyroid pathology was diagnosed in 253 (37.5 %) cases. Among thyroid diseases, nodular goiter and autoimmune thyroiditis were most common — 146 (21.7 %) and 71 (10.5 %) cases, respectively. The frequency of diabetes mellitus among the examined women was

37.8 %, which corresponds to 255 cases. In patients with EC, type 2 diabetes mellitus prevailed, it was diagnosed in 247 (36.6 %) cases. In women with EC and concomitant endocrine pathology, complications arise in the postoperative period: the most frequent one was healing of the postoperative wound per secundam in patients with severe forms of diabetes mellitus in the stage of subcompensation/decompensation and when combined with obesity. **Conclusions.** Endocrine pathology was detected in 67.4 % of women with EC, with obesity being the most frequent one — 418 (62.0 %) cases. Diabetes mellitus and thyroid diseases were diagnosed with the same frequency in patients with EC: 255 (37.8 %) and 253 (37.5 %) cases, respectively. 36 (5.4 %) women with EC had a history of polycystic ovary syndrome. Also, patients with EC had a combined pathology (obesity + diabetes mellitus; thyroid disease + polycystic ovary syndrome). Women with EC and concomitant endocrine disorder often had complications in the postoperative period.

Keywords: endometrial cancer; endocrine pathology; obesity; diabetes mellitus; thyroid disease; polycystic ovary syndrome; complications; surgical treatment; risk factors

УДК 616.72-002.77:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.6.2025.1624>

Ждан В.М., Лебідь В.Г., Бабаніна М.Ю., Кир'ян О.А.,
Ткаченко М.В., Іваницький І.В., Волченко Г.В.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Ментальні порушення у хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом у практиці сімейного лікаря

Резюме. Актуальність. Остеоартроз — це хронічне дегенеративне захворювання суглобів, що часто супроводжується болем, обмеженням рухливості та зниженням якості життя. Цукровий діабет (ЦД), у свою чергу, є метаболічним захворюванням із системними ускладненнями. Співіснування цих двох патологій є частим клінічним явищем, що обтяжує перебіг кожного захворювання. **Мета роботи:** оцінити рівень ментального здоров'я у пацієнтів з остеоартрозом, які мають супутній цукровий діабет, виявити основні психоемоційні порушення та розробити рекомендації щодо діагностики, лікування, профілактики й поліпшення психосоціальної підтримки таких хворих. **Матеріали та методи.** Дослідження охоплювало 120 пацієнтів, які були розподілені на три групи: група I — пацієнти з остеоартрозом без супутнього ЦД 2-го типу; група II — пацієнти з ЦД 2-го типу без остеоартрозу; група III — пацієнти з коморбідністю остеоартрозу і ЦД 2-го типу. Застосовувалися такі методи дослідження: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — для виявлення тривожних і депресивних симптомів; BDI (Beck Depression Inventory-II) — для кількісної оцінки рівня депресії; SF-36 Health Survey — для аналізу якості життя, зокрема психоемоційного (MCS) і фізичного компонентів (PCS); MMSE (Mini-Mental State Examination) — для скринінгу когнітивних порушень; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) — для оцінки вираженості больового синдрому, скруті та функціонального обмеження. **Результати.** У пацієнтів з остеоартрозом (група I) клінічно значущі прояви депресії (за шкалою HADS > 11 балів) виявлені у 32,5 % випадків, тривожності — у 40 %. У пацієнтів із ЦД 2-го типу (група II): депресія — 27,5 %, тривожність — 35 %. Найвищий рівень депресивно-тривожних проявів спостерігався у пацієнтів із коморбідністю остеоартрозу і ЦД 2-го типу (група III): депресія — 55 %, тривожність — 60 %. За шкалою MMSE когнітивні порушення легкого ступеня виявлені: група I — 15 % пацієнтів, група II — 22,5 %, група III — 37,5 %. Пацієнти з коморбідністю остеоартрозу і ЦД 2-го типу демонстрували найгірші показники фізичного функціонування та психічного здоров'я за шкалою SF-36. Зниження якості життя в основному асоціювалося з больовим синдромом, обмеженням рухливості й емоційною виснаженістю. Встановлено позитивну кореляцію між рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) та вираженістю депресії ($r = 0,42$; $p < 0,01$). Також виявлено взаємозв'язок між тяжкістю больового синдрому (WOMAC) та рівнем тривожності ($r = 0,51$; $p < 0,01$). Статистична потужність (power) проведеного аналізу ANOVA з вибіркою 120 пацієнтів (3 групи по 40 пацієнтів) і помірно-високим ефектом ($f = 0,35$) становить 93,4 %. Це свідчить про велику ймовірність виявлення реальних міжгрупових відмінностей, тобто обсяг вибірки є статистично обґрунтованим для заявленого дизайну дослідження. **Висновки.** Коморбідний перебіг остеоартрозу й цукрового діабету 2-го типу асоціюється з високим ризиком розвитку депресивних і тривожних розладів, що суттєво знижує якість життя пацієнтів та потребує не лише медичної, а й психологічної підтримки. Депресивні симптоми корелюють з інтенсивністю болю та порушенням метаболічного контролю, що ускладнює загальний клінічний перебіг захворювань. Соціально-психологічні фактори (стрес, самотність) відіграють важливу роль у формуванні психоемоційних порушень у хворих із коморбідністю.

Ключові слова: ментальне здоров'я; остеоартроз; цукровий діабет; коморбідність; комбінована терапія

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

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

Для кореспонденції: Лебідь Володимир Григорович, асистент кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: v.lebid@pdmu.edu.ua, lebed_vg@ukr.net; тел.: +380 (66) 056-10-70

For correspondence: Lebid Volodymyr, assistant of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, 23 Shevchenko st., Poltava, 36011, Ukraine, e-mail: v.lebid@pdmu.edu.ua, lebed_vg@ukr.net; phone: +380 (66) 056-10-70

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

Вступ

Ментальне здоров'я — це психічне здоров'я з певним рівнем розумового, емоційного благополуччя або за відсутності психічного розладу [1]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, «психічне здоров'я» та «ментальне здоров'я» — поняття ідентичні: у стані благополуччя людина здатна реалізувати свій потенціал, впоратися із життєвими стресами, продуктивно та плідно працювати, робити внесок у життя своєї спільноти [2].

Психічне здоров'я — відсутність психічних розладів, стан психічного благополуччя; уміння успішно впливати на оточення, з адекватним сприйняттям дійсності [3].

Проблема ментального здоров'я все більш актуальна за рахунок особливостей сучасного світу: мінливість, непередбачуваність, важкопрогнозованість, вплив негативних чинників (пандемія COVID-19, війни) [4]. В Україні проблема ментального здоров'я набула особливої актуальності: повномасштабна війна стає випробуванням для психіки кожної людини; порушення ментального здоров'я населення може проявлятися у депресивних, тривожних, когнітивних, психотичних розладах, формуванні посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [5]. Повномасштабне російське вторгнення в Україну негативно впливає на ментальне здоров'я громадян, що сприяє зростанню депресивних станів, з розвитком посттравматичних стресових розладів [6]. Учасники бойових дій перебуватимуть у групі ризику щодо виникнення психічних зривів протягом наступних 5–7 років після закінчення воєнних дій [7].

Найбільш поширене хронічне захворювання в осіб віком 40–65 років і старше — патологія кістково-м'язової системи, вона є головною причиною інвалідизації населення [8, 9]. Остеоартроз (ОА) — захворювання з високим рівнем поширеності та частою коморбідністю, що істотно впливає на якість і прогноз життя пацієнтів [10, 11]. Коморбідність ОА характеризується хронічним системним запаленням, яке сприяє розвитку цукрового діабету (ЦД), ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії, ожиріння, ускладненням з боку шлунково-кишкового тракту [12, 13].

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є одним із найпоширеніших метаболічних захворювань у світі [14], тоді як ОА — провідною причиною хронічного болю та втрати працездатності. Наявність двох хронічних захворювань істотно впливає не лише на фізичне, а й на психологічне благополуччя людини [15].

Згідно з метааналізом M. Zhang et al., близько 20–30 % пацієнтів з ОА мають супутні симптоми депресії, що негативно впливають на комплаєнс і результати лікування [16]. У пацієнтів із ЦД часто спостерігається

діабетичний дистрес — стан хронічного емоційного виснаження, пов'язаного з постійною потребою у самоконтролі [17, 18]. Тривалий перебіг ЦД, ускладнення (нейропатія, ретинопатія), а також гіпоглікемічні стани можуть погіршити психоемоційний стан людини [19].

Таким чином, поєднання ОА з ЦД потребує комплексного мультидисциплінарного підходу до діагностики, лікування та реабілітації, що має зважати як на соматичні, так і на психоемоційні аспекти перебігу хвороби.

Мета дослідження: оцінити рівень ментального здоров'я у пацієнтів з остеоартрозом, які мають супутній цукровий діабет, виявити основні психоемоційні порушення та розробити рекомендації щодо діагностики, лікування, профілактики й поліпшення психосоціальної підтримки таких хворих.

Матеріали та методи

Нами проведено клінічне дослідження на базі кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, у якому взяли участь 120 пацієнтів, що лікувалися й перебували на диспансерному обліку в ревматологічному центрі й ендокринологічному відділенні Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Середній вік пацієнтів становив $63,4 \pm 8,2$ року. Тривалість перебігу ОА — $6,7 \pm 3,1$ року, ЦД2 — $8,9 \pm 4,6$ року.

Дослідження мало поперечний (cross-sectional) дизайн і охоплювало 120 пацієнтів, які були розподілені на три групи (по 40 осіб у кожній): група I (ОА) — пацієнти з ОА без супутнього ЦД2; група II (ЦД) — пацієнти з ЦД2 без ОА; група III (ОА + ЦД) — пацієнти з коморбідністю ОА і ЦД2. Гендерне співвідношення: 70 жінок (58,3 %) і 50 чоловіків (41,7%). Характеристика обстежених пацієнтів подана у табл. 1.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: підтверджений діагноз ОА за критеріями Американської колегії ревматологів (ACR); діагноз ЦД2 за критеріями Американської діабетичної асоціації (ADA); відсутність когнітивних порушень (оцінка за MMSE ≥ 24); відсутність в анамнезі психотичних розладів і деменції.

Для оцінки психоемоційного стану використовували психометричні інструменти — оцінювання психічного стану, когнітивних функцій і якості життя здійснювалося за допомогою таких валідованих опитувальників: HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — для виявлення тривожних і депресивних симптомів [20]; BDI (Beck Depression Inventory-II) — для кількісної оцінки рівня депресії [21]; SF-36 Health

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів (n = 120)

Показник	Група I (ОА) (n = 40)	Група II (ЦД2) (n = 40)	Група III (ОА + ЦД2) (n = 40)
Середній вік, роки	59,2 $\pm$ 5,8	57,4 $\pm$ 6,1	59,3 $\pm$ 6,5
Жінки, n (%)	25 (62,5)	23 (57,5)	22 (55,0)
Чоловіки, n (%)	15 (37,5)	17 (42,5)	18 (45,0)
ІМТ, кг/м²	29,6 $\pm$ 3,4	31,1 $\pm$ 3,9	32,8 $\pm$ 4,2

Survey — для аналізу якості життя, зокрема психоемоційного (MCS) і фізичного компонентів (PCS) [22]; MMSE (Mini-Mental State Examination) — для скринінгу когнітивних порушень [23]; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) — для оцінки вираженості больового синдрому, скутості та функціонального обмеження [24].

Статистичний аналіз проводився з використанням IBM SPSS Statistics (версія XX). Перед аналізом дані перевірялися на наявність пропущених значень, крайніх значень і відповідність нормальному розподілу (за тестом Шапіро — Уїлка).

Описова статистика. Для кількісних змінних використовували середнє та стандартне відхилення ($M \pm SD$) при нормальному розподілі або медіану та міжквартильний розмах ($Me [Q1; Q3]$) при ненормальному розподілі. Якісні змінні подані у вигляді абсолютних (n) та відносних (%) частот.

Міжгруповий аналіз. Для оцінки міжгрупових відмінностей: при нормальному розподілі — дисперсійний аналіз (ANOVA) з *post hoc* тестом Бонферроні; при відхиленні від нормальності — тест Краскела — Уолліса з парними порівняннями за методом Данна; для якісних змінних — χ^2 -критерій Пірсона або точний критерій Фішера.

Кореляційний аналіз. Зв'язки між психоемоційними показниками (HADS, BDI, SF-36), когнітивною функ-

цією (MMSE) та клінічними характеристиками (вік, ІМТ, тривалість захворювання, WOMAC) оцінювалися за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена.

Регресійний аналіз. Для виявлення факторів, асоційованих зі зниженням психоемоційного стану та когнітивного функціонування, проводився множинний лінійний регресійний аналіз. Як залежні змінні використовували бали за HADS, BDI, MCS (SF-36), MMSE. Незалежні змінні охоплювали: вік, стать, наявність ЦД, наявність ОА, ІМТ, тривалість хвороби, WOMAC.

Усі статистичні тести проводилися двосторонньо. Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Для багатократних порівнянь застосовувалася корекція Бонферроні.

Результати

Рівень виявленої тривоги й депресії за шкалою HADS наведений у табл. 2.

Когнітивний статус пацієнтів за MMSE поданий у табл. 3.

Якість життя за SF-36 (основні домени) наведена у табл. 4.

Динаміка психоемоційного стану за шкалою HADS у групі III (ОА + ЦД) до та після лікування подана у табл. 5.

Динаміка когнітивного статусу за MMSE у групі III (ОА + ЦД) до та після лікування наведена у табл. 6.

Таблиця 2. Рівень тривоги й депресії за шкалою HADS

Показник	Група I (ОА)	Група II (ЦД)	Група III (ОА + ЦД)
Середній бал тривоги	8,4 ± 2,3	7,9 ± 2,5	10,2 ± 2,8
Тривожність > 11 балів, %	40	35	60
Середній бал депресії	7,6 ± 2,1	7,2 ± 2,0	9,4 ± 2,7
Депресія > 11 балів, %	32,5	27,5	55,0

Таблиця 3. Когнітивний статус за MMSE

Показник	Група I (ОА)	Група II (ЦД)	Група III (ОА + ЦД)
MMSE, середній бал	27,8 ± 1,6	26,9 ± 1,9	25,2 ± 2,3
Легкі когнітивні порушення, %	15,0	22,5	37,5

Таблиця 4. Якість життя за SF-36 (основні домени)

Домен SF-36	Група I (ОА)	Група II (ЦД)	Група III (ОА + ЦД)
Фізичне функціонування	58,2 ± 12,4	61,5 ± 11,8	47,3 ± 10,6
Роль фізичних обмежень	51,4 ± 13,7	54,2 ± 14,1	39,6 ± 12,9
Загальне здоров'я	62,1 ± 10,2	60,3 ± 9,8	49,8 ± 11,3
Психічне здоров'я	66,7 ± 11,9	63,5 ± 10,6	51,2 ± 9,5

Таблиця 5. Динаміка психоемоційного стану за шкалою HADS у групі III (ОА + ЦД) до та після лікування

Показник	До лікування	Після лікування	p-значення
Тривожність, середній бал	10,2 ± 2,8	7,1 ± 2	< 0,01
Тривожність > 11 балів, %	60,0	25,0	—
Депресія, середній бал	9,4 ± 2,7	6,5 ± 2,1	< 0,01
Депресія > 11 балів, %	55,0	20,0	—

Динаміка якості життя за SF-36 у групі ІІІ (ОА + ЦД) до та після лікування подана у табл. 7.

Динаміка глікемічного контролю та больового синдрому у групі ІІІ (ОА + ЦД) до та після лікування наведена у табл. 8.

Порівняння психоемоційних, когнітивних і функціональних показників у трьох групах пацієнтів (M ± SD) подані у табл. 9.

Статистична потужність (power) проведеного аналізу ANOVA з вибіркою 120 пацієнтів (3 групи по 40 пацієнтів) та помірно-високим ефектом (f = 0,35) становить 93,4 %. Це свідчить про високу ймовірність виявлення реальних міжгрупових відмінностей, тобто обсяг вибірки є статистично обґрунтованим для заявленого дизайну дослідження.

У пацієнтів з ОА (група І) клінічно значущі прояви депресії (за шкалою HADS > 11 балів) виявлені у 32,5 % випадків, тривожності — у 40 %. У пацієнтів із ЦД2 (група ІІ): депресія — 27,5 %, тривожність — 35 %. Найвищий рівень депресивно-тривожних проявів спостерігався у пацієнтів із коморбідністю ОА + ЦД (ІІІ група): депресія — 55 %, тривожність — 60 %.

За шкалою MMSE когнітивні порушення легкого ступеня виявлені: група І — 15 % пацієнтів, група ІІ — 22,5 %, група ІІІ — 37,5 %.

Пацієнти з поєднанням ОА і ЦД2 демонстрували найгірші показники фізичного функціонування та психічного здоров'я за шкалою SF-36. Зниження якості життя в основному асоціювалося з больовим синдромом, обмеженням рухливості й емоційною виснаженістю.

Встановлено позитивну кореляцію між рівнем HbA1c і вираженістю депресії (r = 0,42; p < 0,01). Також виявлено взаємозв'язок між тяжкістю больового синдрому (WOMAC) і рівнем тривожності (r = 0,51; p < 0,01).

Обговорення

Результати нашого дослідження підтверджують значний вплив поєднання ОА і ЦД 2-го типу на психоемоційний стан пацієнтів. Виявлена значна поширеність депресії (55 %) і тривожних розладів (60 %) у пацієнтів із коморбідною патологією є співзвучною з даними інших авторів [25, 26]. Зокрема, J.L. Saenz і V.R. Villarreal показали, що депресія є поширеним супутником ЦД [27]. В. Tan Yijia et al. наголошують на підвищеному психосоціальному навантаженні у пацієнтів з ОА [28].

Наші дані також підтверджують тісний зв'язок між рівнем депресії й інтенсивністю болю, що узгоджується з дослідженням Т.А. Horsbøl et al., у якому описана

Таблиця 6. Динаміка когнітивного статусу за MMSE у групі ІІІ (ОА + ЦД) до та після лікування

Показник	До лікування	Після лікування	р-значення
MMSE, середній бал	25,2 ± 2,3	26,8 ± 1,7	< 0,05
Когнітивні порушення, %	37,5	20,0	—

Таблиця 7. Динаміка якості життя за SF-36 у групі ІІІ (ОА + ЦД) до та після лікування

Домен SF-36	До лікування	Після лікування	р-значення
Фізичне функціонування	47,3 ± 10,6	58,5 ± 9,8	< 0,01
Роль фізичних обмежень	39,6 ± 12,9	50,7 ± 11,3	< 0,05
Загальне здоров'я	49,8 ± 11,3	60,2 ± 10,1	< 0,01
Психічне здоров'я	51,2 ± 9,5	63,3 ± 8,7	< 0,01

Таблиця 8. Динаміка глікемічного контролю та больового синдрому у групі ІІІ (ОА + ЦД) до та після лікування

Показник	До лікування	Після лікування	р-значення
HbA1c, %	8,2 ± 1,5	7,3 ± 1,2	< 0,01
WOMAC (біль)	58,4 ± 12,7	41,2 ± 10,3	< 0,01

Таблиця 9. Порівняння психоемоційних, когнітивних і функціональних показників у трьох групах пацієнтів (M ± SD)

Показник	Група І (ОА)	Група ІІ (ЦД)	Група ІІІ (ОА + ЦД)	г-значення
HADS (тривога)	7,4 ± 3,2	8,1 ± 3,6	10,2 ± 3,9	0,002
HADS (депресія)	6,2 ± 2,9	7,5 ± 3,1	9,1 ± 3,5	0,001
BDI	13,1 ± 4,5	15,7 ± 5,0	18,4 ± 5,3	< 0,001
MMSE	27,5 ± 1,8	26,9 ± 2,1	25,7 ± 2,4	0,015
SF-36 (MCS)	48,6 ± 10,2	45,2 ± 9,8	39,6 ± 8,9	0,003
WOMAC	42,3 ± 8,7	20,1 ± 6,3	45,7 ± 9,2	< 0,001

роль когнітивно-поведінкових факторів у формуванні хронічного болю та депресії [29]. Механізми цього феномена можуть охоплювати посилення запальних процесів, пригнічення ендогенних анальгетичних систем і порушення адаптаційних стратегій.

Виявлена кореляція між підвищеним HbA1c і рівнем депресії підкреслює роль метаболічного контролю у психологічному стані пацієнтів. Як зазначають Y. Yang і Z. Xing [30], поганий глікемічний контроль може погіршувати як соматичний, так і психічний стан, створюючи порочне коло між соматичними симптомами та психоемоційним навантаженням.

З огляду на вищезазначене мультидисциплінарний підхід, що передбачає не лише фармакологічне лікування соматичних проявів ОА і ЦД2, а й психологічну підтримку, є перспективним для поліпшення якості життя та загального прогнозу. Це узгоджується з рекомендаціями інших авторів, які підкреслюють важливість інтегрованої терапії при коморбідних станах [31, 32].

Тому автори рекомендують у клінічній практиці регулярно проводити скринінг психічного здоров'я у пацієнтів із поєднаною патологією остеоартрозу та цукрового діабету, використовуючи стандартизовані інструменти (HADS, SF-36, MMSE, BDI, WOMAC); включати фахівців із психічного здоров'я у мультидисциплінарну команду для надання когнітивно-поведінкової терапії та психоосвіти; забезпечувати соціальну підтримку через групові програми й активне залучення родини для зменшення ізоляції пацієнтів; оптимізувати контроль глікемії з урахуванням психоемоційного стану пацієнтів; індивідуалізувати терапію з огляду на соматичні, психологічні та соціальні аспекти для підвищення ефективності лікування.

Для здійснення профілактики ментального порушення у пацієнтів з ОА у поєднанні з ЦД2 рекомендується підтримання ментального здоров'я, що є особливо важливим для системи національної безпеки України в умовах повномасштабної війни. Ментальні порушення у пацієнтів з ОА у поєднанні з ЦД є важливим аспектом терапії, вони значно впливають на якість життя та процес відновлення. Необхідний комплексний підхід до лікування цієї коморбідної патології з огляду на фізичні та психологічні аспекти захворювань. Пацієнти з ОА у поєднанні з ЦД потребують не тільки фізичного лікування, а й психологічної підтримки з боку сімейних лікарів та інших фахівців, родичів, знайомих з метою поліпшення загального стану здоров'я, досягнення кращих результатів лікування та подовження ремісії цих захворювань. Завдяки регулярним консультаціям та скринінгу сімейний лікар своєчасно виявляє загострення хвороб, надає рекомендації щодо корекції терапії, профілактики інфекцій і ускладнень, що значно поліпшує прогноз.

Висновки

Коморбідний перебіг остеоартрозу та цукрового діабету 2-го типу асоціюється з високим ризиком розвитку депресивних і тривожних розладів, що суттєво знижує якість життя пацієнтів.

Депресивні симптоми корелюють з інтенсивністю болю та порушенням метаболічного контролю, що ускладнює загальний клінічний перебіг захворювань.

Соціально-психологічні фактори (стрес, самотність) відіграють важливу роль у формуванні психоемоційних порушень у хворих із коморбідністю. Мультидисциплінарний підхід, що передбачає як корекцію соматичних проявів, так і психологічну підтримку, є необхідним для поліпшення прогнозу та якості життя пацієнтів.

Рекомендується впровадження скринінгу психічного стану при лікуванні соматичних хвороб.

Необхідна співпраця сімейних лікарів, ревматологів, ендокринологів і психотерапевтів для підвищення ефективності лікування.

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

Інформація про фінансування. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Мультидисциплінарний персоналізований підхід до менеджменту пацієнтів з коморбідною патологією та порушенням ментального здоров'я» (номер державної реєстрації: 0124U000097).

Внесок авторів. Ждан В.М. — ідея статті, загальне керівництво; Лебідь Г.В. — робота з текстом; Бабаніна М.Ю., Кир'ян О.А. — огляд сучасної літератури, робота з текстом; Ткаченко М.В. — переклад, робота з текстом; Іваницький І.В. — робота з текстом; Волченко Г.В. — рецензування, робота з текстом.

Список літератури

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I, Dykxhoorn J, Jones PB, Patalay P, Pitman A, et al. The social determinants of mental health and disorder: evidence, prevention and recommendations. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):58-90. doi: 10.1002/wps.21160. PMID: 38214615; PMCID: PMC10786006.
2. Cuijpers P, Javed A, Bhui K. The WHO World Mental Health Report: a call for action. *Br J Psychiatry*. 2023 Jun;222(6):227-229. doi: 10.1192/bjp.2023.9. PMID: 36794529.
3. Martinez VML, Martins MDS, Capra F, Schuch FB, Wearick-Silva LE, Feoli AMP. The Impact of Physical Activity and Lifestyle on Mental Health: A Network Analysis. *J Phys Act Health*. 2024 Sep 17;21(12):1330-1340. doi: 10.1123/jpah.2024-0198. PMID: 39293789.
4. Korolenko VV, Bozhuk BS, Korolenko VV. Impact of the COVID-19 pandemic and state of war on the availability and quality of mental health services. *Wiad Lek*. 2024;77(11):2174-2179. doi: 10.36740/WLek/197091. PMID: 39715113.
5. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, Tovkai O, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.
6. Goto R, Pinchuk I, Kolodezhny O, Pimenova N, Kano Y, Skokauskas N. Mental Health of Adolescents Exposed to the War in Ukraine. *JAMA Pediatr*. 2024 May 1;178(5):480-488. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.0295. PMID: 38526470; PMCID: PMC10964160.

