



International journal of endocrinology

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

МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 21, № 7, 2025

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

7



*“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, № 7, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif.ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 21, № 7, 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 23.10.2025 р., протокол № 3*

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 14,88

Тираж 3000 прим. Зам. 2025-iej-151.

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-journal.com

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, № 7, 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" (23.10.2025, Protocol № 3)*

*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 14,88

Circulation 3000. Order 2025-iej-151.

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-journal.com>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor

Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko V.O.

(Kharkiv, Ukraine)

Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Vlasenko M.V.

(Vinnytsia, Ukraine)

Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)

Goncharova O.A.

(Kharkiv, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.

(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.

(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.

(Kyiv, Ukraine)

Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Palamarchuk V.O.

(Kyiv, Ukraine)

Pasyechko N.V.

(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)

Serhiyenko O.O. (Lviv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Bednarczuk T.

(Warsaw, Poland)

Prof. Brenta G.

(Buenos Aires, Argentina)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas M.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standler E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.

(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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

© Bukovinian State Medical University, 2025
© Zaslavsky O. Yu., 2025

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Маркін Л., Шатилович К., Малачинська М.</i> Особливості перебігу пологів у жінок із соматичними, ендокринними та репродуктивними розладами під час воєнного стану в Україні	8	<i>L. Markin, K. Shatylovych, M. Malachynska</i> Peculiarities of the course of labor in women with somatic, endocrine and reproductive health disorders during martial law in Ukraine	8
<i>Хорошун Е.М., Лурін І.А., Місюра К.В., Макаров В.В., Негодуйко В.В., Бунін Ю.В., Чернобиль Б.М., Селюкова Н.Ю.</i> Класифікація вогнепальних поранень щитоподібної залози	14	<i>E.M. Khoroshun, I.A. Lurin, K.V. Misiura, V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, Yu.V. Bunin, B.M. Chernobil, N.Yu. Seliukova</i> Classification of gunshot wounds of the thyroid gland	14
<i>Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б.</i> Терапевтичний потенціал комбінованої нутрицевтичної терапії в регуляції глікемії при цукровому діабеті. Результати клінічного дослідження	21	<i>L.K. Sokolova, Yu.B. Belchina</i> Therapeutic potential of combined nutraceutical therapy in glycemic regulation in diabetes mellitus. Clinical study results	21
<i>Юзвенко В.С., Товкай О.А., Комісаренко Ю.І.</i> Наслідки порушення сну у пацієнтів з інсулінорезистентністю під час воєнного стану в Україні	26	<i>V.S. Yuzvenko, O.A. Tovkai, Y.I. Komisarenko</i> Consequences of sleep disorders in patients with insulin resistance during martial law in Ukraine	26
<i>Лукашук І.В., Ризничук М.О., Малиновська Т.М., Кваченюк Д.А., Пахомова В.Г., Спринчук Н.А., Большова О.В.</i> Показники сироваткового вітаміну D та його зв’язок з поліморфізмом BsmI гена рецептора вітаміну D у дітей української популяції з цукровим діабетом 1-го типу	33	<i>I.V. Lukashuk, M.O. Ryznichuk, T.M. Malinovska, D.A. Kvachenyuk, V.G. Pakhomova, N.A. Sprynchuk, O.V. Bolshova</i> Serum vitamin D indicators and its relationship with the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene in children of the Ukrainian population with type 1 diabetes	33
<i>Роговий Ю.Є., Білоокій О.В., Ушенко О.Г., Білоокій В.В., Копчук Т.Г.</i> Патофізіологія дизрегуляційного і класичного патологічних процесів та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці захворювань щитоподібної залози	39	<i>Yu.Ye. Rohovyi, O.V. Bilookyi, O.H. Ushenko, V.V. Bilookyi, T.H. Kopchuk</i> Pathophysiology of dysregulated and classical pathological processes and possibilities of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of thyroid diseases	39
<i>Noor Q. Mudhaffer, Ismail A. Abdul Hassan</i> Експресія та поліморфізми гена <i>IRS1</i> , пов’язані з ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу в іракських пацієнтів	47	<i>Noor Q. Mudhaffer, Ismail A. Abdul Hassan</i> Expression and polymorphisms of the <i>IRS1</i> gene as related with the risk of type 2 diabetes mellitus in Iraqi patients	47
<i>Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Дроник І.С., Абрагамович Х.Я., Діденко О.З., Дробінська Н.В., Федечко М.Й., Кобак Л.О., Івасівка Р.С., Леонт’єва З.Р., Матушчак О.М., Базилевич А.Я.</i> Порівняльна характеристика ліпідного спектра у пацієнтів з кардіоренометаболічним синдромом залежно від його стадії та цукровим діабетом 2-го типу	52	<i>N.V. Chmyr, R.Ya. Dutka, I.S. Dronyk, Kh.Ya. Abrahamovych, O.Z. Didenko, N.V. Drobinska, M.Y. Fedechko, L.O. Kobak, R.S. Ivasivka, Z.R. Leontieva, O.M. Matushchak, A.Ya. Bazylevych</i> Comparative characteristics of lipid spectrum in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome depending on its stage and type 2 diabetes mellitus	52

<i>Пилипчук В.І., Генюк І.І., Шевчук І.М., Гаврилюк В.М., Кузенко Р.Т.</i>	<i>V.I. Pylypchuk, I.I. Heniuk, I.M. Shevchuk, V.M. Havryliuk, R.T. Kuzenko</i>
Вплив цукрового діабету на перебіг та результати лікування рідинних збігів у пацієнтів з гострим панкреатитом 61	Impact of diabetes mellitus on the course and outcomes of fluid collections in patients with acute pancreatitis 61
<i>Thikra Majid Muhammed, Aliaa Hashim Farag, Zina Lafta Hassan, Osama A. Mohsein</i>	<i>Thikra Majid Muhammed, Aliaa Hashim Farag, Zina Lafta Hassan, Osama A. Mohsein</i>
Порівняльний аналіз PSMA, PCA3 та TMPRSS2-ERG як діагностичних і прогностичних біомаркерів у хворих на рак передміхурової залози 67	Comparative analysis of PSMA, PSA3, and TMPRSS2-ERG as diagnostic and prognostic biomarkers in prostate cancer patients 67
<i>Дербак М.А., Тімашев В.В., Ганич О.Т., Свистак В.В., Данканич Є.О.</i>	<i>M.A. Derbak, V.V. Timashev, O.T. Hanych, V.V. Svistak, Ye.O. Dankanych</i>
Поширеність захворювань гастроудоденальної ділянки в пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією 74	Prevalence of gastroduodenal disorders in patients with thyroid dysfunction 74
<i>Федяєва С., Меленко С., Фармага М., Лещук Я., Яцюк В., Ломейко С.</i>	<i>S. Fediaieva, S. Melenko, M. Farmaha, Ya. Leshchuk, V. Yatsiuk, S. Lomeiko</i>
Оцінка ефективності низькоуглеводної та низькожирової дієти з додатковим використанням амінокислот для зниження маси тіла 80	Assessment of the efficacy of a low-carbohydrate and low-fat diet with additional use of amino acids for body weight reduction 80
<i>Zainab Khalid Shehab Almkhtar</i>	<i>Zainab Khalid Shehab Almkhtar</i>
Оцінка гістопатологічної відповіді на неoad'ювантне лікування аденокарциноми прямої кишки 86	Assessment of histopathologic response to neoadjuvant treatment in rectal adenocarcinoma 86
<i>Ковальчук Л.Є., Попадинець О.Г., Дідушко О.М., Кулинич Г.Б., Белінський М.В., Герашенко А.С., Марків І.М.</i>	<i>L.Ye. Kovalchuk, O.H. Popadynets, O.M. Didushko, H.B. Kulynych, M.V. Bielinskyi, A.S. Herashchenko, I.M. Markiv</i>
Експериментальний аналіз ремоделювання міокарда під впливом комбінованого метаболічного і гемодинамічного стресу та його фармакологічна корекція 95	Experimental analysis of myocardial remodeling under combined metabolic and hemodynamic stress and its pharmacological correction 95
<i>Урбанович А.М., Сідельник Н.Я.</i>	<i>A.M. Urbanovych, N.Ya. Sidelnyk</i>
Роль метформіну у лікуванні жінок із метаболічними порушеннями 102	The role of metformin in the treatment of women with metabolic disorders 102
<i>Борута Н.В., Шепітько В.І., Михайленко В.В., Вільхова О.В., Рудь М.В., Лисаченко О.Д., Пелипенко Л.Б., Волошина О.В., Левченко О.А., Сербін С.І., Стецук Є.В.</i>	<i>N.V. Boruta, V.I. Shepitko, V.V. Mykhailenko, O.V. Vilkhova, M.V. Rud, O.D. Lysachenko, L.B. Pelypenko, O.V. Voloshyna, O.A. Levchenko, S.I. Serbin, Ye.V. Stetsuk</i>
Морфометрична оцінка екзокринної та ендокринної частин підшлункової залози у щурів за умов тривалого впливу триптореліну (експериментальне дослідження) 108	Morphometric evaluation of the exocrine and the endocrine parts of the pancreas in rats under conditions of long-term triptorelin exposure (experimental study) 108
<i>Кирилюк М.Л., Паньків В.І.</i>	<i>M.L. Kyryliuk, V.I. Pankiv</i>
Дестероїдизація як методологія зниження ризику надниркової недостатності в дорослих хворих неендокринологічного профілю: дані літератури та власний досвід 116	Desteroidization as a methodology for reducing the risk of adrenal insufficiency in adult non-endocrine patients: literature data and own experience 116
<i>Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Кіхтяк Т.А., Ланюш Ф.В.</i>	<i>Kh.A. Moskva, O.P. Kikhtyak, T.A. Kikhtiak, F.V. Laniush</i>
Схильність до метаболічних порушень, асоційована з кишковою мікробіотою, починається під час внутрішньоутробного розвитку і зберігається протягом усього життя 123	The predisposition to metabolic disorders associated with the gut microbiota begins during fetal development and persists throughout life 123



Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються однією з провідних причин смерті в усьому світі. У той же час до 80 % випадків серцевих захворювань та інсультів можна було б уникнути шляхом здійснення профілактичних заходів. У людей із цукровим діабетом (ЦД) ризик розвитку ССЗ особливо підвищений. **Цьогорічна тема Всесвітнього дня серця «Не пропусти жодного моменту»** наголошує на профілактиці та колективних діях, насамперед щодо пропагування здорового способу життя. З огляду на тривожну реальність для людей із ЦД зосередженість на профілактиці є особливо важливою.

ССЗ і ЦД 2-го типу значною мірою залежать від повсякденного способу життя, включно з харчуванням і фізичною активністю. Згідно з даними Програми профілактики діабету в США, інтенсивні втручання в спосіб життя знижують захворюваність на ЦД зі стійкими перевагами при 21-річному спостереженні. На противагу цьому ССЗ при ЦД 1-го типу менше пов'язані зі способом життя і більше — з довгостроковими судинними наслідками життя із самим захворюванням. При цьому довша тривалість ЦД і більше глікемічне навантаження є ключовими факторами. Хронічна гіперглікемія може спричинити ендотеліальну дисфункцію через різні механізми, включно з оксидативним стресом, запаленням судин і потовщенням стінки артерій.