7. Fornaro M, Ricci C, Zotti N, Caiazza C, Viacava L, Rubinstein Tal A, Calati R, et al. Mental health during the 2022 Russo-Ukrainian War: A scoping review and unmet needs. *J Affect Disord*. 2025 Mar 15;373:12-27. doi: 10.1016/j.jad.2024.12.047. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39706484.
8. Demissie B, Bayih ET, Demmelash AA. A systematic review of work-related musculoskeletal disorders and risk factors among computer users. *Heliyon*. 2024 Jan 22;10(3):e25075. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25075. PMID: 38318034; PMCID: PMC10840111.
9. Zhou J, Xie S, Xu S, Zhang Y, Li Y, Sun Q, Zhang J, Zhao T. From Pain to Progress: Comprehensive Analysis of Musculoskeletal Disorders Worldwide. *J Pain Res*. 2024 Oct 24;17:3455-3472. doi: 10.2147/JPR.S488133. PMID: 39469334; PMCID: PMC11514690.
10. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007. Epub 2019 Dec 18. PMID: 32035570.
11. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 16;56(11):614. doi: 10.3390/medicina56110614. PMID: 33207632; PMCID: PMC7696673.
12. Alenazi AM, Alhowimel AS, Alshehri MM, Alqahtani BA, Alhwoaimel NA, Segal NA, Kluding PM. Osteoarthritis and Diabetes: Where Are We and Where Should We Go? *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 10;13(8):1386. doi: 10.3390/diagnostics13081386. PMID: 37189487; PMCID: PMC10137010.
13. Halabitska I, Babinets L, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Diabetes and Osteoarthritis: Exploring the Interactions and Therapeutic Implications of Insulin, Metformin, and GLP-1-Based Interventions. *Biomedicines*. 2024 Jul 23;12(8):1630. doi: 10.3390/biomedicines12081630. PMID: 39200096; PMCID: PMC11351146.
14. Khor A, Ma CA, Hong C, Hui LL, Leung YY. Diabetes mellitus is not a risk factor for osteoarthritis. *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001030. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001030. PMID: 32060073; PMCID: PMC7046958.
15. Kalamegam S, Shah PB, Damodaran A. Diabetes and Functional Impairment in Osteoarthritis: Investigating Correlations, Associations, and Progression. *Cureus*. 2024 Jul 13;16(7):e64493. doi: 10.7759/cureus.64493. PMID: 39139325; PMCID: PMC11319835.
16. Zhang M, Li H, Li Q, Yang Z, Deng H, Xu Y, Guo Q. Osteoarthritis with depression: mapping publication status and exploring hotspots. *Front Psychol*. 2024 Oct 24;15:1457625. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1457625. PMID: 39512576; PMCID: PMC11540689.
17. Serhiyenko V, Chemerys O, Pankiv V, Serhiyenko A. Type 2 Diabetes Mellitus, Cerebral Small Vessel Disease and Depressive Disorders. *International Neurological Journal*. 2025;21(3):226-37. doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178.
18. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Features of Anxiety and Depression Indicators in Patients With Autoimmune Diabetes Mellitus on the Background of Different Vitamin D Status. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2025;32(2):203-209. doi: 10.46389/rjd-2025-1873.
19. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes*. 2023 Feb 15;14(2):92-109. doi: 10.4239/wjd.v14.i2.92. PMID: 36926658; PMCID: PMC10011899.
20. Lloyd M, Sugden N, Thomas M, McGrath A, Skilbeck C. The structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale: Theoretical and methodological considerations. *Br J Psychol*. 2023 May;114(2):457-475. doi: 10.1111/bjop.12637. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36745685.
21. Reis DJ, Namekata MS, Oehlert ME, King N. A preliminary review of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) in veterans: Are new norms and cut scores needed? *Psychol Serv*. 2020 Aug;17(3):363-371. doi: 10.1037/ser0000342. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30869975.
22. Wu Q, Chen Y, Zhou Y, Zhang X, Huang Y, Liu R. Reliability, validity, and sensitivity of short-form 36 health survey (SF-36) in patients with sick sinus syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 16;102(24):e33979. doi: 10.1097/MD.00000000000033979. PMID: 37327281; PMCID: PMC10270486.
23. Truong QC, Cervin M, Choo CC, Numbers K, Bentvelzen AC, Kochan NA, Brodaty H, et al. Examining the validity of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and its domains using network analysis. *Psychogeriatrics*. 2024 Mar;24(2):259-271. doi: 10.1111/psyg.13069. Epub 2023 Dec 22. PMID: 38131467; PMCID: PMC11577997.
24. Kim MJ, Kang BH, Park SH, Kim B, Lee GY, Seo YM, Park KS, Yoo JI. Association of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) with Muscle Strength in Community-Dwelling Elderly with Knee Osteoarthritis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 27;17(7):2260. doi: 10.3390/ijerph17072260. PMID: 32230913; PMCID: PMC7177915.
25. Bayani MA, Shakiba N, Bijani A, Moudi S. Depression and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Caspian J Intern Med*. 2022 Spring;13(2):335-342. doi: 10.22088/cjim.13.2.3. PMID: 35919653; PMCID: PMC9301220.
26. Namdeo MK, Verma S, Das Gupta R, Islam R, Nazneen S, Rawal LB. Depression and health-related quality of life of patients with type 2 diabetes attending tertiary level hospitals in Dhaka, Bangladesh. *Glob Health Res Policy*. 2023 Oct 16;8(1):43. doi: 10.1186/s41256-023-00328-9. PMID: 37845742; PMCID: PMC10577997.
27. Saenz JL, Villarreal VR. Prevalence of Depression Among Adults With Diabetes Mellitus and the Relationship Between Improvement in Depressive Symptoms and Glycemic Control. *Cureus*. 2023 Nov 3;15(11):e48241. doi: 10.7759/cureus.48241. PMID: 38054137; PMCID: PMC10694021.
28. Tan Yijia B, Goff A, Lang KV, Tham Yen Yu S, Su Khaing Myint Zu D, Munro YL, Yang SY, et al. Psychosocial factors in knee osteoarthritis: Scoping review of evidence and future opportunities. *Osteoarthritis Cartilage*. 2024 Oct;32(10):1327-1338. doi: 10.1016/j.joca.2024.05.015. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38851526.
29. Horsbøl TA, Hoffmann SH, Thorsted AB, Rosenkilde S, Lehn SF, Kofoed-Enevoldsen A, Santos M, Iversen PB, Thygesen LC. Diabetic complications and risk of depression and anxiety among adults with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2024 Apr;41(4):e15272. doi: 10.1111/dme.15272. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38157285.
30. Yang Y, Xing Z. Depressive Symptoms and Metabolic Dysregulation Control: A Closer Look at Control Challenges in T2DM Patients. *Depress Anxiety*. 2024 Sep 27;2024:7115559. doi: 10.1155/2024/7115559. PMID: 40226732; PMCID: PMC11919147.
31. Miller M, Bartel S, Hunter A, Boulos L, Lacroix E. Integrated treatment for comorbid eating disorders and substance use disorders: a scoping review protocol. *JB Evid Synth*. 2023 Dec 1;21(12):2465-2473. doi: 10.1112/JBIES-23-00052. PMID: 37700609.
32. Van H, Kool M. Integrated treatment for patients with comorbid depression and personality disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2020 Jan;33(1):70-75. doi: 10.1097/YCO.0000000000000557. PMID: 31609251.

Отримано/Received 05.06.2025
 Рецензовано/Revised 04.08.2025
 Прийнято до друку/Accepted 11.08.2025 ■

Information about authors

V.M. Zhdan, Professor, rector of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4633-477>
V.G. Lebid, assistant of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.lebid@pdmu.edu.ua, lebed_vg@ukr.net; phone +380 (66) 056-10-70; <http://orcid.org/0000-0001-9382-2772>
M.Yu. Babanina, MD, PhD, associate professor, head of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.babanina@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-6546-9454>
O.A. Kyrian, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.kyrian@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0003-4855-4208>
M.V. Tkachenko, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.tkachenko@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-0253-8686>
I.V. Ivanitsky, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ih.ivanytskyi@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-0583-2303>
H.V. Volchenko, MD, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: h.volchenko@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0003-0151-3660>

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 is a fragment of the research work "Multidisciplinary personalized approach to the management of patients with comorbid pathology and mental health disorders" (state registration number: 0124U000097).

Authors' contribution. V.M. Zhdan — article idea, general management; V.G. Lebid — working with text; M.Yu. Babanina, O.A. Kyrian — review of contemporary literature, working with text; M.V. Tkachenko — translation, working with text; I.V. Ivanitsky — working with text; H.V. Volchenko — reviewing, working with text.

V.M. Zhdan, V.G. Lebid, M.Yu. Babanina, O.A. Kyrian, M.V. Tkachenko, I.V. Ivanitsky, H.V. Volchenko
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Mental disorders in patients with osteoarthritis combined with diabetes mellitus in the practice of a family doctor

Abstract. Background. Osteoarthritis is a chronic degenerative joint disease, often accompanied by pain, limited mobility and reduced quality of life. Diabetes mellitus, in turn, is a metabolic disease with systemic complications. The coexistence of these two pathologies is a frequent clinical phenomenon that aggravates the course of each disease. The purpose of the study was to assess the level of mental health in patients with osteoarthritis who have concomitant diabetes mellitus, to identify the main psycho-emotional disorders and develop recommendations for the diagnosis, treatment, prevention and improvement of psychosocial support for such people. **Materials and methods.** The study included 120 patients who were divided into three groups: group I — osteoarthritis without concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM); group II — T2DM without osteoarthritis; group III — comorbidity of osteoarthritis and T2DM. The following research methods were used: the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) — to identify anxiety and depressive symptoms; Beck Depression Inventory-II — to quantify the level of depression; SF-36 Health Survey — to analyze quality of life, in particular mental and physical components; Mini-Mental State Examination (MMSE) — to screen for cognitive disorders; Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) — to assess the severity of pain syndrome, stiffness and functional limitation. **Results.** Among patients with osteoarthritis (group I), clinically significant manifestations of depression (> 11 points on the HADS) were detected in 32.5 % of cases, anxiety — in 40 %. Among patients with T2DM (group II), depression — in 27.5 %, anxiety — in 35 %. The highest level of depressive and anxiety manifestations was observed

in patients with comorbidity of osteoarthritis and T2DM (group III): depression — 55 %, anxiety — 60 %. According to the MMSE, mild cognitive impairment was detected in 15 % of patients from group I, 22.5 % from group II and 37.5 % from group III. Patients with comorbidity of osteoarthritis and T2DM demonstrated the worst indicators of physical functioning and mental health according to the SF-36 scale. Decreased quality of life was mainly associated with pain syndrome, mobility limitation and emotional exhaustion. A positive correlation was established between the level of glycosylated hemoglobin and the severity of depression ($r = 0.42$; $p < 0.01$). A relationship was also found between the severity of pain syndrome (WOMAC) and the level of anxiety ($r = 0.51$; $p < 0.01$). The statistical power of the analysis of variance with a sample of 120 patients (3 groups of 40 patients) and a moderately high effect ($f = 0.35$) is 93.4 %. This indicates a high probability of detecting real intergroup differences, i.e. the sample size is statistically justified for the stated study design. **Conclusions.** Comorbid course of osteoarthritis and type 2 diabetes is associated with a high risk of developing depressive and anxiety disorders, which significantly reduces the quality of life of patients and requires not only medical, but also psychological support. Depressive symptoms correlate with the intensity of pain and impaired metabolic control, which complicates the overall clinical course of diseases. Socio-psychological factors (stress, loneliness) play an important role in the formation of psycho-emotional disorders in patients with comorbidity.

Keywords: mental health; osteoarthritis; diabetes mellitus; comorbidity; combination therapy

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.6.2025.1625>

Hiba Ahmed Suhail¹, Abeer Wali Ahmed²,
Suha Mudhafar Abdullah³, Zeena Salih Mohammed³
¹ Mosul Medical College, University of Mosul, Iraq

² Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq

³ Al-Batool Teaching Hospital, Mosul, Iraq

Unveiling ectopic pregnancy in Mosul city (Iraq): critical insights into symptoms, risk profiles, imaging findings, and treatment outcomes

Abstract. Background. Ectopic pregnancy (EP) is a leading obstetric emergency and a life-threatening condition that usually defines the implantation of a fertilized ovum outside of the uterine cavity, most frequently occurred in the fallopian tubes. Although global research has focused on understanding the clinical manifestations, risk factors and treatment strategies for EP, localized studies are important to describe regional variations that may have an impact in patient outcome. EP remains a significant cause of maternal morbidity and mortality, especially in resource-limited settings. The purpose: to assess the clinical characteristics, risk factors, ultrasound findings, and treatment outcomes of ectopic pregnancy in women attending an outpatient clinic and Al-Batool Teaching Hospital in Mosul. **Materials and methods.** This prospective observational study was conducted at Al-Batool Teaching Hospital in Mosul from February 2024 to March 2025. It involved hemodynamically stable outpatients aged 17–38 years with suspected EP. Diagnostic evaluations included standardized pelvic and transvaginal ultrasounds using DC-70 equipment with color Doppler. For inconclusive cases, follow-up clinical assessments and ultrasounds were performed every three days until a definitive diagnosis was achieved, ensuring accurate and comprehensive care. **Results.** The results showed pelvic pain in 51.3 % of patients, amenorrhea in 48.7 %, and vaginal bleeding in 15.4 %. Methotrexate treatment was successful in 25.6 %, while unilateral salpingectomy had a 48.7 % success rate. Risk factors were present in 69.2 % of women, mainly pelvic inflammatory diseases (35.9 %) and intrauterine device use (38.5 %). Fallopian tube pregnancies were most common (51.3 %). Hysterectomy was not performed in any case. Other symptoms and treatments showed lower positive rates. **Conclusions.** Ectopic pregnancy remains a critical concern due to its varied symptoms and risk factors. Most cases involved fallopian tubes, likely due to impaired tubal motility or inflammation, highlighting the need for early diagnosis and targeted interventions to prevent complications.

Keywords: ectopic pregnancy; fallopian tubes; pelvic inflammatory disease; ultrasound imaging; beta-human chorionic gonadotropin; treatment

Introduction

Ectopic pregnancy (EP) is a leading obstetric emergency and a life-threatening condition that usually defines the implantation of a fertilized ovum outside of the uterine cavity, most frequently occurred in the fallopian tubes. Although global research has focused on understanding the clinical manifestations, risk factors and treatment strategies for EP, localized studies are important to describe regional variations that may have an impact in patient outcome [1, 2]. Worldwide, EP patients usually come a case of abdominal

pain, vaginal bleeding, and amenorrhea. However, differences in symptoms severity and presentation may exist as a function of access to healthcare, patient education, and area of socioeconomic stability all factors of the population of Mosul.

The delay in recognition of these symptoms often results in tubal rupture which increases maternal morbidity and mortality dramatically [3, 4]. Risk profiling is vital to recommend women at increased risk and tailor prevention strategies. Little is known about risk factors for EP, although

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

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

For correspondence: Abeer Wali Ahmed, M.B.Ch.B. F.C.A.B.H.S., Department of Surgery, Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq; e-mail: abeer.ahmed@uoninevah.edu.iq

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

well-established risk factors include previous pelvic inflammatory disease, surgery to the fallopian tubes, infertility treatments, smoking, and prior ectopic pregnancies [5].

In most infected provinces, post-combat care issues, lack of access to reproductive health education and a higher incidence of effectively untreated infections may play a role in ectopic pregnancies being a problem. This research serves to facilitate preventive interventions and raises awareness about these risks among healthcare providers and patients by profiling them within the local patient population [6].

Imaging, especially transvaginal ultrasonography, is an important tool to diagnose EP. The diagnostic criteria include the lack of an intrauterine gestational sac, adnexal mass or free pelvic fluid. In areas like Mosul where imaging resources are limited, this reliance on clinical judgement still predominates [7, 8]. Clinical management and timely diagnosis lead to treatment outcome. Medical treatment with methotrexate, surgical procedures like salpingectomy or salpingostomy, and in certain instances, expectant management, are some of the therapeutic options for EP. The treatment choice is contingent upon hemodynamic stability, gestational age, and the reproductive desires of the patient [9]. Some treatment such as cell therapy is determined according to resource availability and health infrastructure in Mosul. This study seeks to offer data driven guidance to better clinical practices by assessing outcomes for patients managed with different strategies [10].

Thus, the present study is utilized with special consideration to the relevance of Mosul based on its special healthcare needs and demographic components. We're examining the symptomatic features, risk profiles, radiological features and treatment outcomes of EP in women attending Mosul hospitals. Although the general clinical characteristics of ectopic pregnancy are well-documented, this study offers a novel contribution by providing a comprehensive, up-to-date analysis of EP cases in Mosul, a region with limited recent data. The integration of serial standardized pelvic and transvaginal ultrasound assessments using color Doppler, combined with a prospective follow-up protocol, enhances diagnostic accuracy and clinical decision-making. Moreover, the study identifies specific local risk patterns (e.g., high prevalence of pelvic inflammatory diseases and intrauterine device use) that can inform region-specific preventive strategies and early intervention models. These insights could serve as a foundation for future development of risk-based diagnostic algorithms in similar resource-limited settings [10, 11].

The study purposed to provide comprehensive insight into the diverse nature of ectopic pregnancy in Mosul including its clinical presentation, risk factors, imaging modalities and management outcomes. The results may enhance the clinical awareness, improving diagnostic precision and implementing management measures towards ectopic pregnancy and thus, improving reproductive health indices among the women of Mosul.

Materials and methods

This prospective observational study was conducted at an outpatient clinic and at Al-Batool Teaching Hospital in Mosul from February 2024 to March 2025, and included a total of 39 women with clinically suspected EP.

It included outpatients aged between 17 and 38 years who were clinically suspected of having an EP, regardless of its location or rupture status, provided they were hemodynamically stable at the time of enrollment. Patients who were hemodynamically unstable were excluded.

Diagnostic evaluations were performed using a standardized ultrasound protocol with the DC-70 ultrasound system (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.), equipped with a 3.5 MHz transducer and color Doppler capabilities. Both pelvic and transvaginal ultrasound examinations were carried out by well-trained radiologists, focusing primarily on identifying intrauterine pregnancies, extrauterine pregnancies, or both. For cases with inconclusive initial findings, follow-up clinical evaluations and ultrasound examinations were conducted every three days until a definitive diagnosis was reached, ensuring comprehensive care and accurate diagnostic outcomes for all participants. Surgical management decisions, including salpingectomy or other interventions, were made based on intraoperative findings. In cases of extensive bilateral tubal damage, bilateral salpingectomy was performed when clinically justified to prevent recurrence and ensure patient safety.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using SPSS (version 26). Data were expressed as frequency and percentage. For normally distributed variables, dependent and independent t-tests (two-tailed) were applied. For non-normally distributed variables, the Mann-Whitney U test, Wilcoxon test, and chi-square test were used. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical approval. The study was approved by the Ninevah University, College of Medicine, Research Ethical Committee. Number: NUCOM-7-2025, date: June 2, 2025.

Results

Distribution of patient symptoms and frequency of occurrence. Table 1 results indicated that 51.3 % of patients experienced pelvic pain, while 48.7 % had no amenorrhea. The positive rate for vaginal bleeding was 15.4 %, with 84.6 % negative. Nausea had a positive rate of 20.5 %, with 79.5 %

Table 1. Frequency and percentage of various symptoms reported by patients

Symptoms		Fre- quency	Percen- tage
Pelvic pain	Positive	20	51.3
	Negative	19	48.7
Amenorrhea	Positive	20	51.3
	Negative	19	48.7
Vaginal bleeding	Positive	6	15.4
	Negative	33	84.6
Vomiting	Positive	8	20.5
	Negative	31	79.5
Abdominal pain radiated to the shoulder	Positive	5	12.8
	Negative	34	87.2
No miss period	Positive	6	15.4
	Negative	33	84.6

negative. Abdominal pain radiating to the shoulder was reported positively by 12.8 %, with 87.2 % negative. Lastly, 15.4 % had no missed period, and 84.6 % had a missed period.

Frequency and distribution of different management approaches in patients. Treatment-related results showed that medical treatment with methotrexate had a 25.6 % positive and 74.4 % negative outcome. For unilateral salpingectomy, the positive rate was 48.7 % and negative 51.3 %. For bilateral salpingectomy, the positive rate was 7.7 % and negative 92.3 %. For bilateral salpingo-oophorectomy, the positive rate was 5.1% and negative 94.9 %. For oophorectomy, the positive rate was 7.7 % and negative 92.3 %. The results also showed that hysterectomy was not performed in any of the cases, with a negative rate of 100 % as shown in Table 2.

Table 2. Distribution of various medical interventions and their frequency of occurrence

Management		Fre- quency	Perce- ntage
Medical treatment with methotrexate	Positive	10	25.6
	Negative	29	74.4
Unilateral salpingectomy	Positive	19	48.7
	Negative	20	51.3
Bilateral salpingectomy	Positive	3	7.7
	Negative	36	92.3
Salpingo-oophorectomy	Positive	2	5.1
	Negative	37	94.9
Oophorectomy	Positive	3	7.7
	Negative	36	92.3
Hysterectomy	Positive	0	0.0
	Negative	39	100.0

Frequency and distribution of risk factors in patients. The results showed that 69.2 % of patients had risk factors, with the following positive rates: pelvic inflammatory disease (PID) (35.9 %), abortion (20.5 %), previous ectopic pregnancy (17.9 %), intrauterine device (IUD) use (38.5 %), infertility (15.4 %), smoking (10.3 %), and oral contraceptive use (12.8 %). Conversely, 30.7 % had no risk factors, and the

Table 3. Prevalence of various risk factors among patients

Risk factors		Fre- quency	Perce- ntage
No risk factor	Positive	12	30.7
	Negative	27	69.2
PID	Positive	14	35.9
	Negative	25	64.1
Abortion	Positive	8	20.5
	Negative	31	79.5
Previous ectopic pregnancy	Positive	7	17.9
	Negative	32	82.1
IUD	Positive	15	38.5
	Negative	24	61.5
Infertility	Positive	6	15.4
	Negative	33	84.6
Smoking	Positive	4	10.3
	Negative	35	89.7
Oral contraception	Positive	5	12.8
	Negative	34	87.2

corresponding negative rates were: 64.1 % for PID, 79.5 % for abortion, 82.1 % for previous ectopic pregnancy, 61.5 % for IUD use, 84.6 % for infertility, 89.7 % for smoking, and 87.2 % for oral contraceptive use as shown in Table 3.

Distribution of ectopic pregnancy sites. Results regarding the location of EP showed that fallopian tube pregnancies were the most common, with a positive rate of 51.3 % and a negative rate of 48.7 %. For cornual EP, the positive rate was 5.1 % and the negative rate was 94.9 %. For heterotopic pregnancies, the positive rate was 7.7 % and the negative rate was 92.3 %. No abdominal pregnancies were recorded. For ovarian pregnancies, the positive rate was 12.8 % and the negative rate was 87.2 % as shown in Table 4.

Ultrasonographic and Doppler findings in ectopic pregnancy. Ultrasound and Doppler examinations showed that an ovarian mass was present in 41.0 % of cases, while it was

Table 4. Frequency and distribution of ectopic pregnancy locations in patients

Location		Fre- quency	Perce- ntage
Fallopian tube	Positive	20	51.3
	Negative	19	48.7
Cornual	Positive	2	5.1
	Negative	37	94.9
Heterotopic	Positive	3	7.7
	Negative	36	92.3
Abdominal	Positive	0	0.0
	Negative	39	100.0
Ovarian	Positive	5	12.8
	Negative	34	87.2

Table 5. Frequency and distribution of ultrasound and Doppler findings in ectopic pregnancy patients

Findings		Fre- quency	Perce- ntage
Adnexal mass	Positive	16	41.0
	Negative	23	59.0
Pelvic free fluid	Positive	20	51.3
	Negative	19	48.7
Pseudogestational sac	Positive	4	10.3
	Negative	35	89.7
Tubal ring sign	Positive	8	20.5
	Negative	31	79.5
Normal US & Doppler	Positive	4	10.3
	Negative	35	89.7

absent in 59.0 %. Free pelvic fluid was present in 51.3 % of patients, while it was absent in 48.7 %. A pseudocyst was present in 10.3 % of cases. The tubal loop sign was positive in 20.5 % of cases. Finally, ultrasound and Doppler examinations were normal in 10.3 % of patients as shown in Table 5.

Discussion

The current study aimed to assess the clinical presentation, risk factors, and management of EP in women attending healthcare facilities in Mosul. The results obtained provide valuable insights that merit discussion in relation to prior literature and the local healthcare context. In three specific cases, bilateral salpingectomy was performed due to intraoperative findings indicating irreversible damage to both fallopian tubes. The affected tube in each case was the site of the EP, while the contralateral tube showed signs of severe chronic damage from previous pelvic inflammatory disease or prior surgical intervention.

Given the high risk of recurrent EP and the non-functional nature of the remaining tube, bilateral salpingectomy was considered the safest and most appropriate approach to prevent further complications. This decision was aligned with best surgical practices in cases where fertility preservation is no longer viable. Among them, the most common clinical manifestations were pelvic pain and amenorrhea, which were present in 51.3 % of the patients, followed by vomiting (20.5 %), vaginal bleeding (15.4 %), and abdominal pain irradiating to the shoulder (12.8 %).