Ефективне лікування гіперглікемії має вирішальне значення для зменшення довгострокових серцево-судинних ускладнень. Однак неоптимальний менеджмент

ЦД залишається глобальною проблемою. Лише в 55 % людей із ЦД у світі хвороба діагностована, а серед тих, хто отримує лікування, менше за половину досягають оптимального глікемічного контролю. Тому профілактика повинна виходити за рамки глікемічного контролю. Вона має бути інтегрована в усі аспекти лікування ЦД, від інформування громадськості до комплексного управління факторами ризику ССЗ. Послання Всесвітнього дня серця слугує своєчасним нагадуванням про те, що кожна дія на індивідуальному, громадському чи популяційному рівні наближає нас до поліпшення серцево-судинного здоров'я і життя людей із ЦД у всьому світі.

Хотілося б зупинитися на деяких аспектах поліпшення допомоги людям із ЦД. Ідеться про **рутинне визначення кетонів у сечі**. Зазвичай використовується визначення кетонів у сечі, адже це простий і неінвазивний метод, який можна застосовувати для регулярного моніторингу без спеціального обладнання. До того ж це загалом доступніше, ніж аналіз крові, для проведення частих оцінок стану організму. Водночас визначення кетонів у сечі має вагомі обмеження. По-перше, це дає відтерміновану картину, оскільки рівень кетонів у сечі може відставати від рівня в крові на 2–4 години через накопичення кетонів із часом. По-друге, при сурогатному вимірюванні клінічно значущих капілярних кетонів (β -гідроксибутирату, 3- β -ОНВ) при діабетичному кетоацидозі (ДКА) співвідношення 3- β -ОНВ/ацетоацетат збільшується з 1 : 1 до 5 : 1,1. Під час лікування ДКА

3-β-ОНВ окиснюється назад до ацетоацетату. У результаті рівень 3-β-ОНВ зменшиться, але ацетоацетат збільшиться. Отже, при вимірюванні ацетоацетату сечовими смужками можна спочатку недооцінити тяжкість ДКА, а потім продовжувати одержувати позитивні показання після завершення стану ДКА. По-третє, статус гідратації та функція нирок можуть впливати на показники кетонів в сечі, потенційно призводячи до мінливості результатів. Напівкількісний тест вказує лише на наявність великої, помірної, малої або слідової кількості кетонів у сечі. Це може ввести в оману користувача щодо інтерпретації зміни кольору. Якщо важко отримати зразок сечі, це може затримати встановлення діагнозу. Вимірювання неточно відображають поточні умови, якщо сеча перебувала в сечовому міхурі декілька годин. До того ж результати визначення кетонів у сечі зчитуються зі смужки візуально, а при ЦД часто порушується колірний зір.

Серед обмежень визначення кетонів у сечі також зазначимо, що їх визначення обмежує реабсорбція, оскільки кетони переважно реабсорбуються, а рівень кетонів у сечі може не відразу відображати зміни кетонів у крові. Із часом нирки підвищують ефективність реабсорбції, зменшуючи втрату кетонів із сечею. Наприклад, у людей, які тривалий час перебувають на кетогенній дієті, може бути низький рівень кетонів у сечі або вони взагалі можуть бути відсутні, незважаючи на високий рівень кетонів у крові. Дегідратація посилює реабсорбцію кетонів, знижуючи концентрацію кетонів у сечі, тоді як споживання великої кількості рідини розріджує кетони в сечі, роблячи результати ненадійними.

Як відомо, при ДКА в крові переважає β-гідроксибутират. Стандартні тест-смужки на кетони в сечі виявляють ацетооцтову кислоту, але не β-гідроксибутират, що може занижувати ступінь кетозу. Тому для точного клінічного контролю кетоацидозу слід рекомендувати визначення β-гідроксибутирату в плазмі крові.

Отже, зупинимося на перевагах визначення кетонів у крові. Насамперед це точність, адже аналізи крові вимірюють β-гідроксибутират, основне кетонове тіло під час кетозу, забезпечуючи точну оцінку поточного рівня кетонів. Аналіз своєчасно відображає концентрацію кетонів у реальному часі, що дозволяє негайно приймати клінічні рішення. Клінічна значущість аналізу полягає в тому, що підвищені рівні β-гідроксибутирату є критичним маркером для діагностики й лікування ДКА. Спеціальний прилад для визначення кетонів у крові не потребує калібрації (Wellion GALILEO), для цього достатньо краплі крові.

Сучасні настанови (Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group guidelines on the management of DKA in adults, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State, NICE Guidelines) вказують, що вимірювання рівня кетонів у крові є найкращою практикою моніторингу відповіді на лікування ЦД. Портативні вимірювачі кетонів тепер також дозволяють проводити тестування β-гідроксибутирату як основного кетону крові.

Слід пам'ятати про можливість виникнення еуглікемічного кетоацидозу на тлі терапії інгібіторами натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу. Тому для таких людей рекомендується проведення регулярного самоконтролю кетонів у крові з допомогою глюкометрів з функцією визначення кетонів у крові.

Стандарти лікування ЦД Американської діабетичної асоціації 2024 року також рекомендують визначення β-гідроксибутирату в крові як кращий спосіб, ніж дослідження кетонів у сечі, для діагностики й моніторингу ДКА.

Вітання читачам зі столиці Чилі — Сантьяго! Кожна країна особлива, кожна стає відкриттям. Завжди відчуваєш внутрішній неспокій, коли літак здійснив посадку в чужому аеропорту, відчиняються двері — і перед тобою розкривається цілий незвіданий світ. Нова країна — це нові враження, нові емоції, нові знання, нова частинка в пазлі розуміння нашої планети, розуміння себе. Усі переживання й емоції, отримані в подорожах, назавжди залишаються з нами. Це цінність, якої нас ніхто ніколи не позбавить.

У мене теж була мрія — поїхати на край світу... Із самого дитинства таким краєм світу мені здавалася далека південноамериканська країна Чилі.

Ще навчаючись на першому курсі Івано-Франківського державного медичного інституту, я з хвилюванням дізнався про військовий заколот у Чилі у вересні 1973 року, організований військовими, незадоволеними соціалістичним курсом обраного в 1971-му президента Сальвадора Альєнде. Чилі 1973 року — це приклад звичайної країни, яка стала майданчиком для з'ясування стосунків двох великих держав. І ось через пів століття знаходжуся поблизу президентського палацу Ла Монеда в чилійській столиці.

Чилійське суспільство досі залишається розколотим у своєму ставленні до перевороту Піночета: одні вважають його рятівником вітчизни і творцем чилійського економічного дива, інші називають жорстоким убивцею. Унікальна особистість, яка зіграла вирішальну роль для свого народу під час Холодної війни і залишилась однією з найсуперечливіших постатей світової політики. Досі людство ламає голову над тим, з ким поставити в один ряд чилійського диктатора: з найжорстокішими тиранами і злочинцями чи з найвидатнішими політиками-реформаторами. Він урятував країну від краху, підняв економіку і рівень життя, відстояв демократію. Але якою ціною?

На сьогодні Чилі є однією з найбільш стабільних країн Латинської Америки, що має високі показники економічного розвитку. Це справді одна з найдовших (має довжину понад 4000 км з півночі на південь) і найвужчих (від узбережжя Тихого океану до високогірних плато і сніжних вершин Анд) країн світу, з унікальним поєднанням природи, культури та традицій.

З побажанням читачам мандрувати, і не заради втечі від життя, а щоб воно не втекло від нас, адже в мандрах — уся суть людського прагнення до свободи, новизни та гармонії.

*Головний редактор професор,
член Національної спілки журналістів України
Володимир Іванович Паньків* ■

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1631>

L. Markin, K. Shatylovych, M. Malachynska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Peculiarities of the course of labor in women with somatic, endocrine and reproductive health disorders during martial law in Ukraine

Abstract. Background. Since February 24, 2022, during the full-scale war, air raid sirens have sounded more than 750 times and more than 60 massive shelling incidents have taken place in Lviv Hospital District. Pregnant women's exposure to acute or prolonged chronic stress has had a negative impact on the course of pregnancy and childbirth, increasing the number of complications. The purpose was to study the impact of martial law on the course of labor in patients of Lviv Hospital District. **Materials and methods.** A retrospective study of the features of the course of labor and the postpartum period in 15,448 women who gave birth in the hospitals of Lviv Hospital District during 2024 was conducted. These patients were included in the first observation group. The statistical indicators were compared with those in 2021 (second observation group, $n = 19,113$). Quantitative data are presented as integers and percentages. Statistical processing of the study results was performed using the Statistica 10.0 software package (StatSoft Inc., USA) with the usage of standard methods of variation statistics and Student's test to assess the difference in quantitative characteristics between groups with a distribution close to normal. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** War has become an extremely aggressive stress factor that has led to the emergence of mental and neurotic disorders of an anxiety-phobic nature in pregnant women, which caused an increase in the incidence of such complications of labor as intranatal distress, anomalies of labor activity, premature placental abruption, uterine bleeding, and progression of preeclampsia. A significant number of elderly pregnant women with a burdened reproductive and somatic history, high parity, complicated course of pregnancy resulted in an increase in the frequency of planned and urgent surgical delivery by cesarean section (by 2.2 %), septic intrapartum and postpartum complications (by 16.92 %), and preterm birth (by 1 %). **Conclusions.** During 3 years of war, the incidence of such complications of delivery as obstructive labor/clinically narrow pelvis, intranatal distress, abnormal labor activity, placental abruption, uterine bleeding, progression of preeclampsia, as well as septic complications, increased. Among the reasons for an increase in the percentage of preterm births, acute and chronic psychogenic stress and a high frequency of infectious and inflammatory pathology of the genitourinary tract in pregnant women should be highlighted. An increase in the rate of cesarean section in Lviv Hospital District is explained by the deterioration of the initial somatic and reproductive health of pregnant women, an increase in the age limit and parity, in the frequency of intrapartum complications, and the concentration of internally displaced pregnant women with one or more uterine scars. The war in Ukraine, which continues to destroy the mental and physical health of our women, necessitates the provision of not only medical but also psychosocial support during pregnancy and labor. One of the crucial tasks of modern obstetrics is to provide medical resources and train medical staff to work in emergency situations.

Keywords: martial law; complications of labor; endocrine and reproductive health; obesity; stress

Introduction

The key manifestations of negative demographic trends in Ukraine are low birth rates, a high level of premature mortality, imbalance of the labor market, and massive forced displacement of the population within and outside Ukraine. Even before the war, the birth rate in Ukraine was one of the lowest in Europe [1, 2].

The war has separated many families that could have had children over the past 3 years — up to 4 million Ukrainian women have been forced to leave their country because of russian armed aggression and occupation, and hundreds of thousands of Ukrainian men have been mobilized into the Armed Forces of Ukraine. According to the UN High Commissioner for Refugees, as of February 2023,

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

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

Для кореспонденції: Катерина Шатилевич, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна; e-mail: shatik2@ukr.net
For correspondence: Kateryna Shatylovych, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: shatik2@ukr.net

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

more than 8 million refugees from Ukraine were registered in Europe. 86 % of the total number of refugees are women and children [3].

From 24.02.2022 to the present, during the full-scale war in Lviv Hospital District, air raid sirens sounded more than 750 times and more than 60 massive shelling took place. All this time, patients have been in shelters, organized mainly in underground rooms, which are not always comfortable for both women in labor and staff providing assistance during delivery.

Fear of childbirth, which accompanies almost every pregnant woman, was aggravated by anxiety about the possible inability to contact an ambulance station during an alarm, to get to a maternity hospital, and the horror of the bombing. Panic for their own lives and the lives of their relatives, uncertainty about their future, change of residence, deterioration of their financial situation, serious psychological trauma, and inaccessibility of medical care led not only to a deterioration in the quality of life of women, but also to serious violations in health [4].