These results are in keeping with worldwide literature demonstrating that pelvic pain and missed periods are classical presentations of EP. For example, pelvic pain was found in approximately 97 % of women with ectopic pregnancy, while amenorrhea was found in 79 % [11]. The slightly lower percentages in our study could be a consequence of different tendencies related to healthcare-seeking behavior and delayed presentation present in post-conflict areas such as Mosul where healthcare access and awareness are likely to be poor [12, 13].

On the other hand, vaginal bleeding rate in our study was only 15.4 %, which is lower than in previous studies. e.g., a multicenter study found vaginal bleeding in as much as 70 % of cases [14]. Potential reasons for this discrepancy could be due to underreporting or the cultural stigma around discussing genital symptoms, which may result in incomplete history taking [15]. Moreover, this finding might have resulted due to insufficient patient education on early signs of abnormal pregnancy [16, 17].

The most common risk factor was the use of the intrauterine contraceptive device (IUCD) seen in 38.5 % of the patients. This is consistent with previous findings demonstrating that IUCD use, while being highly effective at preventing intrauterine pregnancies, poses an increase in relative risk of ectopic implantation in the event that contraceptive failure will occur [18].

PID was the second most prevalent risk factor (35.9 %) confirming studies conducted in similar socio-economic environments where untreated genital infections are common [19, 20]. The association between PID and tubal damage accounts for the increased risk of ectopic gestation

[21, 22]. In contrast, previous EP was detected in 17.9 % of our patients, which was lower than reports from Western countries that have shown rates as high as 20–30 % [23, 24]. This discrepancy could be attributed to differences in documentation practices or possible under detection of past episodes due to inadequate healthcare availability in the study area [25, 26].

Unilateral salpingectomy was the most common management strategy in our study (48.7 %), followed by medical treatment with methotrexate (25.6 %). Surgical management is preferred due to the often-late presentation of these cases, and management is usually medical in cases of early, unruptured EP [27, 28]. This finding aligns with results from studies done in low-resource settings, population with later diagnosis showed higher surgical intervention [29, 30]. Notably, no cases in our study required hysterectomy, which indicates that despite delays, many patients retained their uterine integrity. This contrasts with data from emergency surgical registries in high-risk populations where catastrophic rupture necessitates hysterectomy in rare but severe cases [30, 31]. The differences between our findings and the other studies could be attributed primarily to different healthcare infrastructure, patient education, socio-cultural factor and diagnostic facilities [32, 33].

Scarce availability of early pregnancy ultrasound in Mosul likely delayed diagnosis and tilted the treatment toward surgical over medical management [34, 35]. Additionally, cultural context must also be accounted for, as they may lead to the underreporting of more sensitive symptoms (like bleeding from the vagina) [36, 37]. Our analysis underscores an urgent need for public health interventions to improve early diagnosis through increased education for both patients and family physicians, and improved access to diagnostic imaging [38, 39]. Preventive and/or therapeutic interventions for modifiable risk factors (notably pelvic infections) will be some of the most effective strategies for reducing the ectopic pregnancy burden in Mosul.

Clinical implications in practice. This study highlights the importance of early recognition and accurate diagnosis of ectopic pregnancy, especially in resource-limited settings such as Mosul. The findings emphasize that pelvic pain and amenorrhea remain key clinical indicators that should prompt timely ultrasound evaluation. Awareness of prevalent local risk factors such as pelvic inflammatory disease and intrauterine contraceptive device usage can guide clinicians in risk stratification and patient counseling. The demonstrated success of both medical management with methotrexate and surgical interventions underscores the need for tailored treatment approaches based on individual patient presentation and available resources. Improving access to diagnostic imaging and enhancing patient education on early pregnancy symptoms are crucial steps to reduce morbidity and improve maternal outcomes. Overall, this study supports the development of region-specific protocols to optimize management strategies for ectopic pregnancy in clinical practice.

Future perspectives. Future research should focus on developing and validating region-specific diagnostic algorithms and risk assessment tools for ectopic pregnancy, tailored

to the unique epidemiological and socio-cultural context of Mosul and similar resource-limited settings. Expanding access to early ultrasound screening and integrating point-of-care diagnostic technologies could significantly improve early detection rates. Additionally, public health initiatives aimed at reducing pelvic inflammatory disease through education, screening, and timely treatment may decrease the incidence of EP. Longitudinal studies evaluating long-term reproductive outcomes following different management approaches would provide valuable insights for optimizing patient care. Collaboration between healthcare providers, policymakers, and community stakeholders is essential to implement effective preventive strategies and improve maternal health outcomes in the region.

Study strength points. This study offers valuable, up-to-date insights into the clinical presentation, risk factors, and management outcomes of ectopic pregnancy in Mosul, addressing a significant gap in local research. Its prospective design ensured systematic data collection and follow-up until definitive diagnosis and treatment were achieved. The use of standardized pelvic and transvaginal ultrasounds with color Doppler by experienced radiologists improved diagnostic accuracy. Additionally, the inclusion of both medical and surgical treatment approaches provides a comprehensive understanding of management efficacy in a resource-limited setting. The study also sheds light on socio-cultural and healthcare access factors affecting patient presentation and care, offering important implications for future public health interventions.

The limitations of the study. This study has several limitations. First, the relatively small sample size may limit the generalizability of the findings to the broader population. Second, being conducted at a single center in Mosul, the results might not fully represent ectopic pregnancy patterns in other regions with different socio-economic or healthcare conditions. Third, some clinical data relied on patient self-reporting, which could introduce recall bias, particularly regarding sensitive symptoms such as vaginal bleeding. Additionally, limited access to early ultrasound imaging may have affected the timing of diagnosis and influenced treatment decisions. Finally, the observational design restricts the ability to establish causal relationships between risk factors and outcomes.

Conclusions

Ectopic pregnancy primarily impacts fallopian tubes, often due to pelvic inflammatory disease and tubal damage, which hinder embryo transport. Inflammation and scarring disrupt ciliary function and motility, raising the risk of abnormal implantation. Early recognition of symptoms and awareness of risk factors, such as IUD use and past infections, are vital for prompt diagnosis and treatment to prevent complications and preserve fertility.

Ethical considerations

This study was conducted following the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Informed written consent was obtained from all participants prior to enrollment. The study protocol

was approved by the Research Ethical Committee of Ninevah University, College of Medicine. Approval number: NUCOM-7-2025, date: June 2, 2025.

Ethics approval and consent to participate. Ethical approval was received from the ethical and research committee of Ninevah Directorate Teaching Hospital. Informed consent was obtained from all caregivers of participated.

Consent for publication. Informed written consent was obtained from all the study participants.

Availability of data and material. The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgements. The authors would like to thank the environmental health units workers in Teaching Hospital of Ninevah Governorate. The authors most grateful to the surgical staff of the Department to protect and improve the environment in Ninevah Governorate.

References

1. Bollig KJ, Friedlander H, Schust DJ. Ectopic pregnancy and lifesaving care. *JAMA*. 2023;329(23):2086-2087. doi: 10.1001/jama.2023.7292.
2. Konar H, Konar L, Konar C, Halder A, Saha A, Khamaru J. Uncommon ectopic pregnancies — challenges in the management. *J Obstet Gynaecol India*. 2022;72(Suppl 1):224-234. doi: 10.1007/s13224-021-01605-8.
3. Fink DA, Kilday D, Cao Z, Larson K, Smith A, et al. Trends in maternal mortality and severe maternal morbidity during delivery-related hospitalizations in the United States, 2008 to 2021. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2317641. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.17641.
4. Saied NH, Ahmmad MM, Ali NK. Prevalence of menopausal symptoms and its relationship with socio-demographic factors among women above 45 years in Mosul, Iraq. *Rev Latinoam Hypertens*. 2021;16(1):1-11. doi: 10.5281/zenodo.5095349.
5. Abebe S, Gebru G, Amenu D, Mekonnen Z, Dube L. Risk factors associated with congenital anomalies among newborns in southwestern Ethiopia: a case-control study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245915. doi: 10.1371/journal.pone.0245915.
6. Haddad MF, Al Taie AA, Abdullah BA. Relation between Epstein-Barr virus (EBV) with some biochemical variables in high-risk aborted women in Mosul city, Iraq. *J Appl Nat Sci*. 2023;15(4):1332-1338. doi: 10.31018/jans.v15i4.4943.
7. Karera A, Davidson F, Engel-Hills P. Operational challenges and collaborative solutions in radiology image interpretation: perspectives from imaging departments in a low-resource setting. *J Med Radiat Sci*. 2024;71(4):564-572. doi: 10.1002/jmrs.815.
8. Mohamed MH, Awaga HA, Sabry FA. Review regarding the effect of educational programs on maternity nurses' knowledge concerning high-risk pregnancy and maternal near-miss cases. *Sohag J Nurs Sci*. 2025;4(6):11-20. doi: 10.21608/sjns.2024.338754.1054.
9. Grigoriu C, Bohiltea RE, Mihai BM, Zugravu CA, Furtunescu F, et al. Success rate of methotrexate in the conservative treatment of tubal ectopic pregnancies. *Exp Ther Med*. 2022;23(2):150. doi: 10.3892/etm.2021.11073.
10. Ndour SB, Gueye M, Diouf AA, Diallo M. Medical management of ectopic pregnancy in a low resource setting: the role of methotrexate. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2021;10(3):879-885. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20210703.

11. Hassan YY, Ibrahim PK, Lafi SY. Assessment of nurses' knowledge regarding preoperative preparation at Rania Teaching Hospital. *Mosul J Nurs.* 2023;11(1):166-173. doi: 10.33899/mjn.2023.176971.
12. Shemies RS, El-Gilany AH, Sayed-Ahmed N, Megahed AF, El-Behnasawy HM, et al. Amenorrhea, premenstrual tension syndrome, and dysmenorrhea among women of reproductive age on hemodialysis: a national study in Egypt. *Semin Dial.* 2022;35(4):348-357. doi: 10.1111/sdi.13059.
13. Yeboah I, Agyekum MW, Okyere J, Mensah RO, Essiaw MN, et al. Use of any contraceptive method among women in rural communities in the eastern region of Ghana: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1925. doi: 10.1186/s12889-023-16795-1.
14. Matar M, Yared G, Massaad C, Ghazal K. Vaginal bleeding during pregnancy: a retrospective cohort study assessing maternal and perinatal outcomes. *J Int Med Res.* 2025;53(2):3000605251315349. doi: 10.1177/03000605251315349.
15. Karimi A, Sayehmiri K, Vaismoradi M, Dianatinasab M, Daliri S. Vaginal bleeding in pregnancy and adverse clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2024;44(1):2288224. doi: 10.1080/01443615.2023.2288224.
16. Huang CR, Xue B, Gao Y, Yue SW, Redding SR, et al. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(7):1663-1676. doi: 10.1111/jog.15654.
17. Salomon C, de Moreuil C, Hannigsberg J, Trémouilhac C, Drugmanne G, et al. Haematological parameters associated with postpartum haemorrhage after vaginal delivery: results from a French cohort study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(9):102168. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102168.
18. Tabatabaei F, Hosseini STN, Hakimi P, Vejdani R, Khademi B. Risk factors of uterine perforation when using contraceptive intrauterine devices. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):538. doi: 10.1186/s12905-024-03298-3.
19. Kassa BG, Ayele AD, Belay HG, Tefera AG, Tiruneh GA, et al. Postpartum intrauterine contraceptive device use and its associated factors in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health.* 2021;18(1):225. doi: 10.1186/s12978-021-01273-x.
20. Balayla J, Gil Y, Lasry A, Mitric C. Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(6):848-853. doi: 10.1080/01443615.2020.1789960.
21. Xue Y, Zhang F, Zhang H, Zhang S. Time to pregnancy in women with previous ectopic pregnancy undergoing in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):8820. doi: 10.1038/s41598-022-13027-1.
22. Xue Y, Tong X, Zhang H, Zhang S. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization treatment in women with previous recurrent ectopic pregnancy. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272949. doi: 10.1371/journal.pone.0272949.
23. Tarafdari A, Bandarian M, Hantoushzadeh S, Hadizadeh A, Shahsavari S, Alsadat Razavi M. Assessing the risk factors and management outcomes of ectopic pregnancy: a retrospective case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2023;21(5):403-414. doi: 10.18502/ijrm.v21i5.13475.
24. Ozcan MCH, Wilson JR, Frishman GN. A systematic review and meta-analysis of surgical treatment of ectopic pregnancy with salpingectomy versus salpingostomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):656-667. doi: 10.1016/j.jmig.2020.10.014.
25. Kobayashi M, Kitahara Y, Hasegawa Y, Tsukui Y, Hirai-shi H, Iwase A. Effect of salpingectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(7):1513-1522. doi: 10.1111/jog.15316.
26. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, de Jong MA, Maas AHM, et al. Association of salpingectomy with delayed oophorectomy versus salpingo-oophorectomy with quality of life in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(8):1203-1212. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1590.
27. Kallianidis AF, Rijntjes D, Brobbel C, Dekkers OM, Bloemenkamp KWM, van den Akker T. Incidence, indications, risk factors, and outcomes of emergency peripartum hysterectomy worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2023;141(1):35-48. doi: 10.1097/AOG.0000000000005022.
28. Gatta LA, Lee PS, Gilner JB, Weber JM, Adkins L, et al. Placental uterine artery embolization followed by delayed hysterectomy for placenta percreta: a case series. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;37:100833. doi: 10.1016/j.gore.2021.100833.
29. Ibrahim J, Mumtaz Z. Ultrasound imaging and the culture of pregnancy management in low and middle-income countries: a systematic review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;165(1):76-93. doi: 10.1002/ijgo.15097.
30. Snaifer E, Hassan H, Daher L, Sabbagh A, Farah M, et al. Obstetric ultrasound screening in a rural area of Lebanon one small step with a promising major impact. *J Ultrasound Med.* 2021;40(3):483-489. doi: 10.1002/jum.15423.
31. He D, Wang T, Ren W. Global burden of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy from 1990 to 2019. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1894. doi: 10.1186/s12889-023-16663-y.
32. Staniczek J, Manasar-Dyrbus M, Stojko R, Jendyk C, Sadłocha M, et al. Adolescent pregnancy: a comparative insight into the prevalence and risks of obstetric complications in a Polish cohort. *J Clin Med.* 2024;13(19):5785. doi: 10.3390/jcm13195785.
33. Haile ZW, Gurmu AG. Knowledge, attitude, barriers, and associated factors of obstetric ultrasound among pregnant women in public hospitals, Ethiopia, 2022: a cross-sectional study. *J Ultrasound.* 2024;27(1):31-40. doi: 10.1007/s40477-023-00783-7.
34. Ali EM, Ahmed AB, Ahmed MB, et al. Utilization, satisfaction, and barriers to antenatal care among pregnant women in Gadarif State during the Sudan war: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25:428. doi: 10.1186/s12884-025-07556-6.
35. Jenkins H, Jessiman WC, Hubbard G, O'Malley C. Exploring women's experiences, views and understanding of vaginal examinations during intrapartum care: a meta-ethnographic synthesis. *Midwifery.* 2023;124:103746. doi: 10.1016/j.midw.2023.103746.
36. Nelson A. Vaginal examinations during childbirth: consent, coercion and COVID-19. *Fem Leg Stud.* 2021;29(1):119-131. doi: 10.1007/s10691-021-09453-7.
37. Phelan A, Broughan J, McCombe G, Collins C, Fawsitt R, et al. Impact of enhancing GP access to diagnostic imaging: a scoping review. *PLoS One.* 2023;18(3):e0281461. doi: 10.1371/journal.pone.0281461.
38. Huang J, Xiang Y, Gan S, Wu L, Yan J, et al. Application of artificial intelligence in medical imaging for tumor diagnosis and treatment: a comprehensive approach. *Discov Oncol.* 2025;16(1):1625. doi: 10.1007/s12672-025-03307-3.
39. AbdulRaheem Y. Unveiling the significance and challenges of integrating prevention levels in healthcare practice. *J Prim Care Community Health.* 2023;14:21501319231186500. doi: 10.1177/21501319231186500.

Received 17.06.2025

Revised 29.08.2025

Accepted 08.09.2025

Information about authors

Hiba Ahmed Suhail, M.B.Ch.B Iraqi Board of Gynecology and Obstetrics, Department of Gynecology and Obstetrics, College of Medicine, University of Mosul, Iraq; e-mail: hiba.suhail@uomosul.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0003-1866-1248>

Abeer Wali Ahmed, M.B.Ch.B.F.C.A.B.H.S, Department of Surgery, Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq; e-mail: abeer.ahmed@uoninevah.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-9387-6807>

Suha Mudhafar Abdullah, MD, Senior Obstetrician Gynecology, Al-Batool Teaching Hospital; Iraq; e-mail: abdullahsuha@gmail.com

Zeena Salih Mohammed, MD, Consultant Obstetric and Gynecologist, Al-Batool Teaching Hospital, Iraq; e-mail: Zeenasalihgyne@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-0328-540X>

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 funds were received to fulfil this work.

Author's contributions. Hiba Ahmed Suhail, Abeer Wali Ahmed — contributed in conceived, designed the analysis, and collected the data, wrote the paper; Suha Mudhafar Abdullah, Zeena Salih Mohammed — contributed in data or analysis tools, performed the analysis.

Hiba Ahmed Suhail¹, Abeer Wali Ahmed², Suha Mudhafar Abdullah³, Zeena Salih Mohammed³

¹ Mosul Medical College, University of Mosul, Iraq

² Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq

³ Al-Batool Teaching Hospital, Mosul, Iraq

Виявлення позаматкової вагітності в Мосулі (Ірак): значущі дані щодо симптомів, профілів ризику, результатів візуалізації та лікування

Резюме. Актуальність. Позаматкова вагітність (ПВ) є одним із провідних невідкладних акушерських станів, що загрожують життю, та зазвичай характеризується імплантацією заплідненої яйцеклітини поза порожниною матки, найчастіше — у фаллопієвих трубах. Хоча глобальні дослідження зосереджені на розумінні клінічних проявів, факторів ризику та стратегій лікування ПВ, локальні дослідження є важливими для опису регіональних відмінностей, які можуть впливати на результати лікування пацієнток. ПВ залишається значною причиною материнської захворюваності й смертності, особливо в умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я. **Мета:** оцінити клінічні характеристики, фактори ризику, результати ультразвукового дослідження та лікування позаматкової вагітності у жінок, які зверталися до амбулаторної клініки та лікарні Аль-Батул у Мосулі. **Матеріали та методи.** Це проспективне обсерваційне дослідження проводилося в лікарні Аль-Батул з лютого 2024 року по березень 2025 року. У ньому брали участь амбулаторні пацієнтки в гемодинамічно стабільному стані віком 17–38 років із підозрою на ПВ. Діагностичні обстеження включали стандартизоване тазове й трансагінальне ультразвукове дослідження з використанням обладнання DC-70 та кольоровою доплерографією. При невизначеному діагнозі подальші клінічні обстеження й ультразвукові дослідження проводи-

лися кожні три дні до встановлення остаточного діагнозу, що забезпечувало точне і комплексне лікування. **Результати.** Серед обстежених пацієнток біль у ділянці таза відзначалася в 51,3 %, аменорея — у 48,7 % та вагінальні кровотечі — у 15,4 %. Лікування метотрексатом було ефективним в 25,6 % випадків, тоді як одностороння сальпінгектомія сприяла успіху в 48,7 % жінок. Фактори ризику, головним чином запальні захворювання органів малого таза (35,9 %) та використання внутрішньоматкової спіралі (38,5 %), мали 69,2 % пацієнток. Трумна вагітність була найпоширенішою — 51,3 %. Гістеректомія не проводилася в жодному випадку. За наявності інших симптомів та при використанні інших методів лікування частота позитивних результатів були нижчою. **Висновки.** Позаматкова вагітність залишається критичною проблемою через різноманітні симптоми й фактори ризику. У більшості випадків вона виникає у фаллопієвих трубах, ймовірно, через порушення їх рухливості або запалення, що підкреслює необхідність ранньої діагностики та цілеспрямованих втручань для запобігання ускладненням.

Ключові слова: позаматкова вагітність; фаллопієві труби; запальні захворювання органів малого таза; ультразвукова візуалізація; бета-хоріонічний гонадотропін людини; лікування

Селюкова Н.Ю.^{1,2}, Лурін І.А.^{3,4}, Смеляков К.С.⁵, Чуприна А.С.⁵, Тижненко Т.В.¹, Місюра К.В.¹

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

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

³ Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

⁴ ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, м. Київ, Україна

⁵ Харківський національний університет радіоелектроніки, м. Харків, Україна

Безперервний моніторинг глюкози за допомогою переносних пристроїв: технологічні досягнення та світові тенденції

Резюме. Цукровий діабет — довготривале захворювання, що проявляється підвищеним вмістом глюкози в крові, з потенційним ураженням органів і систем. Моніторинг рівня глюкози, безперервний або періодичний, є вкрай важливим не лише для людей з цукровим діабетом, а й для загальної популяції. Хоча останні десять років принесли значний прогрес у технологіях відстеження рівня глюкози завдяки плідній роботі дослідників та виробників, сфера біосенсорів глюкози досі стикається з серйозними викликами. Для підготовки цієї роботи проводився ретельний пошук літератури у наукових базах даних Scopus, Science Direct (від Elsevier) та PubMed, включно з Medline. Для пошуку використовувались ключові слова «моніторинг глюкози», «безперервний моніторинг глюкози», «переносні пристрої», «біосенсиори глюкози», «діабет», «штучний інтелект у діабеті» та «персоналізована медицина». У цій статті автори детально розглядають новітні розробки в моніторингу рівня глюкози, включаючи інвазивні, мінімально інвазивні та неінвазивні підходи. Проаналізована інтеграція електронних компонентів, бездротових комунікаційних технологій та систем збору енергії, а також проведена оцінка обмеження поточних рішень. Додатково висвітлюється потенціал поєднання медичних даних, отриманих при використанні безперервних глюкометрів, з методами штучного інтелекту для розробки точних протоколів лікування цукрового діабету. Такий підхід забезпечує високу точність результатів із короткостроковим прогнозуванням на основі часових рядів показників глюкози. Автори підкреслюють нагальну потребу в подальшому вдосконаленні технологій моніторингу рівня глюкози, що має вирішальне значення для оптимізації терапії цукрового діабету та задоволення важливих клінічних запитів щодо передових моніторингових рішень з практичним застосуванням.

Ключові слова: цукровий діабет; моніторинг глікемії; глюкометри; переносні пристрої; біосенсиори глюкози

Вступ

За оцінками Міжнародної федерації діабету (IDF), 537 мільйонів людей у всьому світі живуть з цукровим діабетом (ЦД) [1]. Прогнозується, що до 2045 року ця цифра зросте до 700 мільйонів [2]. Через свою значну поширеність, численні ускладнення та відсутність легких шляхів лікування діабет створює серйозні загрози для глобального здоров'я [3]. За останні два десятиліття

це захворювання стрімко увійшло до десятки головних причин смертності, демонструючи вражаюче збільшення на 70 % з 2000 року.

Традиційно ускладнення ЦД поділяють на мікросудинні (ретинопатія, нефропатія та нейропатія) та макросудинні (включаючи ішемічну хворобу серця, цереброваскулярні захворювання та патології периферичних судин), які є ключовими причинами смертності

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

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

Для кореспонденції: Селюкова Наталія Юріївна, доктор біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник, відділ координації та внутрішнього контролю науково-методичної роботи, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: selyk3@gmail.com; тел.: +380 (97) 169-89-41; старший дослідник, доцент, кафедра фізичної реабілітації та здоров'я, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002, Україна
For correspondence: Nataliia Yu. Seliukova, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Department of Coordination and Internal Control of Scientific and Methodological Work, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Alchevskiyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: selyk3@gmail.com; phone: +380 (97) 169-89-41; Senior Researcher, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy, Hryhoriya Skovorody st., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine

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

та інвалідності [4, 5]. Крім того, численні масштабні дослідження підтверджують, що діабет асоціюється з підвищеним ризиком розвитку онкологічних захворювань та вищою ймовірністю летальних наслідків від них [1]. У зв'язку з цим було ініційовано значну кількість досліджень, що вивчають ЦД з різноманітних наукових перспектив [6].

Важливо також зазначити, що діабет під час вагітності несе значні ризики для обох: матері (зокрема, підвищуючи ймовірність прееклампсії та передчасних пологів) і дитини (що може призвести до проблем у новонароджених) [7]. Досягнення нормоглікемії в період вагітності є критично важливим для мінімізації цих ризиків, оскільки неналежний глікемічний контроль значно підвищує можливість несприятливих результатів.

Традиційний підхід до моніторингу ЦД полягав у самоконтролі рівня глюкози у крові (СМГК), що передбачає періодичні вимірювання за допомогою ферментно-електродних смужок. Попри свою поширеність, цей метод має суттєві недоліки. Він інвазивний та незручний, оскільки потребує проколу кінчиків пальців для отримання зразка крові. Це призводить до зниження задоволеності пацієнтів та перешкоджає проведенню частих вимірювань, що є критично важливим для ефективного контролю. Крім того, часті забори крові можуть уповільнити відновлення пацієнтів після травм. Історично для документування показників глюкози, дозування інсуліну, інформації про харчування та фізичну активність у рамках СМГК використовувалися паперові щоденники [8].

З 1980-х до 2000-х років панувала ера СМГК. Проте за останні два десятиліття безперервний моніторинг глюкози (БМГ) радикально змінив підхід до лікування ЦД, запропонувавши революційне рішення для точного відстеження показників [8].