Staying pregnant in conditions of acute or long-term chronic stress has negatively affected the course of pregnancy and childbirth, increasing the number of complications [5, 6]. This situation with pregnant women, parturients and postpartum women requires mandatory monitoring to improve the quality of medical care, identify additional, due to the 3-year martial law in the country, risk factors for the development of obstetric and perinatal pathology, develop preventive and therapeutic measures, and, if necessary, introduce new forms of work with them.

Aim of the study was to investigate the impact of martial law on the course of labor in patients of Lviv Hospital District.

Materials and methods

A retrospective study of the features of the course of labor and the postpartum period in 15448 women who gave birth in the hospitals of Lviv Hospital District during 2024 was conducted. These patients were included in the first (I) observation group. The statistical indicators were compared with those in 2021 (second observation group (II), $n = 19,113$). Quantitative data are presented as integers and percentages (%). Statistical processing of the study results was performed using the Statistica 10.0 software package (StatSoft Inc., USA) with the usage of standard methods of variation statistics and Student's test to assess the difference in quantitative characteristics between groups with a distribution close to normal. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

According to medical records among the examined women, the uncomplicated course of pregnancy in group I was observed only in 3,522 women (22.8 %). The rest had concomitant pregnancy complications (Fig. 1). 40.8 % of pregnant women in group I suffered from anemia of varying severity due to inadequate (deficient) and unbalanced nutrition. Anemia is known to be a marker of social disadvantage, because this pathology is well amenable to preventive and corrective measures [7]. There was an increase in the level of thyroid gland diseases (from 12.3 % in 2021 to 19.8 % in 2024, $p < 0.05$), obesity (from 15.5 % in 2021 to 27.5 % in 2024, $p < 0.05$), cardiovascular

diseases (from 6.3 % in 2021 to 10.2 % in 2024, $p < 0.05$). Noteworthy was the significant proportion of inflammatory diseases of the genitourinary system (chronic pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, recurrent colpitis, cervicitis), which was the result of the lack of prenatal preparation, examination and sanitation during pregnancy and before delivery [8].

Fear of their husbands' deaths at the front prompted a large number of women who had postponed motherhood to become pregnant. In this regard, the number of elderly primiparous (> 35 years old) whose pregnancy occurred with the use of assisted reproductive technologies has increased. For certain reasons, women's desire to have a 3rd child has increased, which has raised the age of pregnant women to 40 or more years. A high percentage of extragenital and gynecological pathology in women aged 35 years and older ($n = 4889$ (31.6 %)) led to a significant increase in the incidence of complications during pregnancy for both mother and fetus, and an increase in the incidence of planned surgical delivery for maternal indications (Table 1). The most common complication during pregnancy in this category of women was hypertensive disorders (57.0 %), which occurred against the background of hypertension, chronic pyelonephritis, obesity, and neurocirculatory dystonia [9, 10]. In general, in pregnant women of Lviv Hospital District, late preeclampsia was diagnosed in 10.2 % of cases in 2024, which exceeded this figure in 2021 (6.6 %) by 3.6%.

In women who gave birth in 2021, the threat of abortion complicated the course of the first half of pregnancy in 7.8 %, in 2024 — in 16.9 % ($p < 0.05$), and in the second half — in 13.6 and 21.4 %, respectively ($p < 0.05$). Ultrasound examination on the eve of delivery diagnosed a small for gestational age fetus (SGA)/fetal growth retardation (FGR) in 6.7 % of pregnant women in 2021 and in 17.3 % of pregnant women in 2024 ($p < 0.05$), polyhydramnios — in 12.4 % (2021) and 18.6 % (2024) of patients, oligohydramnios — in 9.6 % (2021) and 15.9 % (2024) cases (Fig. 1).

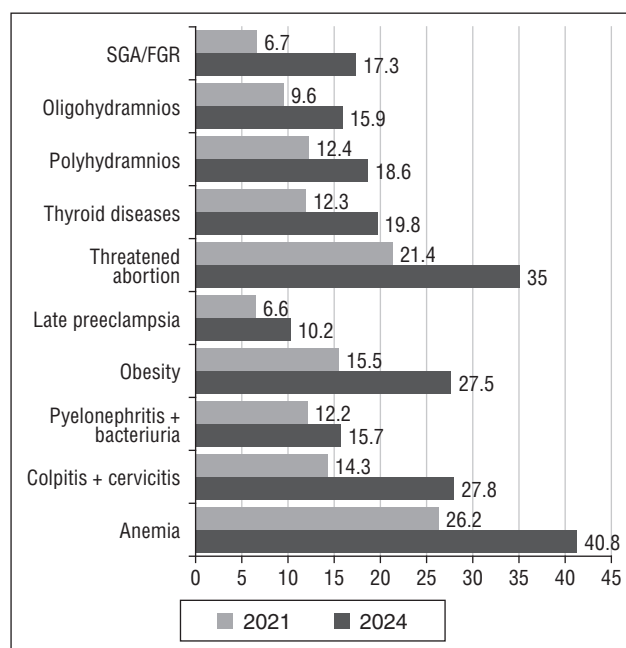


Figure 1. The incidence of pregnancy complications in patients of Lviv Hospital District in 2021 and 2024 (%)

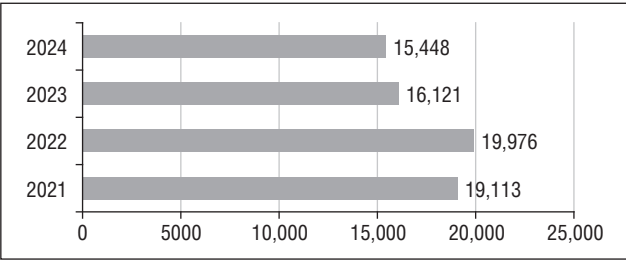


Figure 2. Number of deliveries in Lviv Hospital District (2021–2024)

According to the annual statistical reports on the state of the population of Ukraine, the total number of deliveries in Lviv Hospital District was 15,448, which is 3665 births less compared to 2021 (Fig. 2).

Over the past 4 years, there has been a steady increase in the cesarean section (CS) rate in Lviv Hospital District, which in 2024 amounted to 29.96 %, which is 2.2 % higher compared to 2021. In the structure of indications for CS, the presence of a uterine scar accounted for 39.3 %, with 2 or more scars in more than 40 % of operated patients. The latter is due to an increase in the rate of CS over the past 10 years in Ukraine as a whole and the concentration of pregnant forced migrants with this pathology from the occupied territories and areas of active hostilities in the safer Lviv region.

A detailed analysis of the indications for CS in patients of observation groups I and II showed an increase in the proportion of urgent pathology in 2024. In 2021, emergency CS operations of 1–3 levels of urgency were performed for the following indications: fetal distress during labor (5.1 %), obstructive labor/clinically narrow pelvis (4.2 %), placental abruption (2.5 %), and abnormal labor activity (2.2 %). In 2024, among the indications for urgent CS, the following dominated: obstructive labor/clinically narrow pelvis — 9.1 %, intranatal fetal distress — 7 %, abnormal labor ac-

tivity that is not amenable to medical therapy in the first stage of labor — 4.9 %, placental abruption — 4.2 %, severe preeclampsia — 3.4 % (Table 1).

Among the causes of obstructive labor in the first observation group, the following prevailed: fetal macrosomy — 256 (60.7 %), deflexed vertex presentation — 94 (22.3 %), postterm pregnancy — 44 (10.4 %), contracted pelvis of a patient (1–2 degrees of narrowing) with fetal weight of more than 3500 g — 28 (6.6 %). A significant increase in the percentage of fetal macrosomia in patients of group I with a normal body mass index (BMI) is noteworthy. In addition to the unbalanced nature of the pregnant woman’s diet (binge eating during and especially after the end of military alarm/bombing), another factor that is also significant in the development of fetal macrosomia is the chronic maternal stress during pregnancy [11].

It should be noted that in 42.3 % of patients in group I, whose labor was complicated by fetal distress, progression of late preeclampsia, placental abruption, which required urgent delivery by CS, there were neurotic disorders of an anxiety-phobic nature.

The increase in the frequency of labor abnormalities in 2024, which required operative delivery by CS in 4.9 % (in 2021 — 2.2 %, $p < 0.05$), was notable. The main part was the primary weakness of the uterine contractions, which was not corrected by medication.

10,819 (70.04 %) deliveries in 2024 and 13,808 (72.24 %) in 2021 were completed through natural birth canals, among which 67.2 % were complicated in 2024 and only 49.7 % in 2021 ($p < 0.05$). The most typical complications of deliveries in both 2021 and 2024 were: premature rupture of amniotic membranes (26.6 and 38.3 %), labor abnormalities (2.4 and 5.3 %), fetal distress during labor (1.8 and 4.6 %), uterine bleeding (1.5 and 2.8 %), progression of late preeclampsia (0.9 and 1.9 %) ($p < 0.05$).

Table 1. Structure of indications for cesarean section in 2021 and 2024 (%)

Indications	2021	2024
Uterine scar	31.9	39.3* ↑
Breech presentation	12.7	10.8* ↓
Obstructive labor/clinically narrow pelvis	4.2	9.1* ↑
Intranatal fetal distress	5.1	7* ↑
Abnormal labor activity that is not amenable to medical therapy in the first stage of labor	2.2	4.9* ↑
Placental abruption	2.5	4.2* ↑
Extragenital pathology	2.1	3.6* ↑
Antenatal fetal distress	13.0	3.5* ↓
Severe preeclampsia	1.8	3.4* ↑
Others (<i>in vitro</i> fertilization, prolonged treatment of infertility, pregnant woman’s age > 40, etc.)	2.0	3.3* ↑
Multiple pregnancy	5.3	2.3* ↓
Placenta previa	3.1	2.2
Failed induction of labor	1.9	2.1
Transverse and oblique position of the fetus	8.3	2.1* ↓
Tumors of the female genital organs, genital anomalies, cervical cancer, perineal tear of the third degree	1.8	1.0
Fetal indications (gastroschisis, diaphragmatic hernia, etc.)	0.8	1.0
Umbilical cord loops prolapse	1.3	0.2* ↓

Notes: * — the difference in indicators is statistically significant in women of groups I and II ($p < 0.05$); ↑ — a significant increase in the indicator; ↓ — a significant decrease in the indicator.

A significant frequency of concomitant infectious pathology (Fig. 2) in patients who gave birth in 2024 was further realized in a higher frequency of infectious complications of labor compared to 2021 (Fig. 3). Thus, prelabor rupture of the fetal membranes (PRM) occurred in 16.2 % of cases in 2021 and in 18.5 % of cases in 2024, preterm prelabor rupture of the fetal membranes (PPRM) — in 10.4 and 19.8 % of cases ($p < 0.05$), chorioamnionitis — in 1.1 and 4.2 % of cases ($p < 0.05$), postpartum endometritis — in 0.8 and 2.9 % of cases ($p < 0.05$), sepsis — in 0 and 0.02 % (2 patients), respectively.

The causes of severe bleeding (more than 1000 ml), which occurred in 49 (0.32 %) patients of group I and in 29 (0.15 %) patients of group II, were: placental abruption (19 and 10 patients, $p < 0.05$), placenta accreta (14 and 6 patients, $p < 0.05$), placenta previa (2 and 4 patients), uterine rupture (2 and 0 patients); in the third and early postpartum period of delivery — atony/hypotony of the uterus (9 and 7 patients), placenta adherens (1 and 0 patients), defect of the placenta (1 and 1 patients), birth canal injuries (1 and 1 patient).

It is characteristic that fetal distress during labor in both groups was diagnosed predominantly in primiparous women. The main causes of fetal distress were placental dysfunction, umbilical cord abnormalities (two or more cord entanglement, completely short umbilical cord), labor abnormalities, chorioamnionitis, and unknown factors.

Obstetric and social risk factors have already been identified and described above, which subsequently influenced the features of delivery. However, the main role should still be given to psychological factors (chronic and acute stress), the initial pregestational state of the somatic and reproductive health of women, the change in the age qualification of patients towards its growth, high parity (more than 3 deliveries in history).

The high frequency of the threat of abortion in the early and late gestational term was realized in the growth of the level of preterm deliveries by 1 % in 2024 compared to 2021 (Fig. 4). Also, in group I, the proportion of very early preterm deliveries (22–27⁺6 weeks) increased by 8.6 % (Fig. 5).

Discussion

Stress hormones are known to cause hyperglycemia by suppressing insulin secretion, which increases the body's resistance, especially in critical situations. Under chronic stress, excessive pathological stimulation can cause disruption of adaptation, metabolic disorders and, as a result, an increase in BMI, both in pregnant women and fetuses [12]. The latter are the result of dysfunction of the suprasedgmental department of the autonomic nervous system due to chronic

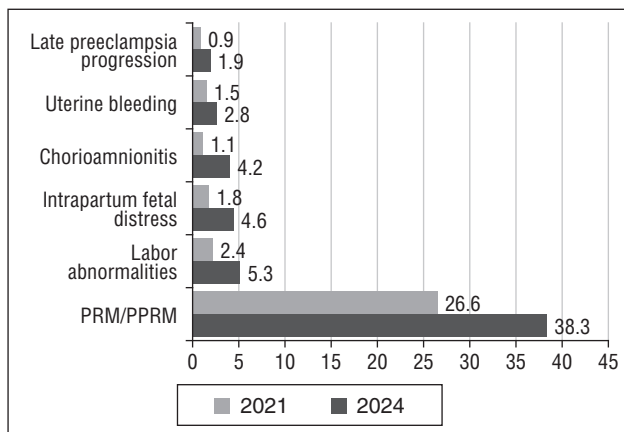


Figure 3. Frequency of intrapartum complications in patients of Lviv Hospital District in 2021 and 2024 (%)

stress (nightly military anxieties, shelling and related chronic insomnia, absence of a loved one during pregnancy and childbirth (husband at the front), worries about the condition of the fetus, material and household, family troubles) [13].

As it is known, for the normal onset and progression of uterine contractions, the formation of a labor dominant is necessary, in which the state of the patient's CNS plays an important role [14]. A successful course of labor requires comfortable, cozy conditions (individual delivery room, partner assistance/support from a loved one, a sense of security). It is clear that the women in labor in 2024 had a pathological type of psychological component of gestational dominant, which was formed against the background of increased reactive and personal anxiety due to long-term stress, and a high percentage of abnormalities of labor activity [15, 16].

The war has become an extremely aggressive stressor that has led to the emergence of mental and neurotic disorders of anxiety and phobia in pregnant women, which has led to an increase in the frequency of such complications of the delivery course as intranatal distress, labor abnormalities, placental abruption, uterine bleeding, and progression of preeclampsia [17, 18].

A significant number of elderly pregnant women with a compromised reproductive and somatic history, high parity, complicated course of pregnancy resulted in an increase in the frequency of planned and urgent surgical delivery by CS (by 2.2 %), septic intrapartum and postpartum complications (by 16.92 %).

The increase in the number of preterm births by 1 % is significant. One of the pathogenetic components of this complication is the disruption of adaptive and compensatory mechanisms of homeostasis, which develops as a result of

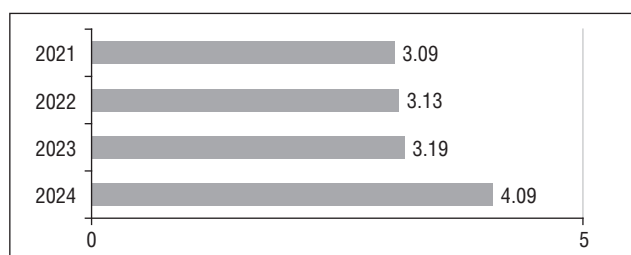


Figure 4. Number of preterm deliveries in Lviv Hospital District (2021–2024) (%)

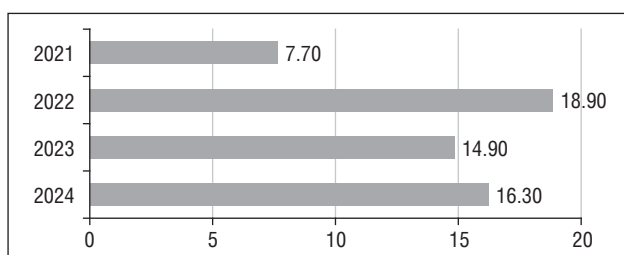


Figure 5. Proportion of early preterm deliveries at 22–27⁺6 weeks in Lviv Hospital District (2021–2024) (%)

various, including psychogenic, stress factors that accompany almost the entire pregnancy of women living under martial law, anxiety, and shelling [19]. In consequence, the sympathetic-adrenal system is activated, catecholamine production increases, uterine contractions intensify, and the corresponding clinical picture develops [20]. An extremely important reason for very early preterm labor (22–27⁺ weeks) should be considered a high incidence of infectious and inflammatory pathology of the genitourinary tract in this category of patients [21].

Conclusions

During the 3 years of war, the incidence of such complications of deliveries as obstructive labor/clinically narrow pelvis, intranatal distress, abnormal labor activity, premature placental abruption, uterine bleeding, progression of pre-eclampsia, as well as septic complications, increased.

Among the reasons for the increase in the percentage of preterm deliveries, acute and chronic psychogenic stress and a high frequency of infectious and inflammatory pathology of the genitourinary tract in pregnant women should be highlighted.

The increase in the rate of CS in Lviv Hospital District is explained by the deterioration of the initial somatic and reproductive health of pregnant women, the increase in the age limit and parity, the increase in the frequency of intrapartum complications, and the concentration of internally displaced pregnant women with one or more uterine scars. The war in Ukraine, which continues to destroy the mental and physical health of our women, necessitates the provision of not only medical but also psychosocial support during pregnancy and labor. One of the crucial tasks of modern obstetrics is to provide medical resources and train medical staff to work in emergency situations.

References

1. Almoshantaf MB, Swed S, Sakkour R, Shoib S. War and health crisis: humanitarian catastrophe in Ukraine. *Int J Surg.* 2023;109(7):2131–2132. doi: 10.1097/js9.000000000000051. 2020;11:1170
2. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Guri-anov V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine.* 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008.
3. UNHCR, UN Refugee Agency, Study: Effective Coverage and Barriers to Access to the Social Protection System in Ukraine. 2024. Available from: <https://www.unhcr.org/ua/overview>.
4. Mitina SV, Mitina OL. Psycho-emotional states of pregnant women in a situation of uncertainty. *Scientific Notes of Vernadsky TNU. Series: Psychology.* 2023;34(73),3:54–59. doi: 10.32782/2709-3093/2023.3/09.
5. Johnson RJ, Antonaccio O, Botchkovar E, Hobfoll SE. War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 2022;57(9):1807–16. doi: 10.1007/s00127-021-02176-9.
6. Keebayoon A, Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. War in Ukraine and women's and perinatal health: Correspondence. *Sexual & Reprod Healthcare.* 2022;33:E100750. doi: 10.1016/j.srhc.2022.100750.
7. Korriku B, Tartaraj A. Economic effects of the war in Ukraine and recession. *F1000 Research.* 2023;12:525. doi: 10.12688/f1000research.132365.3.
8. Zhabchenko IA, Korniyets NG, Kovalenko TM. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? *Reproductive health of women.* 2023;1(64):21–28. Available from: <http://repro-health.com.ua/article/view/276245/271416>.
9. Belyi D, Nastina O, Sydorenko G, et al. State of cardiovascular system in militaries of Ukraine armed forces under the war with Russia. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2023;28:254–66. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-254-266.
10. Fontanarosa PB, Flanagan A, Golub RM. Catastrophic Health Consequences of the War in Ukraine. *JAMA.* 2022;327(16):1549–50. doi: 10.1001/jama.2022.6046.
11. Krupelnyska L, Morozova-Larina O. Perinatal experiences of Ukrainian women at the beginning of the war. *J Reprod Infant Psychol.* 2023;43(2):532–49. doi: 10.1080/02646838.2023.22408.
12. Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:107–30. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153245.
13. Markin LB, Malachynska MY. The problem of the influence of war factors on the course of pregnancy in women in Ukraine. *Actual Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2024;2:5–12. doi: 10.11603/24116-4944.2024.2.15079.
14. Astakhov VM, Batsylieva O, Puz I. Clinical and psychological aspects of pregnancy and features of the course of labor in women with different types of psychological component of gestational dominant. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020;22(5). Available from: <http://znmj.zsmu.edu.ua/article/view/214762>.
15. Shatylovych KL, Markin LB. Peculiarities of labor activity in the presence of inflammation of the uterine layers and placental membranes. *Reproductive Endocrinology.* 2024;5–6(70):28–37. doi: 10.18370/2309-4117.2023.70.28-37.
16. Miliutina KL, Makaruk KM. Psychological well-being of pregnant women during the war. *J Mod Psychol.* 2022;3:92–100. doi: 10.26661/2310-4368/2022-3-12.
17. Awuah WA, Adebuseye FT, Tan JK, et al. The silent war: PTSD in Ukraine: insights from other war-affected nations for treating intergenerational PTSD. *Int J Surg.* 2023;109(11):3698–99. doi: 10.1097/js9.0000000000000597.
18. Ayeen SS, Kasahun AW, Zewdie A. Depression during pregnancy and associated factors among women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):220. doi: 10.1186/s12884-024-06409-y.
19. Khorram-Manesh A, Goniewicz K, Burkle FM. Social and Healthcare Impacts of the Russian-Led Hybrid War in Ukraine — A Conflict With Unique Global Consequences. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness.* 2023;17:E432. doi: 10.1017/dmp.2023.91.
20. Korniyets NG, Yenikeeva VM, Tertychna-Telyuk SV, Karpenko EP. Clinical and statistical analysis of the course of preterm birth based on the materials of the municipal enterprise “Regional Perinatal Center of the Rivne Regional Council” for 2013–2023. 2024;6(77):44–50. *Reproductive Health of Woman.* 2024;6:44–50. doi: 10.30841/2708-8731.6.2024.313545.
21. Shatylovych KL, Markin LB. The association of inflammatory changes of the uterus and chorioamniotic membranes with different types of labor activity anomalies. *Wiad Lek.* 2023;77(8):1582–92. doi: 10.36740/WLek202408108.

Received 12.08.2025

Revised 13.10.2025

Accepted 20.10.2025 ■

Information about authors

Leonid Markin, DSc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0237-7808>

Kateryna Shatylovych, DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8465-0355>

Maria Malachynska, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-9812-9802>

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

Information about funding. The authors received no financial support for their study.

Authors' contribution. L. Markin, K. Shatylovych, M. Malachynska — conceptualization, writing, review and editing.

Маркін Л., Шатилович К., Малачинська М.