БМГ дає змогу постійно контролювати метаболічні параметри, забезпечуючи своєчасне виявлення симптомів і можливість профілактичних втручань. За роки досліджень вчені встановили, що концентрація глюкози у низці біологічних рідин (таких як піт, сеча, інтерстиціальна рідина (ІР), слюзи, дихання та слина) лінійно корелює з рівнем глюкози у крові. Ця важлива кореляція відкриває шлях для розробки простіших, безпечніших, зручніших та менш інвазивних пристроїв БМГ. Зазначені біологічні рідини є перспективними аналітами для неінвазивного моніторингу глюкози [9].

Інтеграція неінвазивних пристроїв моніторингу з протоколами, що орієнтовані на пацієнта, значно підвищить ефективність таких систем, сприяючи їхньому широкому впровадженню як у медичній, так і в комерційній сфері [10].

Метою цієї статті є узагальнення та аналіз сучасних технологічних досягнень у сфері безперервного моніторингу рівня глюкози за допомогою переносних пристроїв, а також виявлення основних світових тенденцій у розвитку цих технологій. Особлива увага приділяється ефективності, точності, зручності використання та потенційному впливу на якість життя пацієнтів із цукровим діабетом.

Матеріали та методи

У рамках цієї оглядової статті було здійснено систематичний аналіз наукових публікацій, що стосуються технологій безперервного моніторингу глюкози за допомогою переносних пристроїв. Основними джерелами інформації стали наукові статті, огляди, клінічні рекомендації та патентні документи, опубліковані протягом останніх 10 років у міжнародних базах даних, таких як Scopus, Science Direct (від Elsevier) та PubMed, включно з Medline. Для пошуку використовувались ключові слова «моніторинг глюкози», «безперервний моніторинг глюкози», «переносні пристрої», «біосенсиори глюкози», «діабет», «штучний інтелект у діабеті» та «персоналізована медицина» тощо.

Методологія включала якісний аналіз літератури з метою виявлення основних типів переносних пристроїв, принципів їхньої роботи, технологічних інновацій, клінічної ефективності та викликів у сфері впровадження. Також враховано огляди ринку та прогнози розвитку технологій моніторингу глюкози у світі.

Результати

Біосенсиори — це аналітичні пристрої, що поєднують біологічні компоненти з фізико-хімічними сенсорами для виявлення специфічних біологічних аналітів. Переносні біосенсиори дозволяють вимірювати та діагностувати захворювання, а також безперервно спостерігати за пацієнтами, надаючи дані про біомаркери з різних біологічних рідин (електроліти, метаболіти, рН, вітаміни, гормони, імунодетектори) [11]. Натхненні концепцією «органів на чипі», ці сенсори моніторять біомолекули в режимі реального часу, регулюючи мікросередовище та тканинно-специфічні функції [12].

Переваги переносних біоаналітичних інновацій полягають у їхньому потенціалі замінити громіздкий та дорогий лабораторний аналіз біологічних зразків. Вони дозволяють неінвазивну або мінімально інвазивну оцінку молекулярних біомаркерів у легкодоступних біологічних рідинах, таких як сеча, видих, слюзи, піт, слина та ІР, на відміну від традиційного використання крові. Переносні платформи є економічно ефективними, компактними, адаптивними, гнучкими, забезпечують безперервне відстеження з миттєвою реакцією, потребують менших обсягів зразків і мають вищу чутливість порівняно з традиційними методами. Біосенсиори відіграють вирішальну роль у ранньому виявленні біомолекул, пов'язаних із захворюваннями [13].

У сфері гнучких електронних пристроїв досягнуто значного прогресу як у технологіях виготовлення, так і у використанні мікро- та наноструктурованих активних елементів [14]. Ці прориви демонструють значний потенціал у таких галузях, як біологічний моніторинг, інтелектуальна автоматизація, розумні дисплеї та поглинання енергії.

Усі біосенсиори можна розділити на п'ять основних категорій. Ферментативні біосенсиори (наприклад, для глюкози, етанолу, холестерину) використовують ферменти, такі як глюкозооксидаза або глюкозодегідрогеназа, для каталізації реакцій. Це генерує виявлені сигнали, пропорційні концентрації аналіту, забезпечуючи високу

специфічність і чутливість. Тканинні біосенсори застосовують живі тканини для виявлення певних біомолекул або токсинів. Неферментативні біосенсори функціонують без специфічних ферментів, використовуючи наноматеріали (металеві наночастинки, вуглецеві матеріали або провідні полімери) для полегшення окиснення глюкози [15]. Вони пропонують переваги у стабільності, зменшенні перешкод та тривалому терміні служби.

Імуносенсори виявляють взаємодію антитіл та антигенів, що робить їх корисними для ідентифікації біомолекул, пов'язаних із захворюваннями або патогенами. Іонні рідини все частіше використовуються в імуносенсорах завдяки їхній низькій летучості та стабільності, підвищуючи їхню чутливість [16]. ДНК-біосенсори призначені для виявлення специфічних послідовностей ДНК, що є цінним для генетичного тестування та діагностики захворювань.

Біосенсори використовують різноманітні технології, включаючи ферментативні, неферментативні та нанотехнологічні підходи, для вимірювання рівня глюкози в біологічних рідинах. Ця багатофункціональність відкриває можливості для розширення сфери застосування переносних пристроїв за межі моніторингу глюкози, потенційно дозволяючи здійснювати комплексний моніторинг здоров'я в режимі реального часу.

Процес біосенсорики починається з вибору специфічного елемента розпізнавання, адаптованого до цільової біомолекули (наприклад, ферментів, антитіл або аптамерів). У моніторингу глюкози зазвичай використовують глюкозооксидазу або глюкозодегідрогеназу.

Імобілізація — це критичний крок, на якому вибраний елемент розпізнавання міцно закріплюється на поверхні перетворювача [17]. Це необхідно для збереження біологічної активності, специфічності та ефективної взаємодії з аналітом. Імобілізація потребує використання сенсорного матеріалу з високими електричними характеристиками, що забезпечує довговічність, біосумісність і значну площу контакту [18]. Для стабілізації ферментів застосовують різні підходи, включаючи фізичну адсорбцію, ковалентне зв'язування, захоплення в матриці або осадження на наноструктурах. Дослідження електрохімічних пристроїв та біосенсорів протягом останніх десятиліть привели до розробки ефективних методів імобілізації, наприклад, використання нанокомпозиту (альтернативи стирол-малеїнового ангідриду), зв'язаного з 3-амінобензойною кислотою (PSMA-g-3ABA), та багатостінних вуглецевих нанотрубок для імобілізації гемоглобіну [19]. Біосумісні матеріали дозволяють імобілізованим біомолекулам, таким як гемоглобін, зберігати свою біоактивність і природну конформацію [20].

Класифікація та підходи до моніторингу глюкози. Існує декілька способів класифікації глюкозних сенсорів, найпоширеніший з яких базується на ступені інвазивності: інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні. Також розрізняють вимірювання за принципом *in vivo* (пристрій наноситься безпосередньо на живу людину для зняття показників) та *in vitro* (збір тканинної рідини для оцінки рівня глюкози, щоб отримати приблизне значення глюкози у крові).

Традиційний метод збору зразків крові для прямого доступу до електрохімічного датчика — укол пальця — є болісним та несе ризик інфекцій [21]. Цього можна уникнути завдяки кореляції між концентрацією глюкози в крові та її вмістом в інших біологічних рідинах, як-от глюкоза-флюїд [22], сеча [23], слюзи [24], слина [25] та піт [26].

Крім того, численні дослідження показали, що сама кров має властивості, які корелюють з концентрацією глюкози. До них належать такі: показник заломлення, коефіцієнт розсіювання світла, біоімпеданс, діелектрична проникність, тангенс кута втрат і провідність, що уможливило неінвазивні вимірювання рівня глюкози [27]. Моніторинг також може ґрунтуватися на властивостях самої глюкози, таких як раманівський зсув, коефіцієнт поглинання, питоме оптичне обертання та зміни діелектричної проникності, оскільки її концентрація суттєво впливає на діелектричні властивості зразка [28].

Інтерстиціальна рідина у моніторингу глюкози. Моніторинг глюкози на основі ІР є найбільш розвинутою технологією БМГ. Концентрація глюкози в ІР тісно корелює з її рівнем у крові, оскільки ІР обмінюється поживними речовинами з капілярами шляхом дифузії [29]. Підшкірна екстракція ІР — ключовий процес для таких систем. Досягти менш інвазивного вилучення епідермальної ІР дозволяють такі підходи, як мікроголки (МГ) [30] та зворотний іонофорез (ЗІ) [31].

Спочатку МГ використовувалися для безболісного введення ліків та вакцин. Тепер їх застосовують для екстракції ІР, оскільки вона є багатим джерелом біомаркерів [32]. МГ мають діаметр 200–350 мкм (у 2–3 рази товщі за людську волосину) і висоту до 1 мм [33]. Вони проникають крізь зовнішній шар шкіри (роговий шар), не викликаючи подразнення, створюючи крихітні пори для транспорту речовин. МГ також використовуються у біосенсорах для діагностики глюкози та інших біоаналітів. Залежно від глибини проникнення вони можуть збирати як ІР, так і кров, а також слугувати електродами на поверхні шкіри. Масиви МГ імплантуються у шкіру як робочий протиелектрод або електрод порівняння для доступу до ІР. Пристрої на основі МГ можуть бути інтегровані у формі пластиру або браслета.

Завдяки прогресу в гнучких напівпровідниках та матеріалознавстві метод ЗІ значно вдосконалився. Подача слабого електричного струму на поверхню шкіри дозволяє ЗІ збирати ІР, у якій глюкозу потім виявляє ферментний електрохімічний датчик. Під дією струму іони Na^+ та Cl^- рухаються до зовнішнього шару шкіри [34], створюючи електроосмотичний потік ІР, переважно через волосяні фолікули.

Незважаючи на ефективність ЗІ, фізіологічні відмінності у товщині шкіри та розподілі фолікулів між людьми та ділянками тіла можуть впливати на консистенцію зібраної ІР. Обмежений розмір та кількість фолікулів також можуть обмежувати потік збору глюкози. Проблеми з пристроями БМГ на основі ЗІ включають можливе подразнення шкіри при тривалому використанні, перешкоди від небажаних потоків глюкози (наприклад, піт під час активності) та нерівномірну ефективність екстракції ІР. ЗІ вперше був використаний у портатив-

них пристроях у 2012 році [35]. Серед розробок: сенсор глюкози у вигляді татуювання [36], система із замкнутим циклом для моніторингу глюкози та ін'єкції інсуліну [37], трансдермальний пристрій для екстракції ІР, що усуває вплив пасивного потовиділення [38].

Моніторинг глюкози за допомогою поту. Піт є зручним та перспективним біологічним аналітом для неінвазивного безперервного моніторингу глюкози завдяки його доступності та вмісту важливих біомаркерів. Сучасні розробки включають гнучкі натільні датчики, що витримують рухи шкіри. Прикладом є система з еластичною батареєю та електрохромною панеллю [39]. Ці автономні пристрої, часто виготовлені методом трафаретного друку, інтегрують ферментативні або потенціостатичні електрохімічні біосенсиори. Вони здатні миттєво виявляти глюкозу та інші метаболіти й електроліти в поті.

Оптична когерентна томографія (ОКТ) для моніторингу глюкози. ОКТ — це технологія візуалізації, що використовує світлові хвилі для створення поперечних зрізів тканин з високою роздільною здатністю, фіксуючи зміни показника заломлення. Завдяки високому співвідношенню сигнал/шум та роздільній здатності ОКТ досліджується як метод неінвазивного БМГ [40].

Основний принцип ОКТ для БМГ полягає у тому, що глюкоза специфічно поглинає світло, змінюючи показник заломлення навколишньої тканини. Вимірюючи ці зміни, можна оцінити концентрацію глюкози [41]. Це досягається шляхом порівняння відбитих світлових хвиль від тканини з опорним променем, що створює інтерференційну картину, яку потім аналізують.

ОКТ є повністю неінвазивною, що є значною перевагою порівняно з іншими технологіями моніторингу глюкози, оскільки вона не передбачає проколів шкіри, підвищуючи комфорт пацієнта. Однак метод перебуває на ранніх стадіях розробки і потребує підвищеної точності. Його надійність може знижуватися через артефакти руху, вплив температури та зміни властивостей тканин [42]. Необхідні подальші дослідження для оптимізації технології та підтвердження її точності й надійності для широкого клінічного застосування.

Моніторинг глюкози за допомогою біоімпедансу. Біоімпеданс вимірює опір біологічних тканин електричному струму. Цей показник залежить від ізолюючих, діелектричних та провідних властивостей біологічного середовища. Дослідження показали, що зміни рівня глюкози в крові негативно корелюють зі змінами біоімпедансу [43]. Метод біоімпедансу виявився стабільним і точним для оцінки рівня глюкози в крові, особливо на частотах нижче 40 кГц [44]. Пристрої БМГ на основі біоімпедансу шкіри зазвичай складаються з датчиків, вимірювальних схем та аналітичних алгоритмів. Порівняно з іншими неінвазивними методами цей підхід є простішим та економічно вигіднішим для тривалого моніторингу.

Проте існують виклики: на показники біоімпедансу шкіри можуть впливати повсякденні фізіологічні процеси та зовнішнє середовище. При розробці електродів та алгоритмів необхідно враховувати товщину та рівень вологості тканини. Важливо пам'ятати, що зміни діелектричних характеристик шкіри можуть бути зумовлені різними факторами, а не лише коливаннями рівня глюкози.

Аналоговий інтерфейс (АІ) у моніторингу глюкози. Більшість глюкозних сенсорів є амперометричними, вони генерують невеликий електричний струм (у мікроамперах), пропорційний зміні концентрації глюкози. Цей аналоговий сигнал потребує АІ для його перетворення на вольтамперометричний сигнал, який потім посилюється, фільтрується та оцифровується.

Далі розглянемо вимоги до АІ та приклади. Оптимізований АІ для БМГ має забезпечувати широку смугу пропускання та динамічний діапазон, споживати мінімум енергії, підтримувати як високо-, так і низькоімпедансні електроди, забезпечувати високу точність вимірювань.

Традиційну та громіздку електроніку можна замінити рішеннями з одним потенціостатом. Потенціостат — це електрохімічний прилад, який контролює та підтримує різницю потенціалів між двома електродами в електрохімічній комірі, водночас вимірюючи струм, що протікає через систему. Хоча більшість потенціостатів є окремими комплектами для певних типів датчиків (наприклад, AD5940 для електрохімічних сенсорів), сучасні системи БМГ потребують потенціостатів, здатних виконувати кілька функцій та працювати з різними типами сенсорів (оптичними, електрохімічними). Компактні потенціостати, такі як адаптований LMP91000, пропонують низьке енергоспоживання та високу чутливість [45].

Мікроконтролер, який можна вважати мозком більшості систем БМГ, забезпечує їх функціональність і можливість підключення [46]. Завдяки компактному розміру, низькій вартості, простоті програмування та сумісності з біосенсорами мікроконтролери широко використовуються в БМГ. Вони мінімізують кількість необхідних електричних компонентів, виконуючи різноманітні операції на єдиному чіпі. Деякі мікроконтролери спеціально розроблені для обробки складних бездротових протоколів, дозволяючи передавати дані моніторингу з високою частотою. Їхня адаптивність дозволяє інженерам налаштовувати мікроконтролери під конкретні вимоги проекту.

Мікроконтролер керує більшістю операцій пристрою, зокрема збором і передачею даних, що робить його значним споживачем енергії. Використання енергозберігаючих мікроконтролерів, здатних працювати в режимі сну, суттєво знижує витрати заряду батареї. Дані від АІ передаються до мікроконтролера, який потребує лише двох проводів, через послідовні канали зв'язку, такі як UART (Universal Asynchronous Receiver/Transmitter), SPI (Serial Peripheral Interface) та I2C (Inter-Integrated Circuit).

Джерела живлення для пристроїв БМГ. Для безперервної роботи пристроїв БМГ необхідне надійне живлення. На сьогодні батареї є основним джерелом енергії завдяки можливості інкапсуляції в біосумісні матеріали, що підвищує безпеку [47]. Однак вони мають обмежений термін служби, знижену ефективність, а також становлять ризики для здоров'я та довкілля.

Збір енергії з тіла пацієнта та навколишнього середовища є перспективною альтернативою, спрямованою на підвищення задоволеності пацієнтів та усунення недоліків батареї. Хоча активно досліджуються

форми енергії, орієнтовані на людину та атмосферні джерела, комерційні автономні пристрої БМГ ще не доступні. Зібрана енергія часто нестабільна, що вимагає інтегрованих систем накопичення. Повністю автономне живлення пристроїв БМГ за рахунок збору енергії залишається амбітною метою.

Джерелами енергії можуть бути рух та теплове випромінювання людини. Різниця температур між тілом і навколишнім середовищем може бути використана термоелектричними генераторами [48], а фотоелектричні елементи можуть захоплювати випромінюване тілом променисте тепло. Вібрації від рухів (ходьба, біг, серцебиття) можуть бути перетворені на електричну енергію за допомогою електростатичних, трибоелектричних, електромагнітних та п'єзоелектричних методів [49]. Екологічні джерела, такі як сонячне світло, радіочастотні хвилі та інфрачервоне випромінювання, також показують великий потенціал, хоча вони залежать від доступності та потребують накопичення енергії [50]. Для підвищення надійності можуть застосовуватися гібридні системи збору енергії, що поєднують джерела від тіла та навколишнього середовища.

Для зберігання енергії використовуються акумуляторні батареї, суперконденсатори та конденсатори, кожен з яких має свої переваги та обмеження. Оптимізація вимог до енергії є ключовою для ефективної бездротової передачі енергії. Нові тенденції включають гібридний/подвійний збір енергії (наприклад, поєднання сонячних елементів та використання батареї) для подовження терміну служби пристроїв та зменшення впливу на довкілля.

Прикладами автономних рішень є наручний годинник, який був запропонований J. Zhao та співавт. [51]. Це повністю інтегрований, автономний розумний годинник для моніторингу глюкози в поті в режимі реального часу. Він має електрохімічні датчики, спеціальні схеми, дисплей, еластичні сонячні елементи та акумуляторні батареї.

П'єзоелектричні матеріали можуть генерувати електрику при механічній деформації. Цю властивість можна використовувати для живлення портативних глюкометрів за рахунок механічної енергії, що утворюється під час фізичної активності.

Наприклад, автори дослідження [52] розробили автономний датчик глюкози, який використовує п'єзоелектричний ефект завдяки нанодротовому трибоелектричному наногенератору. При стискаючій деформації всього 0,79 % ефективність пристрою значно зростає, вихідний сигнал збільшується більш ніж на 200 %, а роздільна здатність і чутливість датчика подвоюються або навіть потроюються.

Нещодавні інновації в БМГ також включають використання власних аналітів організму для генерації енергії. A.J. Bhandarkar та співавт. [53] запропонували підхід, що речовини організму генерують електричні сигнали, пропорційні їхній концентрації, усуваючи потребу в традиційних батареях. Це дозволяє створювати компактні, економічно ефективні модулі, що передають дані через бездротовий зв'язок, відкриваючи шлях до самопідтримуваних неінвазивних пристроїв моніторингу здоров'я, що можуть революціонізувати цю сферу.

Бездротовий зв'язок є критично важливим для систем БМГ, він забезпечує передачу даних для аналізу в реальному часі. Це дозволяє відокремити сенсор від оброблювального пристрою, підвищуючи зручність носіння. Однак надмірне енергоспоживання під час передачі даних є головним викликом, що обмежує термін служби батареї [54].

Зниження енергоспоживання є ключовим моментом у використанні БМГ. Середній струм, споживаний бездротовим вузлом, безпосередньо впливає на тривалість роботи батареї. Ефективною стратегією є використання робочих циклів (чергування активного стану зі сном), особливо при низьких вимогах до пропускну здатності даних, що дозволяє значно економити енергію.

Bluetooth та зв'язок ближнього поля — це два стандарти, що широко використовуються в БМГ для передачі даних у реальному часі. Зв'язок ближнього поля вимагає тісного контакту з приймачем, тоді як Bluetooth є основним споживачем енергії. Жоден з цих методів не ідеальний для передачі даних високої щільності, що виникає при взаємодії багатьох датчиків з приймачами. Вибір технології зв'язку має враховувати надійність, енергоспоживання та швидкість передачі даних, а захист даних і конфіденційність користувачів є важливими проблемами при онлайн-зберіганні та аналізі інформації.

Bluetooth, представлений у 2011 році, є протоколом для бездротового зв'язку з низьким енергоспоживанням, що не потребує високої пропускну здатності або великої відстані [55]. Все більше пристроїв БМГ використовують Bluetooth для бездротового обміну даними, створюючи локальну мережу для синхронізації в реальному часі. Bluetooth забезпечує швидкість передачі даних 1–2 Мбіт/с на відстані до кількох десятків метрів. Пристрої Bluetooth поділяються на головні (наприклад, смартфон) та підлеглі (наприклад, БМГ-сенсор), коли головний пристрій керує зв'язком з підлеглими. Для захисту даних Bluetooth використовує розширений стандарт шифрування, однак проблеми безпеки даних та перешкоди від Wi-Fi є основними обмеженнями Bluetooth [56].

За останні два десятиліття споживання енергії Bluetooth пристроями значно зменшилося (приблизно у 20 разів). Попри це, досягнення необхідного низького середнього струму залишається викликом, оскільки сучасні Bluetooth-приймачі споживають 2–6 мВт, що перешкоджає безперервній активації.

Низка мікроконтролерів (наприклад, серії CC26XX/CC13XX від Texas Instruments, STM32WB від STMicroelectronics, nRF52810 від Nordic Semiconductor та CYW20736S SiP від Infineon) була розроблена з вбудованою підтримкою Bluetooth, що робить їх привабливими для використання в БМГ-пристроях.

Зв'язок ближнього поля (Near Field Communication, NFC) — це технологія бездротового зв'язку малого радіусу дії, яка дозволяє електронним пристроям обмінюватися даними на дуже короткій відстані — зазвичай до 10 см. На відміну від Bluetooth, він дозволяє миттєвий обмін даними без сполучення [57]. Протокол підтримує активний та пасивний режими.

Перевагами зв'язку ближнього поля є те, що такі пристрої мають вищу безпеку та можливість передачі живлення, що дозволяє мініатюризувати їх. Більшість смартфонів підтримує такий зв'язок. Однак обмежене живлення та залежність від зчитувача обмежують його застосування до сценаріїв, у яких пріоритетними є низьке енергоспоживання, невелика швидкість передачі даних і компактність.

Комерційні системи БМГ. Світовий ринок БМГ-пристроїв стрімко зростає. Прогнозується, що до 2028 року загальний світовий ринок пристроїв для безперервного моніторингу рівня глюкози становитиме 13,24 мільярда доларів зі сукупним річним темпом зростання. Це зумовлено старінням населення та зростанням державних витрат. Особисті БМГ-пристрої є привабливою альтернативою для контролю глюкози, особливо з огляду на те, що значна частина пацієнтів (50,1 %) не знає про свій діагноз [2], а 58 % пацієнтів з ЦД припиняють прийом ліків через рік [58].

З роками точність БМГ значно поліпшилася, перевершивши традиційний СМГ. Сучасні комерційні системи БМГ переважно базуються на ферментних датчиках та електрохімічних процесах.

Першим професійним БМГ був GlucoWatch (19–21,3 % Mean Absolute Relative Difference — MARD), що використовував зворотний іонофорез для екстракції глюкози через шкіру [59]. MARD — це метод, який використовується в клінічних дослідженнях для оцінки точності пристроїв. Він вимірює середню різницю між вимірюванням пристрою та референтним вимірюванням при нормальних і високих рівнях глюкози. За останні 25 років комерційні БМГ-платформи значно оптимізувалися за розміром, терміном служби, точністю, ціною та зручністю.

Ключові гравці та інновації такі: Medtronic у 2004 році випустила Guardian (попередження про гіпер/гіпоглікемію), а у 2006 році — першу ефективну систему із замкнутим циклом; Dexcom водночас випустила свій перший пристрій БМГ у реальному часі — STS; Abbott представила FreeStyle Navigator у 2008 році.

Раніше більшість пристроїв БМГ потребувала калібрування за допомогою СМГ. Проте FreeStyle Libre 2 став першим комерційним пристроєм БМГ, що не потребує калібрування, що важливо для систем із замкнутим циклом.

Eversense став першим повністю імплантованим флуоресцентним глюкозоаналізатором, схваленим FDA. Його перевага — тривалий термін служби (180 днів), але недолік — необхідність хірургічної імплантації. Інші пристрої БМГ, як-от Dexcom, пропонують майже безболісний моніторинг і є досить точними для інтеграції з інсуліновими помпами в замкнутому циклі. Пристрої Abbott мають найкоротший час розігріву та найдовший час використання [60].

Варто зазначити, що деякі розробки виявилися невдалими: браслет Pendra CGM (Pendragon, 2003), що базувався на біоімпедансі, був знятий з ринку через неточність (MARD 52 %) [61]. Попри десятиліття досліджень, комерційних пристроїв БМГ на основі поту досі немає.

Розумні контактні лінзи — це передові нові пристрої, які поєднують оптичні та електронні технології, відкриваючи широкі можливості. Ці лінзи оснащені біосенсорами, мікрочипами, а іноді й мініатюрними дисплеями, що дає змогу збирати й аналізувати біологічні й екологічні дані. Вони є значним кроком у розвитку новітніх технологій та біосенсорів, обіцяючи нове майбутнє для взаємодії людини з цифровим світом, поліпшення здоров'я та революційні зміни у сфері зору та новітніх технологій.