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

Особливості перебігу пологів у жінок із соматичними, ендокринними та репродуктивними розладами під час воєнного стану в Україні

Резюме. Актуальність. З 24 лютого 2022 року, під час повномасштабної війни, у межах Львівського госпітального округу сирени повітряної тривоги лунали понад 750 разів та сталося більше 60 масованих обстрілів. Гострий або тривалий хронічний стрес негативно позначився на перебігу вагітності й пологів, збільшивши кількість ускладнень. **Мета:** вивчити вплив воєнного стану на перебіг пологів у пацієнток Львівського госпітального округу. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне дослідження особливостей перебігу пологів та післяпологового періоду в 15 448 жінок, які народжували в лікарнях Львівського госпітального округу протягом 2024 року (перша група спостереження). Статистичні показники порівнювали з даними 2021 року (друга група спостереження, $n = 19\,113$). Кількісні дані подано у вигляді цілих чисел та відсотків. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) з використанням стандартних методів варіаційної статистики й критерію Стюдента для оцінки різниці кількісних характеристик між групами з розподілом, близьким до нормального. Різниця вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. **Результати.** Війна стала надзвичайно агресивним стресовим фактором, який спричинив появу психічних і невротичних розладів тривожно-фобічного характеру у вагітних, що зумовило підвищення частоти таких ускладнень пологів, як інтранатальний дистрес, аномалії пологової діяльності, передчасне відшарування плаценти, маткові кровотечі та прогресування прееклампсії. Значна кількість вагітних старшого віку з обтяженим

репродуктивним і соматичним анамнезом, високим паритетом (> 3 пологів в анамнезі), ускладненим перебігом вагітності обумовили збільшення частоти планових та термінових оперативних розроджень шляхом кесаревого розтину (на 2,2 %), септичних інтранатальних і післяпологових ускладнень (на 16,92 %) та передчасних пологів (на 1 %). **Висновки.** Протягом трьох років війни зростає частота ускладнень, як-от обструктивні пологи/клінічно вузький таз, інтранатальний дистрес, аномалії пологової діяльності, відшарування плаценти, маткові кровотечі, прогресування прееклампсії, а також септичних ускладнень. Серед причин збільшення кількості передчасних пологів слід виділити гострий та хронічний психогенний стрес і високу частоту інфекційно-запальної патології сечостатевого тракту у вагітних. Підвищення частоти кесаревого розтину у Львівському лікарняному округу пояснюється погіршенням вихідного соматичного й репродуктивного здоров'я вагітних, зростанням вікової межі та паритету, частішими інтранатальними ускладненнями і концентрацією внутрішньо переміщених вагітних жінок з одним або кількома рубцями на матці. Війна в Україні, що продовжує руйнувати психічне та фізичне здоров'я наших жінок, зумовлює необхідність надання не лише медичної, а й психосоціальної підтримки під час вагітності і пологів. Одним із ключових завдань сучасного акушерства є забезпечення медичними ресурсами та підготовка медичного персоналу до роботи в умовах надзвичайних ситуацій.

Ключові слова: воєнний стан; ускладнення пологів; ендокринне та репродуктивне здоров'я; ожиріння; стрес

УДК 616.3-001.45:616.441-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1632>

Хорошун Е.М.^{1,2}, Лурін І.А.^{3,4}, Місюра К.В.⁵, Макаров В.В.^{1,2}, Негодуйко В.В.^{1,2},
Бунін Ю.В.¹, Чернобіль Б.М.¹, Селюкова Н.Ю.^{5,6}

¹ Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний 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 ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

⁶ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Класифікація вогнепальних поранень щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. У статті проведений аналіз обстеження та лікування вогнепальних поранень шиї з ушкодженням щитоподібної залози (ЩЗ) за останні три роки в умовах Військово-медичного клінічного центру Північного регіону КМС ЗСУ. **Мета:** розробка та впровадження класифікації вогнепальних поранень шиї з ушкодженням ЩЗ. **Матеріали та методи.** Усі пацієнти були чоловічої статі, мали вогнепальні осколкові поранення шиї. Виконані лабораторні дослідження, ультразвукове дослідження шиї, мультиспіральна комп'ютерна томографія голови, шиї, органів грудної клітки та черевної порожнини, таза з контрастуванням та без, рентгенографічні дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини, відеоезофагогастро-дуоденоскопія та відеобронхоскопія, електрокардіографія. **Результати.** Частота вогнепальних поранень шиї з ушкодженням ЩЗ за роками (2022, 2023, 2024) становить 5,2; 9,3; 8,7 %. Частота ушкоджень ЩЗ вогнепального походження за останні 2 роки збільшилась, що пов'язано із застосуванням противником дронів. У середньому, за нашими даними, ушкодження ЩЗ серед вогнепальних поранень шиї з ушкодженням порожнистих та паренхіматозних органів становить 7,5 %. Класифікація побудована на основі даних обсягу ушкодження, відповідної тактики лікування та можливої замісної гормональної терапії (якщо не було її призначено до поранення), які розподілені за класами. За обсягом ушкодження розподіл такий: I клас — забій ЩЗ, II клас — поверхневе ушкодження (до 0,5 см глибиною), III клас — глибоке ушкодження, до 50 % частки, IV клас — глибоке ушкодження, більше ніж 50 % частки, V клас — розтрощення ЩЗ. За класами частота ушкоджень ЩЗ розподілена: II клас — 41,4 %, I клас — 34,3 %, III клас, клиноподібна або крайова резекція, резекція полюса або перешийка — 20,7 %, IV клас, гемітиреоїдектомія — 3,4 %, V клас, тиреоїдектомія — 0 %. Усі поранення були осколковими. Ізольованих поранень ЩЗ не визначалось, що пов'язано з її анатомічним розташуванням. За тактикою лікування: II клас, первинна хірургічна обробка рани — 41,4 %, I клас, консервативна терапія — 34,3 %, III клас — 20,7 %, IV клас — 3,4 %, V клас — 0 %. Замісна гормональна терапія була в подальшому призначена пацієнтам з IV класом. Середній термін лікування становив $10,2 \pm 1,3$ доби. **Висновки.** Вогнепальні поранення шиї з ушкодженням ЩЗ є рідкісною патологією. Запропонована класифікація дозволяє визначитися з лікувальною тактикою та прогнозом. Анатомічні та фізіологічні особливості ЩЗ повинні братися до уваги при оперативному лікуванні ЩЗ при її ушкодженні. Оперативні втручання з приводу ушкоджень ЩЗ слід проводити на рівні ROLE IV за наявності відповідних фахівців та обладнання.

Ключові слова: вогнепальні поранення шиї; ушкодження щитоподібної залози; класифікація

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

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

Для кореспонденції: Негодуйко Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби, начальник клініки невідкладної медичної допомоги (та прийому і евакуації), Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, вул. Культури, 5, м. Харків, 61058, Україна; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; тел.: +380 (50) 452-32-73; професор, кафедра хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна

For correspondence: Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kultury st., 5, Kharkiv, 61058, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

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

Вступ

Упродовж багатьох століть частота бойових поранень шиї залишалася незмінною і становила всього 1–2 % [1]. На ці статистичні дані значною мірою вплинула висока частота загибелі поранених у шию на полі бою, яка в патологоанатомічному профілі досягала 11–13 % [2]. У зв'язку з удосконаленням засобів індивідуального захисту військовослужбовців та їх швидкої авіамединої евакуації частка поранень шиї в збройних конфліктах останніх років становила 3–4 % [3]. Через стримане ставлення до ранніх оперативних втручань летальність при пораненнях шиї на попередніх етапах медичної евакуації перевищувала 54 % та майже у 80 % поранених розвивалися тяжкі ускладнення. На сучасному етапі у лікуванні бойових поранень шиї летальність серед поранених у шию не перевищує 2–6 % [4, 5].

За досвідом Другої світової війни встановлено, що поранення ЛОР-органів і шиї спостерігалися у 1,6 % поранених, 0,8 % були ізольованими і 0,8 % — поєднаними. Розподіл поранень ЛОР-органів залежно від виду ранового агента такий: кульові — 32,2 %, осколкові — 66,1 %, інші — 1,7 %; за локалізацією: поранення шиї (з ушкодженням глотки, гортані, шийного відділу стравоходу) — 17,7 % [6, 7].

До бойових травм шиї належать вогнепальні травми (кульові, осколкові і мінно-вибухові поранення, вибухові травми), невогнепальні травми (відкриті та закриті механічні травми, невогнепальні поранення) й їх різні поєднання. Відповідно до загальних принципів класифікації бойової хірургічної травми розрізняють ізольовані, множинні та поєднані травми (поранення) шиї. Вогнепальні й невогнепальні поранення шиї бувають поверхневими, що поширюються не глибше підшкірного м'яза (*m. platysma*), і глибокими, що поширюються глибше за нього. У межах шийної ділянки можуть бути ушкоджені м'які тканини і внутрішні структури [8].

До внутрішніх структур шиї належать магістральні та другорядні судини (сонні артерії й їх гілки, хребетна артерія, внутрішня та зовнішня яремні вени, підключичні судини та їх гілки), порожнисті органи (гортань, трахея, глотка, стравохід), паренхіматозні органи (щитоподібна залоза, слинні залози), шийний відділ хребта й спинного мозку, периферичні нерви (блукаючі та діафрагмальні нерви, симпатичний стовбур, коріння шийних і плечових сплетень), під'язикова кістка, грудна лімфатична протока. Для морфологічної та нозологічної характеристик поранень внутрішніх структур шиї застосовуються різні класифікації [9].

За характером ранового каналу поранення шиї поділяються на сліпі, наскрізні (сегментарні, діаметральні, трансцервікальні, які проходять через сагітальну площину шиї) та дотичні (тангенціальні). Слід також враховувати локалізацію ранового каналу відносно запропонованих ще М.І. Пироговим трьох зон шиї. Зона I, яка часто співвідноситься з верхньою апертурою грудей, розташовується нижче перснеподібного хряща до нижньої межі шиї. Зона II знаходиться у середній частині шиї та поширюється від перснеподібного хряща до лінії, що з'єднує кути нижньої щелепи. Зона III розташовується вище кутів нижньої щелепи до верхньої межі шиї. Необ-

хідність такого поділу обумовлена такими положеннями, які значною мірою впливають на вибір хірургічної тактики: по-перше, значним розходженням між зональною локалізацією ран і частотою ушкодження внутрішніх структур шиї; по-друге, принциповою відмінністю методів діагностики обсягу ушкодження й оперативних доступів до судин і органів шиї у цих зонах [11].

Відсутність даних у літературі про класифікацію вогнепальних поранень шиї з ушкодженням щитоподібної залози (ЩЗ) спонукала авторів розробити та впровадити класифікацію вогнепальних поранень шиї з ушкодженням ЩЗ, що буде цікавим широкому колу військово-польових хірургів.

Мета: розробка та впровадження класифікації вогнепальних поранень шиї з ушкодженням щитоподібної залози.

Матеріали та методи

У статті проведений аналіз обстеження та лікування вогнепальних поранень шиї з ушкодженням ЩЗ за останні три роки в умовах Військово-медичного клінічного центру Північного регіону КМС ЗСУ. Усі пацієнти були чоловічої статі, мали вогнепальні осколкові поранення шиї. Середній вік пацієнтів становив $43,6 \pm 0,8$ року.

Усі пацієнти були оглянуті, вивчені скарги та анамнез. Виконані лабораторні дослідження: загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма крові на апаратах Respons 920 (Німеччина) і Lab Analyt (Китай), HumaClot Duo Plus (Німеччина), Labline 40 і Sunrise (Австрія) з додатковим обладнанням BIORAD і BIOSAN. Групу крові та Rh-фактор визначали методом стандартних сироваток.

Аналіз крові на гормони (трийодтиронін вільний, тироксин вільний, тиреотропний гормон) виконували методом імуноферментного аналізу на аналізаторі LabLine-90. Ультразвукові дослідження шиї виконані на апараті Logiq P8P910 (США, 2021).

Мультиспіральна комп'ютерна томографія голови, шиї, органів грудної клітки та черевної порожнини, таза (МСКТ голови, шиї, ОГК та ОЧП, таза) виконана на апараті Revolution EVO (2021) з кроком томографа 0,5 мм з контрастуванням та без. Рентгенографічні дослідження ОГК та ОЧП виконували за допомогою комплексу рентгенографічного діагностичного КРД-50 INDIASCOP-01 (Україна). Відеоезофагогастродуоденоскопія та відеобронхоскопія виконувались на відеоендоскопічній системі Olympus CV-170, 2016, для виключення ушкодження порожнистих органів. Електрокардіографію проводили на електрокардіографі XAI PEOK (Україна).

Для діагностики та видалення феромагнітних сторонніх тіл застосовували набір хірургічного інструменту, розроблений у Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону.

Результати

За нашими даними, за локалізацією вогнепальні поранення шиї трапляються у 2,1 % випадків.

Частота вогнепальних поранень шиї з ушкодженням ЩЗ за роками (2022, 2023, 2024) становить 5,2; 9,3; 8,7 % (рис. 1).

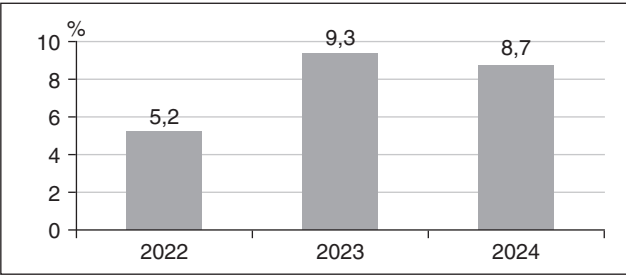


Рисунок 1. Частота вогнепальних поранень щитоподібної залози з ушкодженням щитоподібної залози

Частота ушкоджень ЩЗ вогнепального походження за останні два роки збільшилась, що пов'язано із застосуванням противників дронів. У середньому, за нашими даними, ушкодження ЩЗ серед вогнепальних поранень щитоподібної залози з ушкодженням порожнистих та паренхіматозних органів становить 7,5 %.

Особливості діагностики: при вогнепальних пораненнях щитоподібної залози виконується МСКТ щитоподібної залози та за показаннями МСКТ щитоподібної залози з контрастуванням. Частіше ушкоджується разом із залозою щитоподібний хрящ, судини, рідше — гортань, трахея, стравохід та магістральні судини щитоподібної залози. Завдяки накопиченню йоду ЩЗ відбувається краща візуалізація ушкоджених ділянок (рис. 2).

Класифікація побудована на основі даних щодо обсягу ушкодження, відповідної тактики лікування та можливої замісної гормональної терапії (якщо не було її призначено до поранення), які розподілені за класами (табл. 1).

Залежно від характеру ушкодження травми ЩЗ поділяються на різні класи. Аналіз частоти цих ушкоджень, наведений на рис. 3, свідчить про їх співвідношення та розподіл за ступенем тяжкості. Це дозволяє краще зрозуміти епідеміологію таких травм і розробити відповідні протоколи лікування.

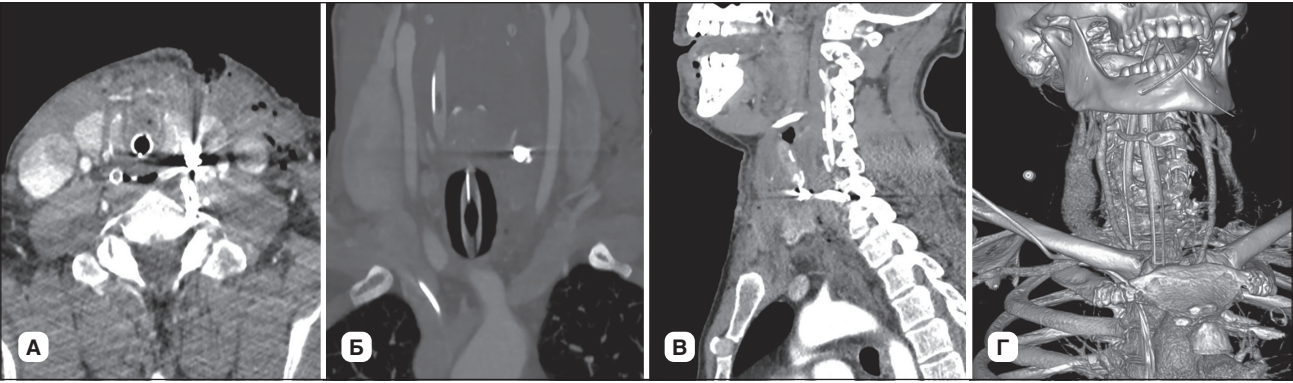


Рисунок 2. МСКТ щитоподібної залози в ангіорежимі при надходженні пораненого: ознаки ушкодження лівої частки ЩЗ з численними сторонніми тілами (металевими осколками): А — аксіальна проекція; Б — коронарна проекція; В — сагітальна проекція; Г — 3D-моделювання

Таблиця 1. Класифікація вогнепальних поранень щитоподібної залози

Клас	Обсяг ушкодження	Тактика	Замісна гормональна терапія
I	Забій	Консервативна	Ні
II	Поверхнєве ушкодження (до 0,5 см глибиною)	ПХО рани	Ні
III	Глибоке ушкодження, до 50 % частки	Клиноподібна або крайова резекція, резекція полюса або перешийка	Ні
IV	Глибоке ушкодження, більше ніж 50 % частки	Гемітиреоїдектомія	Можлива
V	Розтрощення залози	Тиреоїдектомія	Обов'язкова

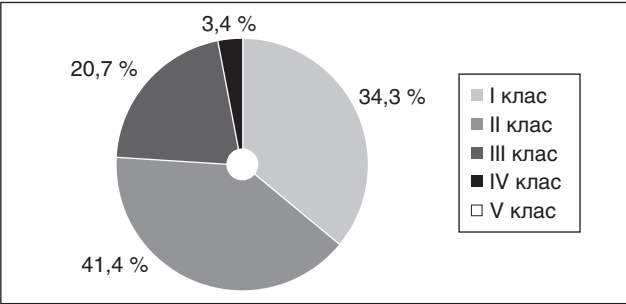


Рисунок 3. Частота ушкоджень щитоподібної залози за класами

За обсягом ушкодження розподіл такий: I клас — забій ЩЗ, II клас — поверхнєве ушкодження (до 0,5 см глибиною), III клас — глибоке ушкодження, до 50 % частки, IV клас — глибоке ушкодження, більше ніж 50 % частки, V клас — розтрощення ЩЗ.

За класом частота ушкоджень ЩЗ розподілена: II клас — 41,4 %, I клас — 34,3 %, III клас, клиноподібна або крайова резекція, резекція полюса або перешийка — 20,7 %, IV клас, гемітиреоїдектомія — 3,4 %, V клас, тиреоїдектомія — 0 %. Усі поранення були осколковими. Ізольованих поранень ЩЗ не визначалось, що пов'язано з її анатомічним розташуванням.

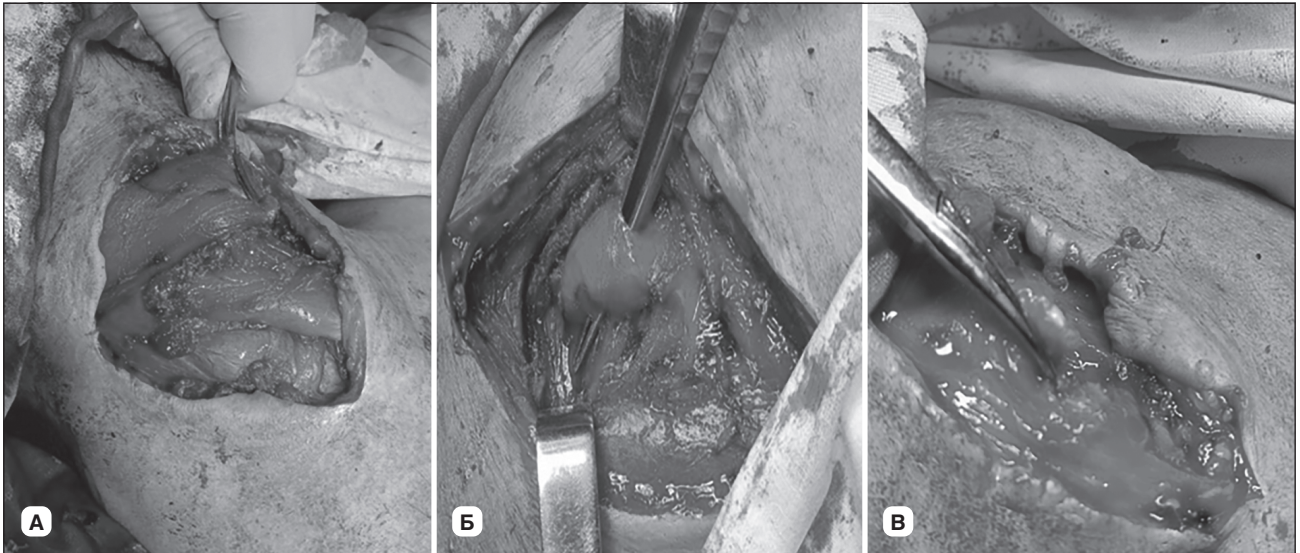


Рисунок 4. Інтраопераційні дані при вогнепальних пораненнях щитоподібної залози. Вогнепальне ушкодження щитоподібної залози: А — I клас; Б — II клас; В — III клас

За тактикою лікування: II клас, первинна хірургічна обробка (ПХО) рани — 41,4 %, I клас, консервативна терапія — 34,3 %, III клас — 20,7 %, IV клас — 3,4 %, V клас — 0 %. Замісна гормональна терапія була призначена пацієнтам з IV класом через місяць після оперативного лікування на підставі обстеження гормонального статусу.

Інтраопераційні дані при вогнепальних пораненнях щитоподібної залози надані на рис. 4.

Середній термін лікування становив $10,2 \pm 1,3$ доби. Ускладнень після оперативних втручань на ЩЗ не було.

Обговорення

Існуюча класифікація [12] ушкоджень ЩЗ та бойової травми [13] із урахуванням набутого досвіду вже не задовольняє військово-польових хірургів. Там відсутня деталізація ушкоджень ЩЗ.

Прототипом для формування класифікації ушкоджень ЩЗ є AAST-OIS classification Всесвітнього товариства екстреної хірургії (World Society of Emergency Surgery), Американської асоціації хірургії травми (AAST) [14, 15], яка була розширена за рахунок хірургічної тактики та проведення замісної гормональної терапії.

Анатомічні та фізіологічні особливості ЩЗ мають враховуватися при прийнятті рішення щодо обсягу оперативного лікування ЩЗ при її ушкодженні. ЩЗ є непарним ендокринним органом, тому від обсягу резекції залежить можлива замісна терапія [16]. V клас ушкодження ЩЗ у наших спостереженнях не траплявся, але він можливий, тому такі ушкодження виділені в окремий клас.