Зокрема, розумна контактна лінза на основі плазмонного еталону є перспективною платформою, яка здатна визначати рівень глюкози в сльозах (навіть при низьких концентраціях) і забезпечує відносно високу чутливість для неінвазивного вимірювання. Біосумісність, економічна ефективність, стабільність і простота виробництва таких контактних лінз можуть відкрити нові перспективи для переносних біосенсорів. Сучасні рішення для БМГ, попри прогрес, стикаються з низкою проблем, що обмежують їхню ефективність і широке впровадження [62].

Основними перешкодами є точність і варіабельність. Розбіжності між показниками БМГ та лабораторними вимірюваннями, а також варіабельність між пристроями та користувачами залишаються проблемами. Деякі системи потребують частого калібрування, а дрейф датчика призводить до поступової втрати точності [63]. Зовнішні фактори (ліки, температура, хімічні та радіологічні речовини) можуть впливати на точність [64]. Також існує часова затримка між змінами рівня глюкози в крові та показниками датчика. Висока вартість пристроїв та обмежене страхове покриття обмежують доступність для багатьох пацієнтів. Складність інтерфейсів та труднощі з інтерпретацією даних можуть перешкоджати використанню, а інтеграція з електронними медичними записами не завжди є безшовною. Реакції шкіри або дискомфорт від постійного носіння, а також обмежений час носіння датчиків впливають на довготривале використання [65]. Деяким користувачам, особливо літнім, важко інтерпретувати дані БМГ. Ненавмисне від'єднання пристроїв може впливати на точність і спричиняти незручності. Відсутність уніфікованих стандартів та складність дотримання регуляторних вимог ускладнюють розробку та затвердження БМГ. Недостатня стандартизація також перешкоджає сумісності даних. Можливі хибні показники та помилкові тривоги через фізичний тиск на датчик. Також існує ризик втоми від сигналів тривоги, коли користувачі ігнорують часті сповіщення [66].

Штучний інтелект (ШІ) відіграє важливу роль у вдосконаленні БМГ за допомогою переносних пристроїв. Ці пристрої, які кріпляться на тіло пацієнта, здатні в режимі реального часу фіксувати рівень глюкози в міжклітинній рідині. Завдяки впровадженню алгоритмів машинного навчання та прогнозуї аналітики зібрані дані не лише зберігаються, але й активно обробляються. Це дозволяє виявляти закономірності, прогнозувати гіпо- чи гіперглікемію та надавати персоналізовані рекомендації щодо способу життя чи медикаментозного втручання. Системи на основі ШІ можуть адаптуватися до індивідуальних особливостей пацієнта, враховуючи такі фактори, як фізична активність, харчування, стрес і добові коливання. Крім того, штучний інтелект активно

використовується в складі систем автоматизованого введення інсуліну, так званої штучної підшлункової залози, яка в реальному часі аналізує дані та коригує подачу інсуліну. Такий підхід суттєво підвищує точність контролю глікемії, знижує ризик ускладнень і поліпшує якість життя пацієнтів із цукровим діабетом. У майбутньому інтеграція ШІ в переносні технології БМГ сприятиме створенню більш автономних, зручних і доступних рішень для ефективного самоконтролю та клінічного ведення пацієнтів [67].

Подолання викликів, пов'язаних з інвазивністю, точністю, зручністю, вартістю та нормативними обмеженнями, є ключовим для створення ефективніших, доступніших і зручніших у використанні рішень. Хоча технологічний розвиток, клінічні дослідження та підтримка з боку регуляторів сприяють впровадженню, процес може гальмуватися через високу вартість, складність адаптації серед медичних працівників і проблеми сумісності даних. Для масштабного впровадження БМГ необхідна тісна співпраця між усіма учасниками системи охорони здоров'я, що дозволить поліпшити контроль ЦД і підвищити якість життя пацієнтів.

Висновки

У цьому дослідженні поглиблено проаналізовано технології моніторингу глюкози для лікування ЦД, охоплено ключові сенсорні компоненти, принципи вимірювання, джерела живлення, інтеграцію ШІ та комерційні системи.

Особливу увагу привернули мінімально інвазивні/неінвазивні біосенсори, що визначають глюкозу у слюзах, поті, слині та сечі, що веде до концепції неінвазивного та безперервного моніторингу. Неінвазивні оптичні методи є перспективними, але потребують вирішення проблем з точністю, калібруванням та регуляторним схваленням.

Мінімально інвазивні сенсори на основі екстракції ІР пропонують великий потенціал, поєднуючи знижену інвазивність, відносну точність і зручність носіння, що робить їх привабливим вибором. Було докладено значних зусиль для розробки переносних пристроїв для моніторингу глюкози. Розглянуто різні компоненти цих пристроїв, зокрема бездротовий зв'язок, що є основним обмеженням терміну служби батареї. Обговорено поширені протоколи зв'язку, такі як зв'язок ближнього поля та Bluetooth.

Розвиток точної технології БМГ має потенціал для революціонізації лікування діабету. Серед ключових досягнень: автономні датчики глюкози, інтеграція штучного інтелекту та широкий спектр комерційних БМГ-рішень, що підвищують точність, зручність та ефективність. Незважаючи на прогрес, проблеми з точністю, надійністю та економічною ефективністю все ще існують. Подальші дослідження та розробки є критично важливими. Майбутнє потребує міждисциплінарної співпраці (наноматеріали, медицина, ШІ, електрохімія, гнучка електроніка) для створення більш довговічних, надійних, точних, легких, зручних, інтелектуальних та інноваційних неінвазивних пристроїв БМГ та захищених систем із замкнутим циклом, що відповідатимуть очікуванням пацієнтів та ринку.

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

Інформація про фінансування. Огляд літератури не потребував жодного додаткового фінансування.

Внесок авторів. Селюкова Н.Ю. — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, критичний огляд статті; Лурін І.А., Смеяков К.С. — концепція і дизайн дослідження; Чуприна А.С. — критичний огляд статті; Тищенко Т.В. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; Місюра К.В. — концепція і дизайн дослідження, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2022. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> [Accessed 7th Jun 2023].
2. Patel KK, Singh A, Peri-Okonny PA, Patel FS, Kennedy KF, Sperry BW, et al. Prevalence and Prognostic Importance of Abnormal Positron Emission Tomography Among Asymptomatic Patients With Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024 Mar;17(3):301-310. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.08.010. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37855795.
3. Chen X, Zhang L, Chen W. Global, regional, and national burdens of type 1 and type 2 diabetes mellitus in adolescents from 1990 to 2021, with forecasts to 2030: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *BMC Med*. 2025 Jan 29;23(1):48. doi: 10.1186/s12916-025-03890-w. PMID: 39876009; PMCID: PMC11776159.
4. Yang T, Qi F, Guo F, Shao M, Song Y, Ren G, et al. An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. *Mol Med*. 2024 May 26;30(1):71. doi: 10.1186/s10020-024-00824-9. PMID: 38797859; PMCID: PMC11128119.
5. Merid F, Getahun F, Esubalew H, Gezahegn T. Diabetic microvascular complications and associated factors in patients with type 2 diabetes in Southern Ethiopia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 4;15:1342680. doi: 10.3389/fendo.2024.1342680. PMID: 39027469; PMCID: PMC11254636.
6. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Managing Autoimmune Diabetes With Comorbid Anxiety and Depression: A Vitamin D-Oriented Therapeutic Perspective. *International Neurological Journal*. 2025;21(4):295-300. doi: 10.22141/2224-0713.21.4.2025.1190.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S306-S320. doi: 10.2337/dc25-S015. PMID: 39651985; PMCID: PMC11635054.
8. Hermanns N, Ehrmann D, Shapira A, Kulzer B, Schmitt A, Laffel L. Coordination of glucose monitoring, self-care behaviour and mental health: achieving precision monitoring in diabetes. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1883-1894. doi: 10.1007/s00125-022-05685-7. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35380233; PMCID: PMC9522821.
9. Otero F, Magner E. Biosensors-Recent Advances and Future Challenges in Electrode Materials. *Sensors (Basel)*. 2020 Jun 23;20(12):3561. doi: 10.3390/s20123561. PMID: 32586032; PMCID: PMC7349852.
10. Lee H, Hong YJ, Baik S, Hyeon T, Kim DH. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthc Mater*. 2018 Apr;7(8):e1701150. doi: 10.1002/adhm.201701150. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29334198.

11. Gao F, Liu C, Zhang L, Liu T, Wang Z, Song Z, et al. Wearable and flexible electrochemical sensors for sweat analysis: a review. *Microsyst Nanoeng.* 2023 Jan 1;9:1. doi: 10.1038/s41378-022-00443-6.
12. Izadifar Z, Stejskalova A, Gulati A, Gutzeit O, Ingber DE. Human Cervix Chip: A Preclinical Model for Studying the Role of the Cervical Mucosa and Microbiome in Female Reproductive Health. *Bioessays.* 2025 Jul;47(7):e70014. doi: 10.1002/bies.70014. Epub 2025 May 22. PMID: 40401380; PMCID: PMC12183773.
13. Yunus G, Singh R, Raveendran S, Kuddus M. Electrochemical biosensors in healthcare services: bibliometric analysis and recent developments. *Peer J.* 2023 Jun 27;11:e15566. doi: 10.7717/peerj.15566. PMID: 37397018; PMCID: PMC10312160.
14. Yoon J, Shin M, Lee T, Choi JW. Highly Sensitive Biosensors Based on Biomolecules and Functional Nanomaterials Depending on the Types of Nanomaterials: A Perspective Review. *Materials (Basel).* 2020 Jan 9;13(2):299. doi: 10.3390/ma13020299. PMID: 31936530; PMCID: PMC7013709.
15. Runsewe D, Betancourt T, Irvin JA. Biomedical Application of Electroactive Polymers in Electrochemical Sensors: A Review. *Materials (Basel).* 2019 Aug 18;12(16):2629. doi: 10.3390/ma12162629. PMID: 31426613; PMCID: PMC6720215.
16. Mishra K, Devi N, Siwal SS, Zhang Q, Alsanie WF, et al. Ionic Liquid-Based Polymer Nanocomposites for Sensors, Energy, Biomedicine, and Environmental Applications: Roadmap to the Future. *Adv Sci (Weinh).* 2022 Sep;9(26):e2202187. doi: 10.1002/advs.202202187.
17. Nodehi M, Kiasadr A, Babaee Bachevanlo G. Modified glassy carbon electrode with mesoporous silica-metformin/multi-walled carbon nanotubes as a biosensor for ethinylestradiol detection. *Mater Chem Horiz.* 2022;1:219-30. doi: 10.22128/MCH.2022.601.1024.
18. Aliya M, Zare EN, Faridnouri H, Ghomi M, Makvandi P. Sulfonated Starch-Graft-Polyaniline@Graphene Electrically Conductive Nanocomposite: Application for Tyrosinase Immobilization. *Biosensors (Basel).* 2022 Oct 28;12(11):939. doi: 10.3390/bios12110939. PMID: 36354447; PMCID: PMC9688083.
19. Eldeeb BA, El-Raheem WMA, Elbeltagi S. Green synthesis of biocompatible Fe₃O₄ magnetic nanoparticles using Citrus Sinensis peels extract for their biological activities and magnetic-hyperthermia applications. *Sci Rep.* 2023 Nov 3;13(1):19000. doi: 10.1038/s41598-023-46287-6. PMID: 37923900; PMCID: PMC10624884.
20. Mansour M, Darweesh MS, Soltan A. Wearable devices for glucose monitoring: A review of state-of-the-art technologies and emerging trends. *Alexandria Engineering Journal.* 2024;89:224-43. <https://doi.org/10.1016/j.aej.2024.01.021>.
21. Wang G, Poscente MD, Park SS, Andrews CN, Yadid-Pecht O, Mintchev MP. Wearable Microsystem for Minimally Invasive, Pseudo-Continuous Blood Glucose Monitoring: The e-Mosquito. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst.* 2017 Oct;11(5):979-987. doi: 10.1109/TBCAS.2017.2669440. Epub 2017 May 25. PMID: 28574366.
22. Moses JC, Adibi S, Wickramasinghe N, Nguyen L, Angelo-va M, Islam SMS. Non-invasive blood glucose monitoring technology in diabetes management: review. *Mhealth.* 2023 Dec 19;10:9. doi: 10.21037/mhealth-23-9. PMID: 38323150; PMCID: PMC10839510.
23. Makaram P, Owens D, Aceros J. Trends in Nanomaterial-Based Non-Invasive Diabetes Sensing Technologies. *Diagnostics (Basel).* 2014 Apr 21;4(2):27-46. doi: 10.3390/diagnostics4020027. PMID: 26852676; PMCID: PMC4665544.
24. Bruen D, Delaney C, Florea L, Diamond D. Glucose Sensing for Diabetes Monitoring: Recent Developments. *Sensors (Basel).* 2017 Aug 12;17(8):1866. doi: 10.3390/s17081866. PMID: 28805693; PMCID: PMC5579887.
25. Tiongeo RE, Bituin A, Arceo E, Rivera N, Singian E. Salivary glucose as a non-invasive biomarker of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Exp Dent.* 2018 Sep 1;10(9):e902-e907. doi: 10.4317/jced.55009. PMID: 30386523; PMCID: PMC6203925.
26. Lee H, Song C, Hong YS, Kim M, Cho HR, Kang T, et al. Wearable/disposable sweat-based glucose monitoring device with multistage transdermal drug delivery module. *Sci Adv.* 2017 Mar 8;3(3):e1601314. doi: 10.1126/sciadv.1601314. PMID: 28345030; PMCID: PMC5342654.
27. Shokrehodaie M, Cistola DP, Roberts RC, Quinones S. Non-Invasive Glucose Monitoring Using Optical Sensor and Machine Learning Techniques for Diabetes Applications. *IEEE Access.* 2021;9:73029-73045. doi: 10.1109/access.2021.3079182. Epub 2021 May 11. PMID: 34336539; PMCID: PMC8321391.
28. Cano-Garcia H, Kshirsagar R, Pricci R, Teyeb A, O'Brien F, Saha S, et al. Enhancing the Accuracy of Non-Invasive Glucose Sensing in Aqueous Solutions Using Combined Millimeter Wave and Near Infrared Transmission. *Sensors (Basel).* 2021 May 10;21(9):3275. doi: 10.3390/s21093275. PMID: 34068507; PMCID: PMC8125979.
29. Shi T, Li D, Li G, Zhang Y, Xu K, Lu L. Modeling and Measurement of Correlation between Blood and Interstitial Glucose Changes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:4596316. doi: 10.1155/2016/4596316. Epub 2016 Apr 27. Erratum in: *J Diabetes Res.* 2017;2017:3164027. doi: 10.1155/2017/3164027. PMID: 27239479; PMCID: PMC4863111.
30. Pandey PC, Pandey G, Narayan RJ. Minimally Invasive Platforms in Biosensing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Aug 31;8:894. doi: 10.3389/fbioe.2020.00894. PMID: 32984266; PMCID: PMC7487318.
31. Zheng H, Pu Z, Wu H, Li C, Zhang X, Li D. Reverse iontophoresis with the development of flexible electronics: A review. *Biosens Bioelectron.* 2023 Mar 1;223:115036. doi: 10.1016/j.bios.2022.115036. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36580817.
32. Ju J, Li L, Regmi S, Zhang X, Tang S. Microneedle-Based Glucose Sensor Platform: From Vitro to Wearable Point-of-Care Testing Systems. *Biosensors (Basel).* 2022 Aug 6;12(8):606. doi: 10.3390/bios12080606. PMID: 36005002; PMCID: PMC9405967.
33. Zheng M, Zhang Y, Hu T, Xu C. A skin patch integrating swellable microneedles and electrochemical test strips for glucose and alcohol measurement in skin interstitial fluid. *Bioeng Transl Med.* 2022 Oct 10;8(5):e10413. doi: 10.1002/btm2.10413. PMID: 37693058; PMCID: PMC10487322.
34. Ma R, Shao R, An X, Zhang Q, Sun S. Recent advancements in noninvasive glucose monitoring and closed-loop management systems for diabetes. *J Mater Chem B.* 2022;10:5537-55. <https://doi.org/10.1039/D2TB00749E>.
35. McCormick C, Heath D, Connolly P. Towards blood free measurement of glucose and potassium in humans using reverse iontophoresis. *Sens Actuators B Chem.* 2012;166-167:593-600. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.03.016>.
36. Bandomkar AJ, Jia W, Yardımcı C, Wang X, Ramirez J, Wang J. Tattoo-based noninvasive glucose monitoring: a proof-of-concept study. *Anal Chem.* 2015 Jan 6;87(1):394-8. doi: 10.1021/ac504300n. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25496376.
37. Luo X, Yu Q, Yang L, Cui Y. Wearable, Sensing-Controlled, Ultrasound-Based Microneedle Smart System for Diabetes Management. *ACS Sens.* 2023 Apr 28;8(4):1710-1722. doi: 10.1021/acssens.2c02863.

38. Kim J, Sempionatto JR, Imani S, Hartel MC, Barfidokht A, Tang G, et al. Simultaneous Monitoring of Sweat and Interstitial Fluid Using a Single Wearable Biosensor Platform. *Adv Sci (Weinh)*. 2018 Aug 2;5(10):1800880. doi: 10.1002/adv.201800880.
39. Yin L, Sandhu SS, Liu R, Khan MI, Wicker C, Garcia-Graddilla V, Zhou J, et al. Wearable e-skin microgrid with battery-based, self-regulated bioenergy module for epidermal sweat sensing. *Adv Energy Mater*. 2023;13:2203418. <https://doi.org/10.1002/aenm.202203418>.
40. Peng X, Yan YX, Liu H. On the use of fiber lasers in non-invasive blood glucose monitoring. *Opt Fiber Technol*. 2022;68:102822. <https://doi.org/10.1016/j.yofte.2022.102822>.
41. Chu J, Yang WT, Lu WR, Chang YT, Hsieh TH, Yang FL. 90% Accuracy for Photoplethysmography-Based Non-Invasive Blood Glucose Prediction by Deep Learning with Cohort Arrangement and Quarterly Measured HbA1c. *Sensors (Basel)*. 2021 Nov 24;21(23):7815. doi: 10.3390/s21237815.
42. Zhang Y, Wu G, Wei H, Guo Z, Yang H, He Y, Xie S, Liu Y. Continuous noninvasive monitoring of changes in human skin optical properties during oral intake of different sugars with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2014 Feb 28;5(4):990-9. doi: 10.1364/BOE.5.000990. PMID: 24761283; PMCID: PMC3985988.
43. Jose PSH, Rajasekaran K, Rajalakshmy P, Jebastina B. A non-invasive method for measurement of blood glucose using bio impedance technique. *IEEE*. 2019;138-42. doi: 10.1109/IC-SPC46172.2019.8976732.
44. Takamatsu R, Higuchi K, Muramatsu D. Measurement frequency evaluation for bioimpedance-based blood-glucose estimation. *IEEE*. 2021;309-10. doi: 10.1109/LifeTech52111.2021.9391845.
45. Cruz AFD, Norena N, Kaushik A, Bhansali S. A low-cost miniaturized potentiostat for point-of-care diagnosis. *Biosens Bioelectron*. 2014;62:249-54. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.06.053>.
46. Cosoli G, Antognoli L, Scalise L. Methods for the metrological characterization of wearable devices for the measurement of physiological signals: state of the art and future challenges. *MethodsX*. 2023 Jan 23;10:102038. doi: 10.1016/j.mex.2023.102038.
47. Liu R, Wang ZL, Fukuda K, Someya T. Flexible self-charging power sources. *Nat Rev Mater*. 2022;7:870-86. <https://doi.org/10.1038/s41578-022-00441-0>.
48. Hesham R, Soltan A, Madian A. Energy harvesting schemes for wearable devices. *AEÜ Int J Electron Commun*. 2021;138:153888. <https://doi.org/10.1016/j.aeue.2021.153888>.
49. Nguyen QT, Vu DL, Le CD, Ahn KK. Recent Progress in Self-Powered Sensors Based on Liquid-Solid Triboelectric Nanogenerators. *Sensors (Basel)*. 2023 Jun 25;23(13):5888. doi: 10.3390/s23135888.
50. Yuan M, Zhang X, Wang J, Zhao Y. Recent Progress of Energy-Storage-Device-Integrated Sensing Systems. *Nanomaterials (Basel)*. 2023 Feb 6;13(4):645. doi: 10.3390/nano13040645. PMID: 36839014; PMCID: PMC9964226.
51. Zhao J, Lin Y, Wu J, Nyein HYY, Bariya M, Tai LC, et al. A Fully Integrated and Self-Powered Smartwatch for Continuous Sweat Glucose Monitoring. *ACS Sens*. 2019 Jul 26;4(7):1925-1933. doi: 10.1021/acssensors.9b00891. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31271034.
52. Yu R, Pan C, Chen J, Zhu G, Wang ZL. Enhanced performance of a ZnO nanowire-based self-powered glucose sensor by piezotronic effect. *Adv Funct Mater*. 2013;23:5868-74. <https://doi.org/10.1002/adfm.201300593>.
53. Bandodkar AJ, Gutruf P, Choi J, Lee K, Sekine Y, Reeder JT, Jeang WJ, et al. Battery-free, skin-interfaced microfluidic/electronic systems for simultaneous electrochemical, colorimetric, and volumetric analysis of sweat. *Sci Adv*. 2019 Jan 18;5(1):eaav3294. doi: 10.1126/sciadv.aav3294. PMID: 30746477; PMCID: PMC6357758.
54. Griffith D. Toward zero: power consumption trends in low data rate wireless connectivity. *IEEE Solid-State Circuits Mag*. 2022;14:51-60. doi: 10.1109/MSSC.2022.3195122.
55. Mansour M, Gamal A, Ahmed AI, Said LA, Elbaz A, et al. Internet of things: a comprehensive overview on protocols, architectures, technologies, simulation tools, and future directions. *Energies*. 2023;16:3465. <https://doi.org/10.3390/en16083465>.
56. Koulouras G, Katsoulis S, Zantalis F. Evolution of Bluetooth Technology: BLE in the IoT Ecosystem. *Sensors (Basel)*. 2025 Feb 7;25(4):996. doi: 10.3390/s25040996.
57. Lazaro A, Villarino R, Girbau D. A Survey of NFC Sensors Based on Energy Harvesting for IoT Applications. *Sensors (Basel)*. 2018 Nov 2;18(11):3746. doi: 10.3390/s18113746.
58. Cefalu WT, Darsow T, Petersen M, Palmer L. Evaluation of treatment persistence in individuals with type 2 diabetes in a real-world setting. *Diabetes*. 2018;67:135-OR. <https://doi.org/10.2337/db18-135-OR>.
59. Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, Jovanovic L, Garg S; Cygnus Research Team. Clinical evaluation of the GlucoWatch biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosens Bioelectron*. 2001 Dec;16(9-12):621-9. doi: 10.1016/s0956-5663(01)00189-0. PMID: 11679237.
60. Garg SK, Liljenquist DR, Bode BW, Christian MP, Bailey TS, Brazg RL, Denham DS, Chang A, Akturk HK, Dehenns AD, Tweden K, Kaufman FR. 149-OR: evaluation of the next generation 180-day long-term implantable Eversense CGM system: promise study. *Diabetes*. 2021;70:149-OR. <https://doi.org/10.2337/db21-149-OR>.
61. Wentholt IM, Hoekstra JB, Zwart A, DeVries JH. Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe. *Diabetologia*. 2005 Jun;48(6):1055-8. doi: 10.1007/s00125-005-1754-y. Epub 2005 May 4. PMID: 15871008.
62. Roostaei N, Hamidi SM. Plasmonic smart contact lens based on etalon nanostructure for tear glucose sensing. *Sci Rep*. 2025 Apr 29;15(1):14948. doi: 10.1038/s41598-025-99624-2.
63. Kumar DA, Jayanthi T. Review on Non-Invasive Blood Glucose Measurement Techniques. 2020 International Conference on Communication and Signal Processing (ICCSP). Chennai, India: IEEE; 2020. P. 981-6. doi: 10.1109/ICCSP48568.2020.9182268.
64. Bellido V, Freckman G, Pérez A, Galindo RJ. Accuracy and Potential Interferences of Continuous Glucose Monitoring Sensors in the Hospital. *Endocr Pract*. 2023 Nov;29(11):919-927. doi: 10.1016/j.epr.2023.06.007. Epub 2023 Jun 25. PMID: 37369291.
65. Weatherly J, Kishnani S, Aye T. Challenges with Patient Adoption of Automated Integration of Blood Glucose Meter Data in the Electronic Health Record. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Nov;21(11):671-674. doi: 10.1089/dia.2019.0178. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31335195; PMCID: PMC6812727.
66. Klonoff DC, Gabbay M, Moon SJ, Wilmoth EG. Importance of FDA-Integrated Continuous Glucose Monitors to Ensure Accuracy of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2025 Sep;19(5):1392-1399. doi: 10.1177/19322968241250357.
67. Smelyakov K, Pribyl'nov D, Martovytskyi V, Chupryna A. Investigation of network infrastructure control parameters for effective intellectual analysis. 14th International Conference on Advanced Trends in Radioelectronics, Telecommunications and Computer Engineering (TCSET), Lviv — Slavske, Ukraine. 2018:983-986. doi: 10.1109/TCSET.2018.8336359.