Більше ніж 10 років у практиці хірургів України застосовується сучасний хірургічний магнітний інструмент харківського виробництва [17], який розподілений по трьох наборах. Застосування магнітного хірургічного інструменту дозволяє малотравматично видаляти феромагнітні сторонні тіла різної локалізації, зокрема із ЩЗ.

Висновки

Вогнепальні поранення щитоподібної залози є рідкісною патологією.

Запропонована класифікація ушкоджень щитоподібної залози дозволяє визначитися з лікувальною тактикою та прогнозом.

Анатомічні та фізіологічні особливості щитоподібної залози повинні братися до уваги при оперативному лікуванні на щитоподібній залозі при її ушкодженні.

Оперативні втручання з приводу ушкоджень щитоподібної залози слід проводити на рівні ROLE IV за наявності відповідних фахівців та обладнання.

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

Внесок авторів. Е.М. Хорошун — автор ідеї; І.А. Лурін — концепція і дизайн дослідження; В.В. Макаров, Н.Ю. Селюкова — редакція статті; К.В. Місюра, Ю.В. Бунін, Б.М. Чернобіль — надання матеріалу; В.В. Негодуйко — написання статті.

Список літератури

- Holcomb JB, Rauch TM 2nd, Dittlinger S, Dorlac WC, Hamm TE, Rauch TM, West TA, Polk TM. Assessment and training of Ukrainian trauma and combat casualty care via international symposia. *J Trauma Acute Care Surg.* 2025 Aug 1;99(3S Suppl 1):S150-S156. doi: 10.1097/TA.0000000000004722. Epub 2025 Jul 15. PMID: 40668277.
- Sobko I, Sivash I, Rogovsky V, Koval B, Slobodianiuk A. Surgical management of retroperitoneal vascular injuries in combat abdominal trauma: Experience at Role 2 facilities during the war in Ukraine. *J Trauma Acute Care Surg.* 2025 Aug 1;99(3S Suppl 1):S91-S98. doi: 10.1097/TA.0000000000004716. Epub 2025 Jul 25. PMID: 40712042.
- Matolinets NV, Kovtuniak OS, Samchuk OO, Nebor I, Holcomb JB, Hnat HI. Perioperative Management of Complex Mandibular Combat Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2025 Aug 1;99(3S Suppl 1):S179-S184. doi: 10.1097/TA.0000000000004719. Epub 2025 Jun 30. PMID: 40587299.

4. Lurin IA, Khoroshun EM, Panasenko SI, Makarov VV, Nehoduiko VV, Shypilov SA, Kerbakh NR. Temporary compression of the aorta in combat surgical trauma. *World of Medicine and Biology*. 2024;4(90). doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-88-92.
5. Khoroshun E, Khomenko I, Shipilov S, Makarov V, Nehoduiko V, Petiunin O. Experience of surgical treatment of combat pancreatic trauma. *Emergency Medicine*. 2025;20(8):725-729. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.8.2024.1808>.
6. Hwang K, Park CY. Lessons from foreign military surgeons in the Korean War: advancing trauma surgery and preparing for future conflicts. *J Trauma Inj*. 2025 Jun;38(2):103-110. doi: 10.20408/jti.2025.0041. Epub 2025 Jun 16. PMID: 40523625; PMCID: PMC12229808.
7. Boychak M. Battle-field therapy or military therapy, battle-field surgery or military surgery? *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2020;1(1):73-83. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-073](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-073).
8. Tang L, Zhang YH, Du SH, Wang XQ. Prevalence and related factors for neck pain in military personnel: a systematic review. *EFORT Open Rev*. 2024 Aug 1;9(8):806-816. doi: 10.1530/EOR-23-0150. PMID: 39087493; PMCID: PMC11370721.
9. de Régloix SB, Baumont L, Daniel Y, Maurin O, Crambert A, Pons Y. Comparison of Penetrating Neck Injury Management in Combat Versus Civilian Trauma: A Review of 55 Cases. *Mil Med*. 2016 Aug;181(8):935-40. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00434. PMID: 27483537.
10. Skoroplit S, Mykhnevich KG, Zamyatin PM, Khoroshun EM, Borodai VO, Tertyshny SV, et al. Features of Combat Trauma and Organization of Medical Care. *Kharkiv Surgical School*. 2022;(6):51-63. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.6.2022.10>.
11. Grabo D, Polk T, Minneti M, Inaba K, Demetriades D. Brief report on combat trauma surgical training using a perfused cadaver model. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Aug;89(2S Suppl 2):S175-S179. doi: 10.1097/TA.0000000000002737. PMID: 32301887.
12. Boyko VV, Lisovoy VM, Makarov VV, et al. Selected lectures on military field surgery. *Kharkiv, NTMT*, 2018. 212 p. (in Ukrainian)
13. Gumenyuk KV, Korol SO, Hybalo RV. Guidelines for military field surgery. *Kyiv: Lyudmila Publishing House*, 2024. 572 p. (in Ukrainian)
14. *Advanced Trauma and Surgery*. 1st ed. 2017 by Xiaobing Fu, Liangming Liu. Springer, 2017. 466 p.
15. *Emergency Surgery Course (ESC®) Manual: The Official ESTES. AAST Guide*. 2016. 252 p.
16. Lurin I, Khoroshun E, Seliukova N, Rekhviashvili M, Makarov V, Boiko M, et al. The hormonal status of male combatants depending on the volume of body wounding. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(5):349-356. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1419>. (in Ukrainian)
17. Modeling of gunshot wounds. Under the general editorship of V.I. Tsybalyuk. *Kharkiv: Publishing house*, 2022. 322 p. (in Ukrainian)

Отримано/Received 21.08.2025

Рецензовано/Revised 06.10.2025

Прийнято до друку/Accepted 14.10.2025 ■

Information about authors

Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Ihor A. Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Major General of the Medical Service, Academician and Vice President of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: lurinnam@ukr.net, lurin.igor@icloud.com; phone: +380 (50) 135-30-39; Chief Research Fellow, Scientific Department of Medical Care Organization, Center of Innovative Healthcare Technologies, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>

Kateryna V. Misiura, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Center for Diagnostics and Treatment of Metabolic Disorders and Weight Correction, Director of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; phone: +380 (50) 182-79-25; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

Yurii V. Bunin, Colonel of the Medical Service, Head of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: 77bun@ukr.net; phone: +380 (50) 183-89-28; <https://orcid.org/0000-0002-1807-437X>

Bohdan M. Chernobil, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Head of the ENT Department, Clinic of Maxillofacial Surgery, Dentistry, Otorhinolaryngology and Eye Diseases, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: cernobil50@gmail.com; phone: +380 (98) 948-18-61; <https://orcid.org/0009-0004-4784-4937>

Natalia 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>

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. E.M. Khoroshun — author of the idea; I.A. Lurin — research concept and design; V.V. Makarov, N.Yu. Seliukova — article revision; K.V. Misiura, Yu.V. Bunin, B.M. Chernobil — providing material; V.V. Nehoduiko — writing an article.

E.M. Khoroshun^{1,2}, I.A. Lurin^{3,4}, K.V. Misiura⁵, V.V. Makarov^{1,2}, V.V. Nehoduiko^{1,2}, Yu.V. Bunin¹, B.M. Chernobil¹, N.Yu. Seliukova^{5,6}

¹ Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Center of Innovative Healthcare Technologies, Kyiv, Ukraine

⁵ V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

⁶ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Classification of gunshot wounds of the thyroid gland

Abstract. Background. The article analyzes the examination and treatment of gunshot wounds of the neck with damage to the thyroid gland (TG) over the past 3 years in the conditions of the Military

Medical Clinical Center of the Northern Region of the Medical Forces Command. The aim is to develop and implement a classification of gunshot wounds of the neck with damage to the TG.

Materials and methods. All patients were male, had gunshot shrapnel wounds of the neck. Laboratory tests were performed, as well as ultrasound examination of the neck, multispiral computed tomography of the head, neck, chest and abdominal organs, pelvis with and without contrast, X-ray examinations of the chest and abdominal organs, video esophagogastroduodenoscopy and video bronchoscopy, electrocardiography. **Results.** The frequency of gunshot wounds to the neck with damage to the TG by years (2022, 2023, 2024) is 5.2, 9.3, 8.7 %. It has increased over the past 2 years, which is associated with the use of drones by the enemy. On average, according to our data, thyroid injuries among gunshot wounds to the neck with damage to hollow and parenchymal organs account for 7.5 %. The classification is based on the extent of the injury, appropriate treatment, and possible hormone replacement therapy (when it was not prescribed before the injury), which are distributed by class. The distribution by the extent of damage is as follows: class I — contusion of the TG, class II — superficial damage (up to 0.5 cm deep), class III — deep damage, up to 50 % of the lobe, class IV — deep damage, more than 50 % of the lobe, class V — crushing of the TG.

The frequency of thyroid injuries is distributed by class: class II — 41.4 %, class I — 34.3 %, class III — wedge or marginal resection, pole or isthmus resection: 20.7 %, class IV — hemithyroidectomy: 3.4 %, class V — thyroidectomy: 0 %. All injuries were shrapnel. Isolated injuries of the TG were not identified, which is associated with its anatomical location. According to treatment, class II — primary surgical wound treatment: 41.4 %, class I — conservative therapy: 34.3 %, class III — 20.7 %, class IV — 3.4 %, class V — 0 %. Hormone replacement therapy was subsequently prescribed to patients with class IV. The average duration of treatment was 10.2 ± 1.3 days. **Conclusions.** Gunshot wounds of the neck with damage to the TG are a rare pathology. The proposed classification allows us to determine the treatment and prognosis. The anatomical and physiological features of the TG should be taken into account during surgical treatment for thyroid injury. Surgical interventions for thyroid injuries should be performed at the Role IV with the availability of appropriate specialists and equipment.

Keywords: gunshot wounds of the neck; thyroid injury; classification



1 таблетка
на добу



Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Інформація про дієтичну добавку "Шугард" призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозіумах та семінарах медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами серед невиключеного кола осіб заборонено. Перед призначенням необхідно ознайомитися з листком-вкладенням упаковки Шугард®.

Склад: 1 таблетка містить: активні інгредієнти: екстракт гімнети (*Gymnema sylvestre*) - 300 мг (mg), екстракт дині (*Morinda charantia*) - 300 мг (mg), екстракт лагерстремії (*Lagerstroemia speciosa*) - 200 мг (mg), екстракт куркуми (*Curcuma longa*) - 50 мг (mg), хром пікнолат, що вітаміну D3 (кальціферол) - 500 IU, що відповідає 12,5 мкг, та допоміжні речовини: манітол, цукор, крохмаль, цукрова пудра, стеарат.

*референс величини стоки
воння атомів та мінеральні
речовин для дорослих (осі
статів 18 років).

Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б.

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

Терапевтичний потенціал комбінованої нутрицевтичної терапії в регуляції глікемії при цукровому діабеті. Результати клінічного дослідження

Резюме. Складність патогенезу цукрового діабету та необхідність терапії протягом всього життя обумовлюють потребу в пошуку безпечних і ефективних додаткових засобів підтримки метаболічного контролю. Нутрицевтики з доведеною гіпоглікемічною активністю є перспективним напрямком цієї додаткової складової. З огляду на багатофакторність цукрового діабету використання дієтичної добавки Шугард («Біхелс», Україна), до складу якої входять рослинні компоненти, піколінат хрому та вітамін D, впливає на основні патогенетичні ланки захворювання, зокрема постпрандіальну глікемію, секрецію інсуліну, інсулінорезистентність та запальні процеси. Клінічні спостереження підтвердили її безпеку у стандартному дозуванні як доповнення до основної терапії, без значних побічних ефектів і коливань глікемії. Водночас для остаточного підтвердження ефективності та довгострокової безпеки необхідні масштабніші та триваліші дослідження, зокрема контроль глікованого гемоглобіну, біохімічних та антропометричних показників.