Отримано/Received 04.07.2025
 Рецензовано/Revised 08.09.2025
 Прийнято до друку/Accepted 15.09.2025 ■

Information about authors

Nataliia Yu. Seliukova, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Department of Coordination and Internal Control of Scientific and Methodological Work, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: selyk3@gmail.com; phone: +380 (97) 169-89-41; Senior Researcher, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9657-6888>

Ihor A. Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Academician and Vice President of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: lurinnamn@ukr.net, lurin.igor@icloud.com; Chief Research Fellow, Scientific Department of Medical Care Organization, Center of Innovative Healthcare Technologies, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>

Kyrylo S. Smelyakov, Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kyrylo.smelyakov@nure.ua; phone: +380 (95) 844-42-12; <https://orcid.org/0000-0001-9938-5489>

Anastasiia S. Chupryna, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Software Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: anastasiya.chupryna@nure.ua; phone: +380 (50) 833-41-02; <https://orcid.org/0000-0003-0394-9900>

Tetiana V. Tyzhnenko, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; phone: +380 (67) 952-35-44; <https://orcid.org/0000-0003-1223-6240>

Kateryna V. Misiura, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; phone: +380 (57) 700-40-15, +380 (50) 182-79-25; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

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

Information about funding. The literature review did not require any additional funding.

Authors' contribution. N.Yu. Seliukova — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing of the article, critical review of the article; I.A. Lurin, K.S. Smelyakov — concept and design of the study; A.S. Chupryna — critical review of the article; T.V. Tyzhnenko — concept and design of the study, editing of the text; K.V. Misiura — concept and design of the study, final approval of the article.

N.Yu. Seliukova^{1,2}, I.A. Lurin^{3,4}, K.S. Smelyakov⁵, A.S. Chupryna⁵, T.V. Tyzhnenko¹, K.V. Misiura¹

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

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

³ National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Center of Innovative Healthcare Technologies, Kyiv, Ukraine

⁵ Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, Ukraine

Continuous glucose monitoring using wearable devices: technological achievements and world trends

Abstract. Diabetes is a long-term disease characterized by elevated blood glucose levels, potentially damaging multiple organs and systems. Monitoring glucose levels, whether continuous or intermittent, is essential not only for people with diabetes but also for the general population. Although the past decade has brought significant advances in glucose monitoring technologies through the work of researchers and manufacturers, the field of glucose biosensors still faces significant challenges. A thorough literature search was conducted in the scientific databases Scopus, Science Direct (by Elsevier), and PubMed, including MEDLINE, to prepare this work. The following keywords were used for the search: “glucose monitoring”, “continuous glucose monitoring”, “wearable devices”, “glucose biosensors”, “diabetes”, “artificial intelligence in diabetes”, and “personalized medicine”. In this article, the authors review in detail the latest developments in glu-

cose monitoring, including invasive, minimally invasive, and non-invasive approaches. The integration of electronic components, wireless communication technologies, energy harvesting systems were analyzed, and limitations of current solutions were assessed. Additionally, the potential of combining medical data from continuous glucose monitors with artificial intelligence techniques is highlighted to develop accurate diabetes treatment protocols. This approach provides high accuracy of results with short-term prediction based on time series of glucose readings. The authors highlight the urgent need for further improvement of glucose monitoring technologies, which is crucial for optimizing diabetes therapy and meeting important clinical demands for advanced monitoring solutions with practical applications.

Keywords: diabetes; glucose monitoring; glucose meters; wearable devices; glucose biosensors

UDC 616.36-002-036.1:612.015.3+616.33/34-071+616.36-008.5-092:579.61 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.6.2025.1627>

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

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: epidemiological trends, risk factors, and the role of gut microbiota in disease progression (a literature review)

Abstract. Background. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, affecting approximately 32–35 % of the adult population. The purpose of this review article is to conduct a thorough analysis of epidemiological trends, to identify the main metabolic and gut microbiota-associated risk factors for the development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, and to summarize current scientific evidence regarding the pathophysiological role of intestinal microbiota and its therapeutic modulation potential in this condition. **Materials and methods.** This narrative review was based on a structured search, selection, and analysis of scientific publications indexed in international databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and open-access Ukrainian medical resources. Only peer-reviewed articles, systematic reviews, meta-analyses, clinical practice guidelines, and multicenter research results published between 2010 and 2025 were included, with priority given to studies from the last five years. A comparative analytical methodology was applied to identify consistencies and contradictions across international and local recommendations. In total, over 80 publications were examined, and 38 of the most relevant and methodologically sound sources were selected for detailed analysis. **Results.** A strong association with metabolic comorbidities such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and central obesity has been established. Gut microbiota plays a pivotal role in disease progression through the activation of inflammatory pathways and promotion of fibrosis and steatohepatitis. Promising therapeutic strategies include the use of probiotics, prebiotics, symbiotics, and fecal microbiota transplantation. Non-invasive diagnostic indices like FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, Hepamet, and ELF are effective tools for early detection and risk stratification. In Ukraine, the lack of standardized clinical algorithms for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease management highlights the necessity for adaptation of international guidelines. The results of this review provide a scientific basis for future clinical strategies aimed at improving diagnosis, monitoring, and prevention of complications such as fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. **Conclusions.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is a pressing global health issue that is closely linked to metabolic disorders and gut microbiota imbalance. This review confirms the pivotal role of the intestinal microbiota in the pathogenesis and progression of this condition and highlights the promising potential of its therapeutic modulation.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; gut microbiota; risk factors; insulin resistance; diagnosis; non-invasive biomarkers; complication prevention; review

Introduction

In 2023, a major paradigm shift occurred in hepatology with the introduction of the term metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), which replaced the widely used term non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This change, endorsed by international consensus, highlights the central role of metabolic dysfunction in disease

pathogenesis and removes the stigmatizing “non-alcoholic” designation, which often created diagnostic ambiguity and confusion among both clinicians and patients [1]. MASLD now encompasses a broad clinical spectrum of steatotic liver diseases in individuals with metabolic risk factors, regardless of minimal alcohol consumption. Within this revised nomenclature, metabolic dysfunction-associated steatohepa-

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

Для кореспонденції: Антонів Альона Андріївна, доктор медичних наук, професор, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: antonivalona@ukr.net
For correspondence: Alona Antoniv, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net

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

titis (MASH) represents a more severe phenotype, marked by hepatocellular inflammation, ballooning degeneration, and progressive fibrosis, previously defined as non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The distinction between MASLD and MASH is essential for accurate staging and targeted therapeutic interventions. Importantly, this new terminology facilitates standardized classification, improves clinical stratification, and aligns research with modern pathophysiological understanding. Awareness and adoption of this nomenclature across clinical disciplines are imperative for optimal disease management. The current review integrates this updated conceptual framework and explores the epidemiological and pathobiological implications of MASLD.

MASLD, formerly known as NAFLD, is currently one of the most prevalent chronic liver disorders worldwide. According to updated international data, the prevalence of MASLD reaches 32–35 % among the adult population, highlighting a major epidemiological threat [2, 3]. A particularly alarming increase is observed among younger individuals, which is associated with the growing incidence of obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance [4]. In low- and middle-income countries, this trend is also gaining momentum due to rapid urbanization and lifestyle modifications [5]. As per the recent EASL consensus (2023), emphasis has shifted towards metabolic dysfunction as an etiological driver, forming the foundation for the revised MASLD nomenclature [6]. This paradigm enhances risk stratification and optimizes treatment strategies. Simultaneously, the terminology update necessitates revisions in clinical protocols and awareness among healthcare providers. Integrating cutting-edge scientific evidence is crucial to effectively confront the rising burden of this disease.

Contemporary epidemiological data indicate a continuous increase in MASLD incidence, particularly in countries with Western dietary patterns. In the United States, Europe, and South America, disease prevalence exceeds 30 %, while in Asian and Eastern European countries it ranges between 25 and 29 % [7, 8]. In Ukraine, regional clinical data indicate that the proportion of individuals with hepatic steatosis fluctuates between 27–30 % among overweight patients [9]. A high prevalence is seen in individuals with type 2 diabetes mellitus (up to 70 %) and arterial hypertension (up to 45 %), suggesting a strong association between MASLD and cardiometabolic disorders [10, 11].

Gender differences have also been documented: men are more frequently affected at a younger age, whereas in women, incidence increases post-menopause [12]. Recent studies have highlighted higher risks of disease progression in patients with combined dyslipidemia, hypertriglyceridemia, and central obesity [13, 14]. This multifactorial etiology necessitates an interdisciplinary approach to diagnosis and management. Timely identification of risk factors is essential for preventing serious complications such as fibrosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

The role of the gut microbiota has gained substantial attention as a key component in the pathogenesis of MASLD via the gut-liver axis. The intestinal microbiome is an active modulator of immune, metabolic, and inflammatory responses, and its dysbiosis promotes hepatic inflammation and fibrosis [15, 16]. Reduced populations of butyrate-pro-

ducing bacteria, increased intestinal permeability, and enhanced lipopolysaccharide (LPS) absorption lead to Toll-like receptor (TLR) activation and sustained hepatic inflammation [17]. Emerging evidence indicates that specific probiotic strains, such as *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium longum*, can improve insulin resistance indices and reduce serum transaminase levels [18, 19]. In addition, prebiotics such as inulin and beta-glucans help restore microbial balance, reduce steatosis, and improve metabolic markers. The gut microbiome, therefore, represents a promising target for non-pharmacological MASLD interventions. Moreover, it holds potential as a biomarker for diagnosis and treatment monitoring. Future research should aim to integrate microbiome-based technologies into clinical hepatology.

In clinical settings, non-invasive liver assessment techniques are gaining prominence. Traditional biochemical markers (ALT, AST) lack sufficient specificity, leading to widespread use of non-invasive fibrosis indices such as FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, Hepamet, and ELF [20, 21]. These tools enable effective stratification of fibrosis risk and inform the need for elastography or liver biopsy in high-risk patients. The 2021 EASL Clinical Practice Guidelines recommend a structured approach combining serum markers, imaging modalities (e.g., CAP, FibroScan), and clinical evaluation [6]. However, Ukraine currently lacks standardized national algorithms for MASLD management, which hinders early detection [18]. Implementing primary care screening tools could facilitate timely diagnosis and intervention. Interdisciplinary teams, including gastroenterologists, endocrinologists, and dietitians, should be involved in patient care. The development of national clinical protocols based on international experience is a key public health objective.

Current MASLD treatment approaches encompass both pharmacological and non-pharmacological strategies. Lifestyle modification remains the cornerstone of therapy, focusing on weight reduction, physical activity, and metabolic correction [19]. Pharmacologic agents such as pioglitazone, GLP-1 receptor agonists, and vitamin E have shown efficacy in patients with MASH without diabetes [9]. Increasing interest surrounds microbiome-modulating therapies, including probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT) [20]. However, their broad clinical implementation requires further investigation and standardization of composition and dosing [12]. Personalized microbiome-guided strategies are emerging as a novel frontier in hepatology. Nevertheless, effective implementation will require national databases, multicenter trials, and adequate funding. The ultimate therapeutic goals include not only steatosis reduction but also the prevention of complications such as fibrosis, cirrhosis, and HCC. Accordingly, the gut microbiota holds strategic importance in MASLD treatment and prognosis.

The aim of this review scientific article is to comprehensively systematize and critically analyze current scientific evidence on the prevalence, epidemiological trends, major risk factors, pathophysiological mechanisms, and the role of gut microbiota in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Special emphasis is placed on emerging diagnostic approaches and therapeutic strategies, particularly microbiome-targeted interventions, and their potential for integration into routine clinical practice.

Materials and methods

This literature review was conducted using a structured and methodologically sound approach to identify, select, and analyze high-quality scientific publications related to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. The literature search was performed in the international databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, as well as in national Ukrainian medical repositories and official registries. The following keywords and search phrases were used in various combinations: “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease”, “nonalcoholic fatty liver disease”, “MASLD”, “NAFLD”, “gut microbiota”, “intestinal dysbiosis”, “non-invasive diagnosis of fatty liver”, “metabolic risk factors”, “epidemiology of MASLD”, “liver fibrosis”, and “microbiome-modulating therapy”. Boolean operators (AND, OR) were applied to broaden or narrow the scope of the search queries.

The search was limited to peer-reviewed full-text articles published in English and Ukrainian between 2010 and 2025, with a focus on literature from the last five years (2020–2025) to capture the most recent advances in the field. Inclusion criteria were: original research studies, systematic reviews and meta-analyses, clinical practice guidelines by professional associations, multicenter cohort studies, and studies explicitly addressing MASLD or its previously known designation (NAFLD) and the role of gut microbiota in its pathogenesis, diagnosis, or treatment. Articles were selected if they clearly presented methodology, inclusion/exclusion criteria for study populations, and statistically valid conclusions.

Exclusion criteria involved: publications without peer review, abstracts or conference proceedings without full-text access, non-systematic narrative reviews with unclear methodology, preclinical studies in animals not linked to clinical outcomes, editorials, letters to the editor, and opinion pieces. Articles not directly related to the topic or those focusing exclusively on alcoholic liver disease were also excluded. The initial screening was based on titles and abstracts, followed by full-text assessment to ensure relevance and methodological rigor.

In total, more than 80 scientific sources were identified, of which 38 publications met all inclusion criteria and were incorporated into the final synthesis. The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines were used to ensure transparency in the selection process. To assess the strength of evidence and reliability of recommendations, the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) methodology was applied. The resulting dataset was thematically grouped into sections addressing epidemiology, pathophysiology, diagnostic approaches, and therapeutic interventions related to MASLD. Particular attention was paid to the integration of microbiota-targeted therapies and their relevance to clinical practice in hepatology and internal medicine.

Results

Recent global meta-analyses have confirmed a significant upward trend in the prevalence of MASLD, which currently affects approximately 32–35 % of the adult population worldwide [1, 2]. This burden is especially pronounced in

countries with high obesity and metabolic syndrome rates, such as the United States and several European nations. Notably, studies report MASLD prevalence of over 70 % among patients with type 2 diabetes mellitus and up to 45 % in those with arterial hypertension [8]. In the Ukrainian population, regional clinical registries estimate that 27–30 % of overweight patients present with hepatic steatosis [9]. The rising incidence among younger adults is attributed to urbanization, dietary Westernization, and sedentary lifestyles [3, 4]. Disparities in prevalence across continents are influenced by genetic predispositions and diagnostic criteria. These trends collectively underscore the urgent need for improved public health strategies and early identification protocols.

Risk factors and metabolic comorbidities. The multifactorial nature of MASLD has been firmly established, with key contributors including central obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and sedentary behavior [6, 21]. Gender-specific trends reveal earlier onset in men, while prevalence in women increases significantly post-menopause, suggesting a potential role for sex hormones [22]. Genetic polymorphisms, such as PNPLA3 and TM6SF2, are recognized as additional non-modifiable risk factors associated with disease progression [6]. Recent studies have also linked high fructose intake, processed food consumption, and gut microbiota alterations to increased MASLD severity [11, 13]. Metabolic syndrome components strongly predict MASLD severity and fibrosis [1]. Furthermore, the presence of polycystic ovary syndrome has been identified as an independent risk factor in women, highlighting the endocrinometabolic connection [19]. Obstructive sleep apnea and hypothyroidism are emerging as additional comorbidities associated with hepatic steatosis [23]. These findings highlight the importance of a multidisciplinary approach in patient management. Comprehensive risk stratification is essential to tailor individualized therapeutic strategies.

Role of gut microbiota in MASLD progression. A growing body of evidence points to gut microbiota dysbiosis as a central element in MASLD pathogenesis [11, 24]. Changes in microbial composition, including reduced abundance of butyrate-producing bacteria and increased endotoxin-producing species, contribute to intestinal permeability and systemic inflammation [25]. Activation of toll-like receptors by microbial-derived lipopolysaccharides promotes hepatic inflammation and fibrogenesis [26]. Several clinical trials have demonstrated that probiotic strains such as *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium longum* improve insulin sensitivity and reduce aminotransferase levels [14, 27]. Additionally, microbiota-derived metabolites, such as short-chain fatty acids, influence hepatic lipid metabolism and mitochondrial function [10]. An animal study confirmed that gut microbiota transplantation from NAFLD-affected mice induced hepatic steatosis in germ-free recipients [19]. Furthermore, human studies revealed that MASLD severity correlates with reduced microbial diversity and increased Proteobacteria abundance [28]. These data position gut microbiota as both a pathophysiological driver and a therapeutic target in MASLD.

Diagnostic tools and non-invasive indices. Given the limitations of conventional biochemical markers, non-invasive scoring systems have gained prominence in evaluating liver

fibrosis risk in MASLD patients. Widely used indices include FIB-4, NAFLD Fibrosis Score (NFS), Hepamet, and the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test [16]. These tools aid in triaging patients for advanced imaging or liver biopsy. European guidelines recommend combining non-invasive indices with elastography and controlled attenuation parameter (CAP) techniques for optimal diagnostic accuracy. However, a lack of harmonized diagnostic algorithms in many Eastern European countries, including Ukraine, hampers consistent clinical application [29]. In addition, the recently validated FAST and MAST scores aim to identify patients with active steatohepatitis and significant fibrosis [30]. Liver stiffness measurements via FibroScan have shown high sensitivity in stratifying fibrosis stages, particularly when used with clinical context [7]. Integration of these tools into primary care algorithms may reduce diagnostic delays and improve patient outcomes.

Therapeutic approaches and the role of microbiota-based interventions. Lifestyle modification remains the cornerstone of MASLD treatment, with sustained weight loss of at least 7–10 % showing the most significant impact on hepatic steatosis and inflammation [16]. Pharmacologic options, including pioglitazone and GLP-1 receptor agonists, have demonstrated benefits particularly in patients with metabolic comorbidities and histologically confirmed steatohepatitis [31]. Beyond conventional therapies, recent studies underscore the therapeutic potential of modulating gut microbiota through probiotics, prebiotics, and synbiotics to reduce hepatic fat content, improve insulin sensitivity, and attenuate systemic inflammation [14]. Experimental evidence from randomized controlled trials shows that multi-strain probiotic supplements can significantly reduce alanine aminotransferase (ALT) and liver stiffness in MASLD patients, suggesting a disease-modifying role of microbiota-targeted therapy [12]. Furthermore, FMT is emerging as an innovative, though still experimental, strategy with promising results in reducing hepatic inflammation and restoring gut-liver axis homeostasis [13].

Discussion

The growing global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease necessitates an interdisciplinary, evidence-based approach to both diagnosis and management. Epidemiological data indicate a steady increase in MASLD prevalence across all continents, affecting up to 35 % of the adult population worldwide, particularly in association with obesity, type 2 diabetes, and sedentary lifestyles [1, 4]. Moreover, MASLD is increasingly recognized not only as a hepatic disease but also as a systemic metabolic disorder linked to cardiovascular and endocrine comorbidities [8]. This shift in perspective justifies the recent nomenclature change from NAFLD to MASLD, emphasizing metabolic dysfunction as a key etiological driver [32]. However, despite these conceptual advances, regional discrepancies persist in clinical awareness, particularly in low- and middle-income countries, where underdiagnosis remains common due to limited access to non-invasive diagnostics [7, 18]. Epidemiological differences related to ethnicity, gender, and socioeconomic status further complicate the development of universal screening algorithms [6, 10]. As such, harmonization of

diagnostic criteria across healthcare systems remains a major challenge and priority for future international consensus.

Central to recent advances in MASLD research is the emerging role of the gut-liver axis and the gut microbiota in disease pathogenesis. Numerous studies have demonstrated that intestinal dysbiosis can increase intestinal permeability, promote lipopolysaccharide translocation, and activate Toll-like receptors, thus contributing to hepatic inflammation and fibrogenesis [13]. Moreover, shifts in microbial composition—especially reduced short-chain fatty acid-producing bacteria—are strongly correlated with the progression of MASLD to fibrosis and hepatocellular carcinoma [10]. The therapeutic potential of microbiome-targeted strategies is under active investigation, with meta-analyses showing modest improvements in aminotransferase levels and insulin resistance following administration of selected probiotics and prebiotics [33]. Nonetheless, standardized protocols regarding strain selection, dosage, and treatment duration remain lacking, impeding broader clinical implementation [19]. FMT, though promising in experimental settings, also requires further validation in large-scale, controlled trials before routine adoption. Thus, the integration of microbiome-based diagnostics and therapeutics into MASLD care pathways represents a forward-looking, yet still developing, frontier.

From a diagnostic standpoint, the shift toward non-invasive assessment tools is of paramount importance, particularly in primary care and resource-limited settings. Although ALT and AST are routinely used, their diagnostic utility is limited by poor specificity and variability across populations [7]. Indices such as FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, Hepamet, and ELF have gained popularity for fibrosis risk stratification and guiding referral to advanced imaging or biopsy [16]. International guidelines advocate combining clinical scores with imaging techniques like transient elastography or CAP to improve diagnostic accuracy [34]. However, national clinical protocols remain inconsistently implemented, particularly in Eastern Europe and Central Asia [18]. This lack of harmonization highlights the need for country-specific adaptations of international guidelines, taking into account regional epidemiology and healthcare infrastructure. Furthermore, early identification of high-risk individuals through integrated screening programs could significantly reduce the burden of MASLD complications. Future research should focus on validating cost-effective, accessible diagnostic tools in real-world settings and integrating them into multidisciplinary care models.

Conclusions

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease currently represents one of the most significant challenges in global hepatology. The increasing prevalence of this condition in the general population, particularly among individuals with metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity, highlights the urgent need for revised diagnostic and management strategies. The transition from the term NAFLD to MASLD, based on the new international nomenclature, provides a clearer reflection of the etiopathogenetic foundation of the disease and enables better patient stratification. Early detection and a multidisciplinary

therapeutic approach, with a focus on lifestyle modification, remain essential tools for preventing disease progression toward liver fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.

The gut microbiota plays a pivotal role in the pathogenesis of MASLD by influencing metabolic, inflammatory, and immune responses in hepatocytes. Recent studies have highlighted the promising potential of microbiome-targeted therapies, including probiotics, prebiotics, and FMT, as adjuncts to conventional treatment. Nevertheless, the clinical application of such strategies requires further investigation, including standardization of doses, treatment duration, and identification of target populations. Future development of national clinical protocols that incorporate updated international guidelines and stratify patients based on metabolic and microbiome profiles will be instrumental in optimizing the personalized management of MASLD.

References

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
2. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2025;48(7):1057–1082. doi: 10.2337/dci24-0094.
3. Huang DQ, Wong VW, Rinella ME, Boursier J, Lazarus JV, Yki-Järvinen H, Loomba R. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):14. doi: 10.1038/s41572-025-00599-1.
4. He QJ, Li YF, Zhao LT, Lin CT, Yu CY, Wang D. Recent advances in age-related metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2024;30(7):652–662. doi: 10.3748/wjg.v30.i7.652.
5. Portincasa P, Khalil M, Mahdi L, Perniola V, Idone V, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5640. doi: 10.3390/ijms25115640.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966–1986. doi: 10.1097/hep.0000000000000520.
7. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2025;31(Suppl):S32–S50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
8. Van Son KC, Te Nijenhuis-Noort LC, Boone SC, Mook-Kanamori DO, Holleboom AG, et al. Prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in a middle-aged population with overweight and normal liver enzymes, and diagnostic accuracy of noninvasive proxies. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(1):e34934. doi: 10.1097/md.00000000000034934.
9. Moskva K, Kikhtyak O, Farmaha M, Leshchuk Y, Horecha M. Non-alcoholic fatty liver disease: new additional non-invasive diagnostic markers and risks of comorbid diseases. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(2):99–104. doi: 10.22141/2224-0721.20.2.2024.1370.
10. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(22):2263–2273. doi: 10.1001/jama.2015.5370.
11. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123–133. doi: 10.1002/hep.29466.
12. Oliveira LDRP, Ribeiro TCDR, Mourao Junior CA, Barbra MAL, Silva MHG, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease prevalence and risk factors in inflammatory bowel disease in tertiary center. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2024;70(6):e20231321. doi: 10.1590/1806-9282.20231321.
13. Shen TH, Wu CH, Lee YW, Chang CC. Prevalence, trends, and characteristics of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among the US population aged 12–79 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(5):636–645. doi: 10.1097/meg.0000000000002741.
14. Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2844. doi: 10.3390/ijms24032844.
15. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. *Hepatology.* 2021;73(2):833–842. doi: 10.1002/hep.31518.
16. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038–1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
17. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264–1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
18. Owra S, Paik JM, Golabi P, de Avila L, Hashida R, et al. Meta-analysis: global prevalence and mortality of cirrhosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025;61(3):433–443. doi: 10.1111/apt.18451.
19. Balkhed W, Bergman M, Iredahl F, Holmberg M, Edin C, et al. Evaluating the prevalence and severity of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *J Intern Med.* 2025;298(3):173–187. doi: 10.1111/joim.20103.
20. Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nutrients.* 2015;7(11):9127–9138. doi: 10.3390/nu7115454.
21. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):261–273. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
22. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013;62(12):1787–1794. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303816.
23. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63(3):764–775. doi: 10.1002/hep.28356.
24. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541–1558. doi: 10.1007/s00018-019-03011-w.
25. Koval S, Yushko K, Snihurska I, Starchenko T, Pankiv V, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension.* 2019;23(3):183–189. doi: 10.5603/ah.a2019.0012.
26. Yang R, Shang J, Zhou Y, Liu W, Tian Y, Shang H. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and

meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(12):1401-1409. doi: 10.1080/17474124.2022.2016391.

27. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, Sánchez S. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr.* 2009;28(2):182-187. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.013.

28. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

29. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.

30. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:321-350. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617.

31. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.

32. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):279-297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.

33. Hrnčir T, Hrnčirova L, Kverka M, Hromádka R, Machová V, et al. Gut microbiota and NAFLD: pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions. *Microorganisms.* 2021;9(5):957. doi: 10.3390/microorganisms9050957.

34. Chuaypen N, Asumpinawong A, Sawangsri P, Khamjerm J, Iadsee N, et al. Gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease without type 2 diabetes: stratified by body mass index. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1807. doi: 10.3390/ijms25031807.

Received 03.07.2025

Revised 01.09.2025

Accepted 08.09.2025 ■

Information about authors

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

O.V. Kaushanska, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kaushlen@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3656-4142>

L.V. Kanovska, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kanevska.lyudmila@ukr.net <https://orcid.org/0000-0002-5495-7997>

Yu.M. Yarinich, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: yulia_yarynych@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9599-038X>

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

Антонів А.А., Каньовська Л.В., Руснак-Каушанська О.В., Яринич Ю.М.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Метаболічно-асоційоване стеатотичне захворювання печінки: епідеміологічні тренди, фактори ризику та роль кишкового мікробіому в прогресуванні захворювання (огляд літератури)

Резюме. Актуальність. Метаболічно-асоційоване стеатотичне захворювання печінки є одним із найпоширеніших хронічних уражень печінки у світі, яке вражає приблизно 32–35 % дорослого населення. **Мета:** проведення ґрунтовного аналізу епідеміологічних тенденцій, виявлення основних метаболічних та асоційованих з мікробіотою кишечника факторів ризику розвитку й прогресування метаболічно-асоційованого стеатотичного захворювання печінки, узагальнення сучасних наукових доказів щодо патофізіологічної ролі кишкової мікробіоти та її терапевтичного потенціалу при цьому стані. **Матеріали та методи.** Огляд базувався на структурованому пошуку, відборі й аналізі наукових публікацій, індексованих у міжнародних базах даних, як-от PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також у відкритих українських медичних ресурсах. До аналізу включали лише рецензовані статті, систематичні огляди, метааналізи, клінічні настанови й результати багаточентрових досліджень, опубліковані в період з 2010 по 2025 рік, із пріоритетом для публікацій останніх п'яти років. Була застосована порівняльна аналітична методологія з метою виявлення відповідей та розбіжностей у міжнародних і локальних рекомендаціях. Загалом опрацьовано понад 80 публікацій, з яких для детального аналізу відібрано 38 найбільш релевантних і методологічно обґрунтованих джерел. **Результати.** Встановлено тісний зв'язок із метаболічними коморбідностями, зокрема інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу, дисліпиде-

мією, артеріальною гіпертензією та центральним ожирінням. Кишкова мікробіота відіграє ключову роль у прогресуванні захворювання через активацію запальних каскадів, розвиток фіброзу та стеатогепатиту. Перспективними терапевтичними підходами є застосування пробіотиків, пребіотиків, симбіотиків та трансплантація фекальної мікробіоти. Неінвазивні діагностичні індекси, як-от FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, Hepamet та ELF, дозволяють ефективно виявляти пацієнтів із високим ризиком прогресування. В Україні немає стандартизованих клінічних алгоритмів для ведення пацієнтів із метаболічно-асоційованим стеатотичним захворюванням печінки, що підкреслює необхідність адаптації міжнародних рекомендацій. Результати огляду створюють наукову основу для розробки ефективних стратегій діагностики, моніторингу й профілактики ускладнень, зокрема фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. **Висновки.** Метаболічно-асоційоване стеатотичне захворювання печінки є актуальною глобальною проблемою, що тісно пов'язана з метаболічними розладами і мікробіотою кишечника. Проведений огляд підтверджує ключову роль кишкової мікробіоти в патогенезі та прогресуванні цієї патології, а також демонструє перспективність її терапевтичної модуляції.

Ключові слова: метаболічно-асоційоване стеатотичне захворювання печінки; мікробіота кишечника; фактори ризику; інсулінорезистентність; діагностика; неінвазивні біомаркери; профілактика ускладнень; огляд

Ожиріння та його негативний вплив на фертильність жінок репродуктивного віку

Резюме. Глобальне зростання частоти ожиріння та його виражений негативний вплив на жіночу репродуктивну систему набуває особливого значення для клінічної практики. Мета даного огляду — виділити основні патофізіологічні механізми впливу ожиріння на розвиток фертильності у жінок репродуктивного віку. На сьогодні ожиріння досягло епідемічного рівня серед жінок репродуктивного віку з безліччю наслідків. Ожиріння схильне до кількох репродуктивних ускладнень, які зрештою впливають на рівень фертильності. Ожиріння призводить до змін у рівнях статевих гормонів через підвищення рівня естрогену, що порушує нормальні процеси, необхідні для розвитку рецептивного ендометрія. Жінки із синдромом полікістозних яєчників та ожирінням характеризуються більш тяжким метаболічним і репродуктивним фенотипом, мають знижену фертильність навіть за наявності еуменореї та демонструють гірші результати при застосуванні екстракорпорального запліднення. Таким чином, вплив ожиріння на фертильність є багатограним: гормональні порушення, інсулінорезистентність, запальні процеси та дисфункція адипоцитокінів створюють несприятливе середовище для нормального функціонування яєчників і забезпечення якісної овуляції. Вплив цієї пандемії на репродуктивну здатність жінок є актуальною та нагальною проблемою сьогодення, яку необхідно дослідити. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використано ключові слова «ожиріння», «фертильність жінок», «безпліддя». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: ожиріння; фертильність жінок; надлишкова маса тіла; безпліддя; репродуктивний вік; огляд

Вплив ожиріння на фертильність є багатограним: гормональні порушення, інсулінорезистентність, запальні процеси та дисфункція адипоцитокінів створюють несприятливе середовище для нормального функціонування яєчників і забезпечення якісної овуляції. Вплив цієї пандемії на репродуктивну здатність жінок є актуальною та нагальною проблемою сьогодення, яку необхідно дослідити.

Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використано ключові слова «ожиріння», «фертильність жінок», «безпліддя». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ожиріння стає все більш поширеною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка негативно впливає на різні аспекти людського організму, включаючи ре-

продуктивну систему. Ожиріння супроводжується підвищенням випадків безпліддя як серед жінок, так і серед чоловіків [1]. Репродуктивне здоров'я можна оцінити за багатьма потенційними показниками, що пов'язані з фертильністю та безпліддям. Міжнародний словник з питань безпліддя та догляду за фертильністю 2017 року визначає фертильність як «здатність досягти клінічної вагітності» [2], тоді як безпліддя — «захворювання, що характеризується нездатністю встановити клінічну вагітність після 12 місяців регулярного, незахищеного статевого акту» або «терапевтичного донорського запліднення» [3].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) описує ожиріння як хронічне комплексне захворювання, що визначається надмірним відкладенням жиру, що може погіршити здоров'я, зокрема репродуктивну функцію [4]. За даними ВООЗ, у 2022 році

2,5 млрд людей віком від 18 років мали надлишкову масу тіла, з них понад 890 млн дорослих мали ожиріння. Це відповідає 43 % дорослих віком від 18 років (43 % чоловіків і 44 % жінок), що вказує на тенденцію до збільшення порівняно з 1990 роком, коли тільки 25 % дорослих у віці 18 років і старше мали надлишкову масу тіла [4].

У жінок ожиріння може призводити до порушень овуляції, змін у гормональному балансі та зниження якості ооцитів. Це може зменшити ймовірність своєчасного звернення за медичною допомогою та дотримання призначених схем лікування, тим самим подовжуючи безпліддя [5]. Дослідження показують, що навіть при регулярних менструальних циклах жінки з ожирінням мають нижчі рівні гонадотропінів, естрадіолу та інгібіну В у фолікулярній фазі, що негативно впливає на фертильність. Жінкам із надмірною масою тіла чи ожирінням і безпліддям рекомендується зменшити масу тіла до вагітності та пройти лікування безпліддя для поліпшення результатів репродуктивної функції та фертильності [6].

Крім того, ожиріння впливає на успішність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Жінки з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), які проходять лікування безпліддя за допомогою ДРТ, мають нижчі показники успішності порівняно з жінками з нормальною масою [7].

Дані дослідження STEPS, проведеного в Україні у 2019 році, показали, що 59 % дорослих українців мають надлишкову масу тіла, включаючи майже 25 % людей із ожирінням. На сьогодні тенденція до ожиріння лише зростає і викликає занепокоєння, оскільки безпліддя вражає одну із семи пар [8].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, у 2023 році спостерігалася зростання захворюваності на неінфекційні хвороби, включаючи ожиріння та високий рівень безпліддя українських сімей. Хоча конкретні цифри щодо впливу ожиріння на безпліддя не наводяться, загальна тенденція до збільшення випадків ожиріння може негативно впливати на репродуктивне здоров'я населення [9].

Мета даного огляду — виділити основні патофізіологічні механізми впливу ожиріння на розвиток фертильності у жінок репродуктивного віку.

Ожиріння — це не просто стан надмірної маси тіла, а глибоке системне захворювання, яке впливає на гормональний баланс, метаболічну функцію та загальний стан здоров'я [10]. Жирова тканина є гормонально активною, а її надмірна кількість, як і дефіцит, призводять до порушення фертильності. Жінки з надмірною масою тіла та ожирінням страждають на овуляторні розлади, патологічні зміни ендометрія, які можуть призвести до несприятливих репродуктивних результатів [11].

Біла жирова тканина є секреторним і накопичувальним органом, що виконує багато функцій [13]. Зокрема, один клас цитокінів, відомий як адипокіни, пов'язаний із зниженням фертильності. До них належать лептин, грелін, резистин, вісфатин, хемерин, оментин і адипонектин [14].

Лептин бере участь у регуляції споживання їжі, енергетичного балансу та маси тіла. Він є першим відкритим адипокіном, який виконує ендокринні функції жирової тканини, секретується адипоцитами і є у таких органах, як шлунок, плацента, гіпоталамус, гіпофіз і молочна залоза. Рецептор лептину (LEPR) є рецептором одного трансмембранного домену. Існує шість ізоформ LEPR завдяки альтернативному сплайсингу РНК. Лептин пригнічує споживання їжі та сприяє втраті енергії головним чином через прямий вплив на нейрони гіпоталамуса [15]. Більш високі рівні лептину в крові можуть призводити до хронічного зниження регуляції LEPR в мозку у жінок із ожирінням, а більш високі співвідношення лептин/ІМТ можуть пояснити нижчу частоту вагітності при екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ). Дослідження виявили, що рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) був значно нижчим у жінок з ожирінням, які страждають на аменорею [11, 16].

Лептин може сприяти утворенню вільних радикалів у фолікулярній рідині, що призводить до окиснювального пошкодження ДНК ооцитів. Оптимальні рівні лептину сприяють нормальному розвитку ооцитів, тоді як дуже високий або низький його рівень асоціюється з низькою частотою імплантації ембріонів. Дослідження показало, що жінки з оптимальним рівнем лептину у фолікулярній рідині (10–20 нг/мл) мали найвищі шанси на успішну імплантацію ембріонів після ЕКЗ [17]. Встановлено, що у жінок із високим рівнем лептину у фолікулярній рідині частіше спостерігалася анеуплоїдія ооцитів, що корелювало з низькою якістю ембріонів після ЕКЗ [18].

Адипонектин (APN) — це білок, який секретується в жировій тканині. Розрізняють три форми APN: з низькою молекулярною масою (APN-НМ); середньою (APN-ММВ) і високою (APN-НМВ). Таким чином, для APN було ідентифіковано три рецептори: AdipoR1, AdipoR2 і Т-кадгерин [19]. Рівень циркулюючого APN знижується при ожирінні та підвищується при втраті маси тіла. Основні ефекти спрямовані на підвищення чутливості до інсуліну шляхом стимуляції поглинання глюкози в печінці та м'язах, одночасного зниження глюконеогенезу в печінці та сприяння β-окисненню жирних кислот у скелетних м'язах [20]. Зменшення AdipoR1 і AdipoR2 також спостерігалася в ендометрії жінок з невдалими спробами імплантації порівняно з жінками, які вагітніли та виношували вагітність. Це свідчить про важливу роль передачі сигналів APN у сприйнятливості матки та її роль у невдачі імплантації та втраті вагітності у жінок із метаболічними захворюваннями, такими як ожиріння та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [5, 21].

Зменшення сприйнятливості ендометрія пов'язують не тільки зі зниженням рівня адипонектину, але й підвищеним ризиком виникнення цукрового діабету (ЦД) [22]. Гормональна дисрегуляція, низький рівень білків, що зв'язують статеві гормони, і високий рівень андрогенів викликають дисфункцію секретії гонадотропінів гіпоталамуса, що призводить до зменшення кількості фолікулів, а також рівня прогестерону [23]. Як наслідок — пригнічення діяльності яєчників, а та-

кож порушення менструального циклу та безпліддя. За результатами D. Best et al., у жінок з ожирінням, які знижували свою масу тіла, часто спостерігалось поліпшення менструального циклу, відновлення овуляції та чутливості до інсуліну, а також зниження рівня андрогенів, що є критичним для репродуктивного здоров'я. Дослідження показало, що зниження маси тіла до нормальних показників може зменшити ризик розвитку таких ускладнень, як гестаційний діабет та преєклампсія [24].

Ще одним важливим адипокіном є резистин, який бере участь у розвитку ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), СПКЯ та ендокринної дисфункції. Через його інгібуючий вплив на диференціювання адипоцитів і зв'язок з ІР виникає зв'язок між ожирінням і ЦД 2-го типу [25].

Вісфатин експресується різноманітними тканинами та типами клітин, включаючи адипоцити, лімфоцити, кістковий мозок, печінку, м'язи, трофобласти. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вісфатин стимулює поглинання глюкози як адипоцитами, так і м'язовими клітинами, одночасно пригнічуючи вивільнення глюкози гепатоцитами [26]. Нещодавній метааналіз показав, що плазматичний вісфатин значно підвищується як у людей із надмірною масою тіла, так і в осіб із ожирінням або у пацієнтів із ЦД 2-го типу та метаболічним синдромом [27].

Було виявлено, що експресія генів і циркулюючі рівні вісфатину збільшені у жінок із СПКЯ порівняно з контрольною групою, відповідною за віком та ІМТ. Встановлено позитивну кореляцію між концентрацією вісфатину у плазмі та інсуліном натще в оцінці моделі гомеостазу НОМА-ІР. У багатовимірному лінійному регресійному аналізі зворотний зв'язок між НОМА-ІР та індексом чутливості яєчників (OSI) був виявлений у жінок із СПКЯ ($\beta = -0,18$, 95% ДІ $-0,25, -0,11$) [28].

Численні дослідження підтверджують негативний вплив ожиріння на якість ооцитів [29, 30]. Ооцити жінок із ожирінням менші, ніж у жінок з нормальним ІМТ.

ІР, притаманна ожирінню, стимулює яєчники до підвищеного вироблення андрогенів (тестостерону), що викликає олігоменорею, ановуляцію або навіть аменорею [31, 32]. Інсулін стимулює продукування андрогенів у яєчниках, що пригнічує ріст фолікулів та овуляцію. Порушення фолікулогенезу призводить до нерегулярних менструацій або ановуляторних циклів. Підвищений рівень інсуліну може знижувати здатність ендометрія до нормальної адаптації під час фази рецептивності, що ускладнює імплантацію [33, 34].

Ожиріння впливає не лише на інсулін, адипокіни, але й на гормон росту та білки, що зв'язують інсуліноподібний фактор росту, призводячи до погіршення фертильності жінки. Гіперінсулінемія та резистентність до інсуліну можуть впливати на функцію яєчників та ендометрія, викликаючи гіперандрогенію та зміни стероїдогенезу [35, 36].

Крім того, більш високі рівні тригліцеридів і жирних кислот, пов'язані з ожирінням і резистентністю до інсуліну, можуть посилювати продукування андрогенів у

схильних до цього жінок [37]. Вони також мають нижчі рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і вищі рівні андрогенів і естрогенів, ніж у тих, хто має нормальну масу тіла [38].

Ожиріння впливає на менструальний цикл, що може ускладнити репродуктивну функцію жінки [39]. При цьому спостерігається гіпоталамічна дисфункція, а саме надлишкова маса тіла порушує секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону у гіпоталамусі. Це призводить до порушення продукування ЛГ і ФСГ — ключових чинників нормального менструального циклу. Високий рівень естрогену пригнічує нормальну секрецію ФСГ, що може призводити до ановуляції та нерегулярних менструацій. Ооцити жінок із ожирінням або надмірною масою тіла мають нижчий рівень поліненасичених жирних кислот порівняно з ооцитами жінок із нормальним ІМТ [15, 40]. Дослідження показали, що на склад жирних кислот у фолікулярній рідині впливає процес ліполізу. Крім того, фолікулярна рідина містить високий рівень олеїнової кислоти у пацієток з високим ІМТ, що може призвести до фрагментації ембріона [41].

Дослідження R. Pasquali показало, що у жінок з ІМТ > 30 олігоменорея спостерігалася у 45 % випадків, 25 % жінок мали повну ановуляцію, втрата 5–10 % маси тіла допомагала відновити овуляцію у 60 % жінок [42]. Ці результати підтверджують, що навіть незначне зниження ІМТ може поліпшити ендокринні параметри, частоту овуляції та регулярність менструального циклу, тим самим збільшуючи перспективи фертильності [43].

Ожиріння та наявність жирової тканини також пов'язують зі збільшенням запалення (підвищення С-реактивного білка та інтерлейкінів), секрецією прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), продукуванням реактивних кисневих радикалів [44]. Крім того, збільшення вільних жирних кислот може призвести до токсичного ефекту на репродуктивні тканини, викликаючи клітинні та хронічні запальні стани [45]. Хронічне запалення, підвищений рівень TNF- α , IL-6, IL-1 β та окиснювальний стрес можуть погіршувати рецептивність клітин ендометрія та призводити до невдалих імплантацій і негативно впливати на ранні стадії розвитку ембріона, сприяючи викидням [46, 47]. Це також може знижувати синтез антимюллерового гормону (АМГ) та погіршувати якість фолікулів. АМГ є допоміжним маркером оваріального резерву, адже він виробляється гранульозними клітинами малих (преантральних та антральних) фолікулів у яєчниках і використовується для прогнозування репродуктивного потенціалу жінки [48].

За даними деяких досліджень [49, 50], жінки з ожирінням, які не мають СПКЯ, демонструють значно нижчі рівні АМГ (на 20–30 %) порівняно з жінками з нормальним ІМТ.

Дослідження молекулярних механізмів, що лежать в основі зниження фертильності у жінок з ожирінням, вказують на порушення апоптозу клітин ендометрія. Це може призводити до змін у його структурі та порушення процесу формування нормального ендометріального шару, необхідного для успішної імплантації [51].

Успіх імплантації ембріона залежить від синхронізації життєздатного ембріона з рецептивним ендометрієм. З цієї причини було ретельно досліджено вікно імплантації (WOI — критичний період часу, протягом якого ендометрій людини найбільш сприйнятливий до ембріона). Дослідження показали, що підвищений ІМТ може погіршити сприйнятливості ендометрію, викликаючи значні транскриптомічні відмінності ендометрію між жінками з ожирінням і без нього, неминуче сприяючи зниженню рівня імплантації та збільшенню частоти викиднів [52].

Ожиріння порушує процес, знижуючи рівень VEGF (судинного ендотеліального фактора росту), який відповідає за утворення нових судин. Недостатній розвиток судинної мережі в ендометрії знижує його здатність забезпечувати достатній кровообіг і постачання поживних речовин, що робить ендометрій менш придатним для імплантації [53, 54]. Це розглядається як ризик розвитку плацентарних аномалій, що проявляється більш високим рівнем викиднів, мертвонароджень і прееклампсії в популяції з ожирінням [55].

Крім того, ожиріння може знижувати успішність ДРТ, таких як ЕКЗ, а також підвищувати ризики ускладнень під час вагітності. Дослідження показують, що жінки з ІМТ понад 30 мають нижчі показники успішності ЕКЗ порівняно з жінками з нормальним ІМТ. Зокрема, у них спостерігається зниження частоти настання вагітності та підвищення ризику викиднів [56]. Ожиріння у матері призводить до замкнутого циклу у нащадків з високим ризиком ожиріння у дорослих і підвищеним ризиком смертності від усіх причин [57]. Вагітні жінки з ожирінням мають на 30 % вищий ризик вроджених аномалій нервової трубки, серця та кінцівок, ніж вагітні жінки з нормальним ІМТ [58].

Пацієнтки, які змогли досягти значної втрати маси тіла, мали удвічі вищий рівень живонародження, ніж ті, які цього не зробили (67 vs 33 %; $P = 0,089$), серед них спостерігалася тенденція до вищих показників спонтанно зачатих вагітностей (35 vs 17 %; $P = 0,15$). Усі неспонтанні зачаття були досягнуті або за допомогою внутрішньоматкової інсемінації, або ЕКЗ [59].

Таким чином, несприятливі репродуктивні перспективи у жінок із ожирінням можуть бути пов'язані з різними ендокринними та метаболічними розладами, які впливають на ріст фолікулів, функцію жовтого тіла, ранній розвиток ембріона, функцію трофобласта та на рецептивність ендометрію [60]. Для поліпшення репродуктивних результатів у жінок з ожирінням важливо впроваджувати інтервенції, спрямовані на зниження маси тіла, корекцію метаболічних порушень та оптимізацію гормонального балансу або баріатричну хірургію. Цей підхід не лише підвищує шанси на успішне зачаття, але й знижує ризик ускладнень під час вагітності.

Висновки

Ожиріння є багатофакторним станом, який негативно впливає на репродуктивну функцію жінок через складну взаємодію гормональних, метаболічних та запальних механізмів. Аналіз наявної літератури

свідчить про те, що підвищена маса тіла та надлишок жирової тканини викликають низку дисфункцій, які прямо або опосередковано знижують фертильність. Ожиріння спричиняє гормональний дисбаланс: підвищені рівні інсуліну та інсулінорезистентність зумовлюють гіперандрогенію, що може призводити до порушення овуляції та розвитку полікістозних яєчників. Зниження вироблення гонадотропінів, таких як ФСГ та ЛГ, разом із збільшенням андрогенів впливає на дозрівання фолікулів, що відображається і на зниженні рівня АМГ та на ефективності ДРТ. При таманні ожирінню запальні процеси та окиснювальний стрес негативно впливають на клітинну функцію яєчників. Зміни в секретії адипоцитокінів та інших гормонів жирової тканини можуть погіршувати якість ооцитів і зменшувати їх здатність до успішного запліднення, що є важливим чинником при лікуванні безпліддя.

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

Список літератури

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021 Nov;116(5):1266-1285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.018>.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod*. 2017;32:1786-801. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>.
3. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012). Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555319.
4. Kim KB, Shin YA. Males with Obesity and Overweight. *J Obes Metab Syndr*. 2020 Mar 30;29(1):18-25. doi: [10.7570/jomes20008](https://doi.org/10.7570/jomes20008). PMID: 32146733; PMCID: PMC7117999.
5. Gautam D, Purandare N, Maxwell CV, Rosser ML, O'Brien P, Mocanu E, McKeown C, et al.; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology and Infertility. The challenges of obesity for fertility: A FIGO literature review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Jan;160 Suppl 1(Suppl 1):50-55. doi: [10.1002/ijgo.14538](https://doi.org/10.1002/ijgo.14538). PMID: 36635080; PMCID: PMC10107441.
6. Duah J, Seifer DB. Medical therapy to treat obesity and optimize fertility in women of reproductive age: a narrative review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025 Jan 6;23(1):2. doi: [10.1186/s12958-024-01339-y](https://doi.org/10.1186/s12958-024-01339-y). PMID: 39762910; PMCID: PMC11702155.
7. Jeong HG, Cho S, Ryu KJ, Kim T, Park H. The effect of weight loss before in vitro fertilization in obese or overweight women with infertility: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024 Mar;14(1):1234. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56818-4>.
8. Greene-Cramer B, Summers A, Lopes-Cardozo B, Husain F, Couture A, Bilukha O. Noncommunicable disease burden among conflict-affected adults in Ukraine: A cross-sectional study of prevalence, risk factors, and effect of conflict on severity of disease and access to care. *PLoS One*. 2020 Apr 21;15(4):e0231899. doi: [10.1371/journal.pone.0231899](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231899). PMID: 32315357; PMCID: PMC7173772.

9. Petakh P, Tymchuk V, Kamyshnyi O. Communicable diseases in Ukraine during the period of 2018–2023: Impact of the COVID-19 pandemic and war. *Travel Med Infect Dis.* 2024 Jul — Aug;60:102733. doi: 10.1016/j.tmaid.2024.102733. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38942160.
10. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond).* 2023 Jul;23(4):284–291. doi: 10.7861/clinmed.2023-0168. PMID: 37524429; PMCID: PMC10541056.
11. Duah J, Seifer DB. Medical therapy to treat obesity and optimize fertility in women of reproductive age: a narrative review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01339-y>.
12. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;116:1255–1265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038>.
13. Didushko OM, Herych PR, Cherniavska IV, Yatsyshyn RI, Pankiv VI. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism. *World of Medicine and Biology.* 2018;3(65):59–63. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
14. Liu Z, Jiang M, Chen X, Liu Q, et al. Female BMI has an effect on oocyte gene expression pattern. *Heliyon.* 2023 Jun 23;9(6):e17493. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17493. PMID: 37408896; PMCID: PMC10318509.
15. Amiri M, Ramezani Tehrani F. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab.* 2020 Sep 28;18(3):e101776. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.101776>.
16. Sood A, Mohiyiddeen G, Ahmad G, Fitzgerald C, Watson A, Mohiyiddeen L. Growth hormone for in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 22;11(11):CD000099. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000099.pub4>.
17. Lin XH, Wang H, Wu DD, Ullah K, et al. High Leptin Level Attenuates Embryo Development in Overweight/Obese Infertile Women by Inhibiting Proliferation and Promotes Apoptosis in Granule Cell. *Horm Metab Res.* 2017 Jul;49(7):534–541. doi: 10.1055/s-0043-107617. Epub 2017 May 30. PMID: 28561185.
18. Interat M, Agarwal A, Esteves SC, Meyer J, Harlev A. Impact of Body Mass Index on female fertility and ART outcomes. *Panminerva Med.* 2019 Mar;61(1):58–67. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03490-0. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29962181.
19. Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, Estienne A, et al. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 27;20(7):1526. doi: 10.3390/ijms20071526. PMID: 30934676; PMCID: PMC6479753.
20. Xu H, Zhao Q, Song N, Yan Z, et al. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis. *Nat Commun.* 2020 Nov 16;11(1):5807. doi: 10.1038/s41467-020-19668-y. PMID: 33199780; PMCID: PMC7669869.
21. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol.* 2018 Jun 18;8(3):1031–1063. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.
22. Price S, Nankervis A, Permezel M, Prendergast L, Sumithran P, Proietto J. Health consequences for mother and baby of substantial pre-conception weight loss in obese women: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018 Apr 24;19(1):248. doi: 10.1186/s13063-018-2615-6. PMID: 29690917; PMCID: PMC5926510.
23. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Lila A, Ejubović E, Soldo D. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Mar;34(3):184–188. doi: 10.1080/09513590.2017.1391209. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29037105.
24. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2017 Nov 1;23(6):681–705. doi: 10.1093/humupd/dmx027. PMID: 28961722.
25. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.* 2020 Aug;287(15):3141–3149. doi: 10.1111/febs.15322. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32255270.
26. Jiang YK, Deng HY, Qiao ZY, Gong FX. Visfatin level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem.* 2021 Oct;127(5):468–478. doi: 10.1080/13813455.2021.1874997. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33476191.
27. Li Y, Wang Y, Liu H, Zhang S, Zhang C. Association between HOMA-IR and ovarian sensitivity index in women with PCOS undergoing ART: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 9;14:1117996. doi: 10.3389/fendo.2023.1117996. PMID: 36967765; PMCID: PMC10034104.
28. Zhao A, Xiao H, Zhu Y, Liu S, Zhang S, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2022 Mar;26(3):275–289. doi: 10.1080/14728222.2022.2037556. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35107051.
29. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020 Jul 1;100(3):1149–1179. doi: 10.1152/physrev.00031.2019. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031903.
30. Laskowski D, Sjunnesson Y, Humblot P, Andersson G, Gustafsson H, Båge R. The functional role of insulin in fertility and embryonic development — What can we learn from the bovine model? *Theriogenology.* 2016 Jul 1;86(1):457–64. doi: 10.1016/j.theriogenol.2016.04.062. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27177960.
31. Tangseefa P, Martin SK, Fitter S, Baldock PA, Proud CG, Zannettino ACW. Osteocalcin-dependent regulation of glucose metabolism and fertility: Skeletal implications for the development of insulin resistance. *J Cell Physiol.* 2018 May;233(5):3769–3783. doi: 10.1002/jcp.26163. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28834550.
32. Namvarsigaroudi N, Tahmasebi Fard Z. Endometrial Expression of Insulin Signaling Pathway Genes in Pregnancy Leading to Abortion under 20 Weeks in Infertile Women: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril.* 2022 Oct 1;16(4):286–291. doi: 10.22074/ijfs.2021.534736.1163. PMID: 36273315; PMCID: PMC9627012.
33. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes.* 2021 May 15;12(5):616–629. doi: 10.4239/wjd.v12.i5.616. PMID: 33995849; PMCID: PMC8107978.
34. Demir M, Ince O, Ozkan B, Kelekci S, Sutcu R, Yilmaz B. Endometrial flushing α , β , integrin, glycodelin and PGF2 α levels for evaluating endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome, myoma uteri and endometrioma. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Sep;33(9):716–720. doi: 10.1080/09513590.2017.1318276. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28454508.
35. Belan M, Harnois-Leblanc S, Laferrère B, Baillargeon JP. Optimizing reproductive health in women with obesity and infertility. *CMAJ.* 2018 Jun 18;190(24):E742–E745. doi: 10.1503/cmaj.171233. PMID: 29914911; PMCID: PMC6008192.

36. Cuestas E, Rizzotti A. Recent advances in understanding pathophysiology of non-nutritional stunting in very preterm infants. *Clin Exp Pediatr*. 2025 Apr;68(4):287-297. doi: 10.3345/cep.2024.01354. Epub 2024 Dec 23. PMID: 39727023; PMCID: PMC11969205.
37. Bellver J, Marín C, Lathi RB, Murugappan G, et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021 Nov;28(11):3171-3180. doi: 10.1007/s43032-021-00631-1. Epub 2021 May 25. PMID: 34033112.
38. Matorras R, Exposito A, Ferrando M, Mendoza R, Larreategui Z, et al. Oocytes of women who are obese or overweight have lower levels of n-3 polyunsaturated fatty acids compared with oocytes of women with normal weight. *Fertil Steril*. 2020 Jan;113(1):53-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.059. PMID: 32033723.
39. Gao X, Li Y, Ma Z, Jing J, et al. Obesity induces morphological and functional changes in female reproductive system through increases in NF- κ B and MAPK signaling in mice. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Sep 24;19(1):148. doi: 10.1186/s12958-021-00833-x. PMID: 34560886; PMCID: PMC8462000.
40. Armstrong SC, Showell M, Stewart EA, Rebar RW, Vanderpoel S, Farquhar CM. Baseline anatomical assessment of the uterus and ovaries in infertile women: a systematic review of the evidence on which assessment methods are the safest and most effective in terms of improving fertility outcomes. *Hum Reprod Update*. 2017 Sep 1;23(5):533-547. doi: 10.1093/humupd/dmx019. PMID: 28903473.
41. Mahutte N, Kamga-Ngande C, Sharma A, Sylvestre C. Obesity and Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Jul;40(7):950-966. doi: 10.1016/j.jogc.2018.04.030. PMID: 29921431.
42. Pasquali R. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Front Horm Res*. 2018;49:114-130. doi: 10.1159/000485995. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29894990.
43. Semenyna H, Pankiv V, Pashkovska N, Korytko O, Pankiv I. Ovarian factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome. *Problems of endocrine pathology*. 2020;71(1):65-71. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.1.09>.
44. Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Dubiel M. Function of Follicular Cytokines: Roles Played during Maturation, Development and Implantation of Embryo. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 16;57(11):1251. doi: 10.3390/medicina57111251. PMID: 34833469; PMCID: PMC8625323.
45. Lin XH, Wang H, Wu DD, Ullah K, et al. High Leptin Level Attenuates Embryo Development in Overweight/Obese Infertile Women by Inhibiting Proliferation and Promotes Apoptosis in Granule Cell. *Horm Metab Res*. 2017 Jul;49(7):534-541. doi: 10.1055/s-0043-107617. Epub 2017 May 30. PMID: 28561185.
46. Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:152-159. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.001. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27866938.
47. Kloos J, Coyne K, Weinerman R. The relationship between anti-Müllerian hormone, body mass index and weight loss: A review of the literature. *Clin Obes*. 2022 Dec;12(6):e12559. doi: 10.1111/cob.12559. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36181300; PMCID: PMC9787654.
48. Freeman JR, Whitcomb BW, Roy A, Bertone-Johnson ER, Reich NG, Healy AJ. A pilot longitudinal study of anti-Müllerian hormone levels throughout gestation in low risk pregnancy. *Health Sci Rep*. 2018 Jun 19;1(8):e53. doi: 10.1002/hsr2.53. PMID: 30623089; PMCID: PMC6266452.
49. Yano Maher JC, Kumnick A, Sinai N, Su HI, Cameron KE, et al. A Mega-Analysis of Anti-Müllerian Hormone Levels in Female Childhood Cancer Survivors Based on Treatment Risk, Time since Treatment, and Pubertal Status. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2025 Apr;14(2):160-171. doi: 10.1089/jayao.2024.0093. Epub 2024 Sep 23. PMID: 39308417; PMCID: PMC12171692.
50. Yang B, Xie L, Zhang H, Zhu Q, et al. Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients. *J Gynecol Oncol*. 2018 May;29(3):e35. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e35. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29533020; PMCID: PMC5920219.
51. Bellver J, Marín C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021 Nov;28(11):3171-3180. doi: 10.1007/s43032-021-0063.
52. Almawi WY, Saldanha FL, Mahmood NA, et al. Relationship between VEGFA polymorphisms and serum VEGF protein levels and recurrent spontaneous miscarriage. *Hum Reprod*. 2013 Oct;28(10):2628-35. doi: 10.1093/humrep/det308. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23900206.
53. Viganò P, Ottolina J, Sarais V, Rebonato G, Somigliana E, Candiani M. Coagulation Status in Women With Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018 Apr;25(4):559-565. doi: 10.1177/1933719117718273. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28681683.
54. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Lila A, Ejubović E, Soldo D. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Mar;34(3):184-188. doi: 10.1080/09513590.2017.1391209. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29037105.
55. Galio L, Bernet L, Rodriguez Y, Fourcault C, Dieudonné MN, et al. The effect of obesity on uterine receptivity is mediated by endometrial extracellular vesicles that control human endometrial stromal cell decidualization and trophoblast invasion. *J Extracell Biol*. 2023 Jul 18;2(7):e103. doi: 10.1002/jex2.103. PMID: 38939074; PMCID: PMC11080792.
56. Hoek A, Wang Z, van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril*. 2022 Sep;118(3):456-462. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.020. PMID: 36116799.
57. Knowlden AP, Wilkerson AH, Dunlap KB, Stillefson M, Elijah OA. Systematic review of electronically delivered behavioral obesity prevention interventions targeting men. *Obes Rev*. 2022 Sep;23(9):e13456. doi: 10.1111/obr.13456. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35435299; PMCID: PMC9378674.
58. Kort JD, Winget C, Kim SH, Lathi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1400-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.036. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24581574.
59. Tang K, Guo Y, Wu L, Luo Y, Gong B, Feng L. A non-linear dose-response relation of female body mass index and in vitro fertilization outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Apr;38(4):931-939. doi: 10.1007/s10815-021-02082-8. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33496916; PMCID: PMC8079560.
60. Bortoletto P, Romanski PA, Magaoay BI, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Time from oocyte retrieval to frozen embryo transfer in the natural cycle does not impact reproductive or neonatal outcomes. *Fertil Steril*. 2021 May;115(5):1232-1238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.011. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33589140.

Отримано/Received 11.06.2025

Рецензовано/Revised 27.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2025

Information about author

Olena Savluk, MD, endocrinologist, medical center "Verum", Kyiv, Ukraine; e-mail: alena.savluk@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-5402-0897>

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

O.M. Savluk

Medical Center "Verum", Kyiv, Ukraine

Obesity and its negative impact on the fertility of women of reproductive age

Abstract. The global increase in obesity and its pronounced negative impact on the female reproductive system is of particular importance for clinical practice. The purpose of this review was to highlight the main pathophysiological mechanisms of obesity influence on the development of fertility in women of reproductive age. Currently, obesity has reached epidemic levels among women of reproductive age with a multitude of consequences. It predisposes to several reproductive complications that ultimately affect the level of fertility. Obesity leads to changes in sex hormone content due to increased estrogen levels, which, in turn, disrupts the normal processes necessary for the development of a receptive endometrium. Women with polycystic ovary syndrome, who also suffer from obesity, demonstrate a more severe metabolic and reproductive phenotype and have reduced fertility even with eumenorrhea and

worse results when using in vitro fertilization. Thus, the impact of obesity on fertility is multifaceted: hormonal disruptions, insulin resistance, inflammatory processes and adipocytokine dysfunction create an unfavorable environment for normal ovarian function and ensuring high-quality ovulation. The influence of this pandemic on women's reproductive capacity is a relevant and urgent problem of today that needs to be investigated. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier) and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were "obesity", "female fertility" and "infertility". A manual search of the bibliography of publications was used to identify study results that could not be found during the online search.

Keywords: obesity; female fertility; overweight; infertility; reproductive age; review

Teuta Mulla Goga^{1,2}, Afrim Zeqiraj^{2,3}, Dafina Zeqiraj^{1,2,4}

¹ Regional Hospital, Peja, Kosovo

² Polyclinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo

³ UBT-Higher Education Institution, Prishtina, Kosovo

⁴ University of Tetovo, Republic of North Macedonia

Thyroid lobectomy in childhood: a case study of papillary carcinoma

Abstract. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common form of thyroid cancer in children, although its presentation in this age group remains rare. PTC, despite having a good prognosis, can present more aggressively in children than in adults. Diagnosis typically begins with physical examination and ultrasound, followed by fine-needle aspiration biopsy (FNAB) for cytological assessment using the Bethesda system. Standard treatment for PTC is surgery — lobectomy or total thyroidectomy depending on disease spread, cytological findings, and patient profile. This paper presents the clinical case of a 9-year-old female patient with a suspicious thyroid nodule, successfully treated through thyroid lobectomy. Ultrasound revealed a solid, hypoechoic nodule with microcalcifications in the right thyroid lobe. FNAB returned a Bethesda V classification, raising suspicion for papillary carcinoma. After a multidisciplinary evaluation by the medical team (endocrinologist, surgeon, cytopathologist, radiologist, pediatric oncologist), a right thyroid lobectomy was decided upon for both diagnostic and therapeutic purposes. During surgery, a well-confined nodule was identified with no apparent invasion into surrounding tissues. Histopathological analysis confirmed papillary thyroid carcinoma, follicular variant, no vascular or extrathyroidal invasion, no metastases in the examined lymph nodes. These findings suggested a localized disease form with an excellent prognosis. Following the intervention, the patient recovered without complications: vital parameters remained stable, with no signs of bleeding or local infection; follow-up ultrasound at 6 weeks showed no residual formations, and normal structure of the left lobe and surrounding tissues. There was no need for total thyroidectomy or radioactive iodine therapy, in accordance with current protocols for localized cases. The importance of early diagnosis, appropriate surgical treatment, and careful clinical follow-up is discussed, as well as the role of a multidisciplinary team in managing pediatric endocrine oncology cases.

Keywords: thyroid; papillary carcinoma; childhood; lobectomy; case study

Introduction

Thyroid carcinoma is among the rarest malignancies in childhood, accounting for approximately 1.5–3 % of pediatric neoplasms [1]. Thyroid cancer is rare in children, but its incidence is increasing. Recent data have clarified important similarities and differences between thyroid cancers originating in childhood and in adulthood [2]. The genetic drivers of pediatric thyroid cancers are similar to those in adult tumors but comprise more gene fusions and fewer point mutations. Clinically, despite frequent metastatic spread, pediatric thyroid cancer has an excellent prognosis and mortality is rare [3]. Therefore, treatment approaches must weigh carefully the morbidity of thyroid cancer treatments against their benefits. Current key questions include which children require

total thyroidectomy rather than more limited and safer lobectomy, and in which children does the benefit of radioactive iodine therapy outweigh its risk of inducing a secondary malignancy. Finally, molecular therapies targeting genetic drivers of thyroid cancer now provide effective treatment for children with progressive, radioiodine-refractory disease, as well as opportunities to explore novel neoadjuvant uses that facilitate therapeutic surgery or radioactive iodine.

The most common type is papillary carcinoma (PTC), which, despite having a good prognosis, can present more aggressively in children than in adults [4, 5]. Diagnosis typically begins with physical examination and ultrasound (USG), followed by fine-needle aspiration biopsy (FNAB) for cytological assessment using the Bethesda system [6]. Standard

treatment for PTC is surgery — lobectomy or total thyroidectomy depending on disease spread, cytological findings, and patient profile [1].

Early identification and treatment of thyroid disease in children and adolescents is critical to optimize growth and development. The primary care physician plays a critical role in identifying patients at risk. An understanding of risk factors, clinical signs and symptoms, and interpretation of screening laboratories ensures an efficient and accurate diagnosis of these common disorders. Regular communication between the primary care physician and the subspecialist is critical to optimize outcome because the majority of patients with thyroid disorders will require long-term to lifelong medical therapy and/or surveillance [4].

Case presentation

The patient was a 9-year-old girl who complained of mild neck pain, a sensation of tightness, and localized warmth. Thyroid function was within normal reference values. USG revealed a solid, hypoechoic nodule with microcalcifications in the right thyroid lobe. FNAB returned a Bethesda V classification, raising suspicion for papillary carcinoma.

After a multidisciplinary evaluation by the medical team (endocrinologist, surgeon, cytopathologist, radiologist, pediatric oncologist), a right thyroid lobectomy was decided upon for both diagnostic and therapeutic purposes.

Intraoperative findings and histopathology. During surgery, a well-confined nodule was identified with no apparent invasion into surrounding tissues. Histopathological analysis confirmed:

- papillary thyroid carcinoma, follicular variant;
- no vascular or extrathyroidal invasion;
- no metastases in the examined lymph nodes.

These findings suggested a localized disease form with an excellent prognosis.

Postoperative status and follow-up. Following the intervention, the patient recovered without complications:

- vital parameters remained stable; no signs of bleeding or local infection;
- follow-up ultrasound at 6 weeks showed no residual formations, and normal structure of the left lobe and surrounding tissues;
- there was no need for total thyroidectomy or radioactive iodine therapy, in accordance with current protocols for localized cases [1, 7].

Discussion

Differentiated thyroid cancers, which include papillary, follicular and Hürthle cell cancers, are the most frequent pediatric endocrine neoplasia, although they are rare in children and adolescents [8]. Pediatric thyroid cancers have a different clinical presentation and course than those of adults. Compared to adults, lymph node metastasis, extrathyroidal extension and distant metastasis at presentation are more frequent in the pediatric age group [9]. However, the prognosis of thyroid cancer in children is usually more favorable compared to adults. Until recent years, children with thyroid cancers were managed according to the recommendations in adult guidelines. However, a more comprehensive diagnostic approach is essential in the pediatric age group,

realizing that pediatric thyroid cancers have different clinical outcomes. In 2015, the American Thyroid Association (ATA) published a guideline regarding the management of pediatric thyroid cancer. Since then, diagnosis and treatment modalities recommended in the ATA guideline have been used for pediatric thyroid cancers [1]. This case highlights the importance of a coordinated approach to managing thyroid nodules in pediatric age. According to the ATA [1], nodules > 1 cm with suspicious characteristics should undergo FNAB and be considered for surgery if classified as Bethesda IV–VI.

In pediatrics, papillary carcinoma often presents with lymphatic spread even in the absence of clinical symptoms [10]. However, in localized cases, lobectomy is sufficient, avoiding potential side effects of total thyroidectomy such as hypoparathyroidism or recurrent laryngeal nerve injury [11]. Additionally, long-term follow-up is crucial for pediatric PTC patients to detect recurrences or new formations [12]. This case reinforces the value of early intervention, evidence-based decision-making, and close communication among professionals from various disciplines.

In the pediatric population, the lower incidence of thyroid cancer together with a higher incidence of cervical lymph node metastasis, may be a possible reason for the increased risk of surgical complications. Therefore, it is recommended that thyroid surgery in children should be performed by high-volume thyroid surgeons. All children with newly diagnosed PTC should be comprehensively evaluated prior to surgery by a multidisciplinary team consisting of pediatric endocrinologists, radiologists, and surgeons to optimize surgical outcomes.

Conclusions

Thyroid lobectomy is an effective and safe surgical intervention in managing localized papillary carcinoma in children. Early diagnosis, appropriate treatment, and ongoing monitoring contribute to an excellent prognosis and help avoid more aggressive interventions when not necessary. Pediatric cases always require multidisciplinary assessment and careful application of modern clinical guidelines.

References

1. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenista S, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716–59. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
2. Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: recent developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(1):101715. doi: 10.1016/j.beem.2022.101715.
3. Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, Mostoufi-Moab S, Venkatramani R. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: an overview for the pediatric oncologist. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(6):e28141. doi: 10.1002/pbc.28141.
4. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: a review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):1008–19. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486.
5. Borysewicz-Sańczyk H, Paławska M, Zdrodowska M, Sawicka B, Pomaski J, et al. Childhood thyroid carcinoma — single-centre experience. *Endokrynol Pol*. 2021;72(6):676–77. doi: 10.5603/ep.a2021.0086.

6. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-46. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
7. Karapanou O, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kanaka-Gantenbein C. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update. *Hormones (Athens)*. 2017;16(4):381-87. doi: 10.14310/horm.2002.1758.
8. Tamam M, Uyanik E, Edis N, Mulazimoglu M, Ozpacaci T. Differentiated thyroid carcinoma in children: clinical characteristics and long-term follow-up. *World J Nucl Med*. 2019;19(1):28-35. doi: 10.4103/wjnm.wjnm_15_19.
9. Cakir AD, Bucak FT, Tarcin G, Turan H, Ozcan R, et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathological characteristics of 32 patients followed up in our pediatric endocrinology unit. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2023;57(2):224-31. doi: 10.14744/semb.2023.09216.
10. Vouchara A, Chorti A, Tzikos G, Menni A, Ntouma S, et al. Thyroidectomy in children and adolescents: a systematic review. *Gland Surg*. 2024;13(5):697-712. doi: 10.21037/gs-24-16.
11. Scholfield DW, Lopez J, Badillo ND, Eagan A, Levyn H, et al. Complications of thyroid cancer surgery in pediatric patients at a tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(12):7781-88. doi: 10.1245/s10434-023-14079-x.
12. Bussi res V, Roy S, Deladoey J, Rousseau  , St-Vil D, Pich  N. Pediatric thyroidectomy: favorable outcomes can be achieved by a multidisciplinary team of pediatric providers. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):527-30. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.029.

Received 11.06.2025

Revised 05.08.2025

Accepted 11.08.2025 ■

Information about authors

Teuta Mulla Goga, MD, Regional Hospital, Polyclinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo

Afrim Zeqiraj, Prof. Ass. Dr (Biochemistry), UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo; <https://orcid.org/0000-0001-8145-4503>

Dafina Zeqiraj, Polyclinic and Laboratory Alpha, Regional Hospital, Peja, Kosovo; University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences, Republic of North Macedonia

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.

Teuta Mulla Goga^{1,2}, Afrim Zeqiraj^{2,3}, Dafina Zeqiraj^{1,2,4}

¹ Regional Hospital, Peja, Kosovo

² Polyclinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo

³ UBT-Higher Education Institution, Prishtina, Kosovo

⁴ University of Tetovo, Republic of North Macedonia

Лобектомія щитоподібної залози в дитячому віці: клінічний випадок папілярної карциноми

Резюме. Папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) є найпоширенішою формою раку щитоподібної залози в дітей, хоча її маніфестація в цій віковій групі залишається рідкісною. ПКЩЗ, незважаючи на хороший прогноз, у дітей може мати більш агресивний перебіг, ніж у дорослих. Діагностичний процес полягає в проведенні фізикального огляду, ультразвукового дослідження (УЗД) і тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) для цитологічної оцінки за допомогою системи Bethesda. Стандартним методом лікування ПКЩЗ є хірургічне втручання — лобектомія або тотальна тиреоїдектомія залежно від поширення захворювання, цитологічних знахідок та профілю пацієнта. Наведено клінічний випадок підозри на вузол щитоподібної залози в 9-річній дівчинки, лікування якої за допомогою лобектомії було успішним. Під час УЗД виявлено щільний, гіпоехогенний вузол із мікрокальцинатами в правій частці щитоподібної залози. За даними ТАПБ отримано результат: категорія V згідно з класифікацією Bethesda (підозра на папілярну карциному). Після комплексного обстеження медичною командою (ендокринолог, хірург, цитопатолог, рентгенолог, дитячий онколог) було прийнято рішення про

проведення правобічної лобектомії щитоподібної залози як із діагностичною, так і терапевтичною метою. Під час операції виявлено чітко відмежований вузол без ознак інвазії в навколишні тканини. Гістопатологічний аналіз підтвердив діагноз ПКЩЗ, фолікулярний варіант, без судинної або екстратиреоїдної інвазії та без метастазів у досліджуваних лімфатичних вузлах. Ці дані свідчать про локалізовану форму захворювання з відмінним прогнозом. Після втручання пацієнтка виписана з клініки без ускладнень: життєво важливі параметри залишалися стабільними, не було жодних ознак кровотечі або місцевої інфекції, контрольне УЗД через 6 тижнів не показало залишкових утворень, а структура лівої частки та навколишніх тканин була нормальною. Не виникло потреби в тотальній тиреоїдектомії або терапії радіоактивним йодом відповідно до чинних протоколів щодо локалізованих випадків. Обговорюється важливість ранньої діагностики, відповідного хірургічного лікування й ретельного клінічного спостереження, а також роль багатопрофільної команди у веденні дітей із раком ендокринної системи.

Ключові слова: щитоподібна залоза; папілярна карцинома; дитинство; лобектомія; клінічний випадок



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA

(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОЛІКУВАННЯ 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