Ключові слова: нутрицевтична терапія; цукровий діабет; постпрандіальна глікемія

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається одним з найпоширеніших хронічних захворювань сучасності. ЦД належить до системних захворювань, що порушують численні метаболічні процеси, призводячи до гіперглікемії внаслідок недостатньої секреції інсуліну, інсулінорезистентності (ІР) або поєднання обох факторів.

Сучасні стандарти лікування ЦД включають модифікацію способу життя, дієтотерапію та фармакологічне лікування. Складність патогенезу захворювання та необхідність терапії протягом всього життя обумовлюють потребу в пошуку безпечних і ефективних додаткових засобів підтримки метаболічного контролю. Нутрицевтики з доведеною гіпоглікемічною активністю є перспективним напрямком цієї додаткової складової.

Огляд літератури та обґрунтування вибору комбінації Екстракт листя джимнеми (*Gymnema sylvestre*)

Екстракт листя джимнеми містить активні сапоніни, які зменшують всмоктування глюкози в кишечнику та блокують рецептори солодкого смаку, при-

гнічуючи тягу до цукру [1]. Систематичний огляд та метааналіз Devangan et al. (2021), що включав 10 досліджень з 419 пацієнтами, виявив статистично значуще зниження рівня глюкози крові натще, постпрандіальної глікемії та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в середньому на ~ 0,4 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,0001$) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) [2].

Більш пізній метааналіз M. Zamani et al. 2023 року фокусувався на кардіометаболічних факторах ризику і повідомляв про зниження рівня глюкози натще, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і артеріального тиску при застосуванні джимнеми, хоча й було зазначено, що включені рандомізовані клінічні дослідження (РКД) були різної якості [3]. Невеликі клінічні випробування підтверджують ці висновки: в одному РКД 400 мг/день джимнеми, призначеної пацієнтам з ЦД 1-го типу (ЦД1) протягом 18–20 місяців, поліпшили рівень глюкози натще та HbA_{1c} [4].

Профіль безпеки характеризується відсутністю серйозної токсичності при тривалому застосуванні до 1–2 років [5]. Незначні побічні ефекти включають легкі шлунково-кишкові розлади або металевий присмак.

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

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

Для кореспонденції: Соколова Любов Константинівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, керівник відділу діабетології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net

For correspondence: Lyubov Sokolova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net

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

Зважаючи на здатність джимнеми посилювати дію інсуліну, необхідний моніторинг глікемії при поєднанні з протидіабетичними препаратами.

Екстракт плодів гіркої дини (*Momordica charantia*)

Плоди гіркої дини містять комплекс біологічно активних сполук з гіпоглікемічними властивостями. Основними компонентами є харантин (стероїдний сапонін), віцин та інсуліноподібний поліпептид (поліпептид-П, або «рослинний інсулін»), які демонструють виражену антидіабетичну активність [6]. Харантин посилює периферичне поглинання глюкози та синтез глікогену в печінці, м'язах і жировій тканині.

М'якоть і насіння містять також віцин, тритерпеноїди та флавоноїди, які стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози та інгібують всмоктування глюкози в кишечнику через пригнічення α -глюкозидази [6].

Систематичний огляд E.L. Peter et al. повідомляв про позитивний вплив на рівень глюкози плазми натще ($\sim 0,7$ ммоль/л), постпрандіальної глікемії ($\sim 1,4$ ммоль/л) та HbA_{1c} (абсолютне зниження на $\sim 0,26\%$) порівняно з плацебо [7].

Екстракт плодів *Momordica charantia* демонструє добрий профіль переносимості у дорослих. Систематичні огляди РКД не повідомляють про серйозні побічні ефекти, пов'язані з його вживанням. Найчастішими побічними ефектами є легкі шлунково-кишкові симптоми (біль у животі, діарея, здуття), які зазвичай є тимчасовими [7]. Важливим застереженням є ризик гемолітичної анемії в осіб з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази через наявність віцинподібних сполук у насінні [8].

Екстракт листя банаби (*Lagerstroemia speciosa*)

Листя банаби багате на корозолову кислоту — тритерпеноїд, який діє як інсуліносенситивізатор, посилюючи фосфорилування та сигналізацію інсулінових рецепторів і сприяючи надходженню глюкози в клітини [9]. Додатково елаготаніни (зокрема, лагерстроєміни) поліпшують метаболізм глюкози шляхом інгібування кишкових ферментів α -амілази та α -глюкозидази, зменшуючи постпрандіальні піки глікемії [10].

Клінічні випробування тривалістю до 12 тижнів та одне відкрите дослідження протягом одного року не виявили значних побічних ефектів. Життєві показники, функція печінки та нирок, показники крові залишалися в межах норми [10].

Екстракт кореня куркуми (*Curcuma longa*)

Куркумін, основна активна сполука куркуми, проявляє потужні протизапальні та антиоксидантні властивості. Його антидіабетичний ефект реалізується опосередковано через пригнічення прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1 β), які сприяють IP [11]. Куркумін також нейтралізує активні форми кисню та підвищує рівень антиоксидантних ферментів, зменшуючи окисний стрес у тканинах [12].

Зменшуючи системне запалення та окисне пошкодження, куркумін створює метаболічне середовище для

ефективнішої дії інсуліну та захисту β -клітин підшлункової залози [11]. Існує більше ніж десяток РКД щодо ЦД або метаболічного синдрому, які підтверджують статистично значуще поліпшення глікемічних показників при застосуванні куркуміну [12].

Куркумін характеризується високим профілем безпеки, не впливає на функцію печінки або нирок і часто поліпшує печінкові ферменти завдяки протизапальній дії. Потенційна взаємодія можлива з антикоагулянтами при застосуванні у високих дозах.

Піколінат хрому

Хром сприяє оптимізації інсулінової функції на клітинному рівні, поліпшуючи поглинання глюкози клітинами при заданому рівні інсуліну. Прийом добавок хрому асоціюється зі зниженням окисного стресу та маркерів запалення, що додатково поліпшує чутливість до інсуліну. Хром був детально досліджений при ЦД2 та IP у рамках РКД та кількох метааналізів [13–15], які підтверджують помірне, але статистично значуще поліпшення контролю глікемії при застосуванні добавок хрому.

Піколінат хрому демонструє кращу біодоступність порівняно з іншими формами (наприклад, хлоридом хрому) та високий профіль безпеки в рекомендованих дозах.

Вітамін D

Рецептори вітаміну D наявні на β -клітинах підшлункової залози та в багатьох тканинах, що реагують на інсулін (м'язи, жир). У периферичних тканинах вітамін D може поліпшувати чутливість до інсуліну, модулюючи кальцієвий потік та зменшуючи запалення [16].

Недостатність вітаміну D пов'язана з підвищеним рівнем паратиреоїдного гормону, який може спричиняти IP. Крім того, вітамін D має імуномодулюючу дію — пом'якшує прозапальне середовище (зниження TNF- α , IL-6), поліпшуючи передачу інсулінових сигналів [16].

Доза холекальциферолу 600 МО є безпечною базовою дозою, що відповідає щоденній потребі та значно нижча за токсичний рівень. Потенційні побічні ефекти мінімальні, проте особи з гранулематозними захворюваннями або первинним гіперпаратиреозом потребують обережності.

Наведені дані про рослинні екстракти, піколінат хрому та вітамін D демонструють їх потенціал у профілактиці та контролі ЦД. Зважаючи на мультифакторну природу патогенезу ЦД, комбінований підхід з використанням компонентів з різними механізмами дії може забезпечити синергетичний терапевтичний ефект.

Мета дослідження: вивчити терапевтичний потенціал комбінованої нутрицевтичної терапії в регуляції глікемії при цукровому діабеті.

Матеріали та методи

На базі відділення діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було проведене пряме відкрите дослідження за участю 33 пацієнтів з ЦД (18 чоловіків та 15 жінок), середній вік яких становив 57 років. Серед них 24 пацієнти мали ЦД2 та 9 — ЦД1.

Усім пацієнтам проводилося стандартне фізикальне обстеження з визначенням антропометричних параметрів (маса тіла, розрахунок індексу маси тіла, ІМТ). Із 33 пацієнтів 21 мав супутнє ожиріння (ІМТ понад 30 кг/м²) та 11 — надлишкову вагу (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м²).

Вимірювання рівня глюкози натще проводилося тричі впродовж дослідження (1, 10 та 30-й день). Стандартне лабораторне обстеження на початку спостереження включало: загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ, рівня HbA_{1c}, загального холестерину (ЗХС), креатиніну та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Усі учасники отримували дієтичну добавку Шугард («Біхелс», Україна) у стандартному дозуванні: 1 таблетка на добу протягом одного місяця як доповнення до основної терапії ЦД.

Дієтична добавка Шугард («Біхелс», Україна) містить комбінацію рослинних екстрактів та нутрієнтів. 1 таблетка містить такі активні компоненти:

- екстракт листя джимнеми (порошкоподібний) — 300 мг;
- екстракт плодів гіркої дини (порошкоподібний) — 300 мг;
- екстракт листя банаби (порошкоподібний) — 200 мг;
- екстракт кореня куркуми — 25 мг (95 % куркуміну);
- хром — 50 мкг (у формі піколінату хрому);
- вітамін D (холекальциферол) — 15 мкг (600 МО).

Результати та обговорення Синергетичний ефект комбінації компонентів

Кожен інгредієнт формули Шугард («Біхелс», Україна) справляє антидіабетичну дію через різні механізми, що при поєднанні може забезпечити синергетичний ефект.

Зменшення всмоктування глюкози в кишечнику (джимнема, банаба) знижує постпрандіальні піки глікемії одночасно з поліпшенням секреції інсуліну і чутливості до нього (вітамін D, хром), що допомагає організму ефективніше утилізувати глюкозу. Протизапальна дія куркуміну та ліпідомодулюючий ефект плодів гіркої дини усувають поширені супутні фактори ризику (дисліпідемію та хронічне запалення), що сприяє поліпшенню загального метаболічного контролю.

Профіль безпеки комбінації

Важливо зазначити, що компоненти формули не мають токсичних ефектів, що перекриваються. Основним застереженням при використанні комбінованих засобів є потенціал посиленого гіпоглікемічного ефекту, що потребує ретельного моніторингу у пацієнтів, які отримують протидіабетичну терапію. Проте дозування компонентів Шугард («Біхелс», Україна) еквівалентне пороговим терапевтичним дозам, що запобігає виникненню надмірного гіпоглікемічного ефекту при застосуванні згідно з інструкцією.

Формула відповідає принципам інтегративної медицини, коли використання декількох помірних втручань разом забезпечує значний терапевтичний ефект.

Клінічні спостереження

Згідно з сучасними рекомендаціями American Diabetes Association та European Association for the Study of Diabetes, біохімічно значуща гіпоглікемія в пацієнтів з ЦД визначається як рівень глюкози крові нижче за 3,9 ммоль/л (рівень I, «потребує пильності»). З огляду на важливість моніторингу безпеки при застосуванні будь-яких засобів з гіпоглікемічним потенціалом, упродовж клінічного спостереження проводилась оцінка можливого наближення рівнів глюкози до критичних значень.

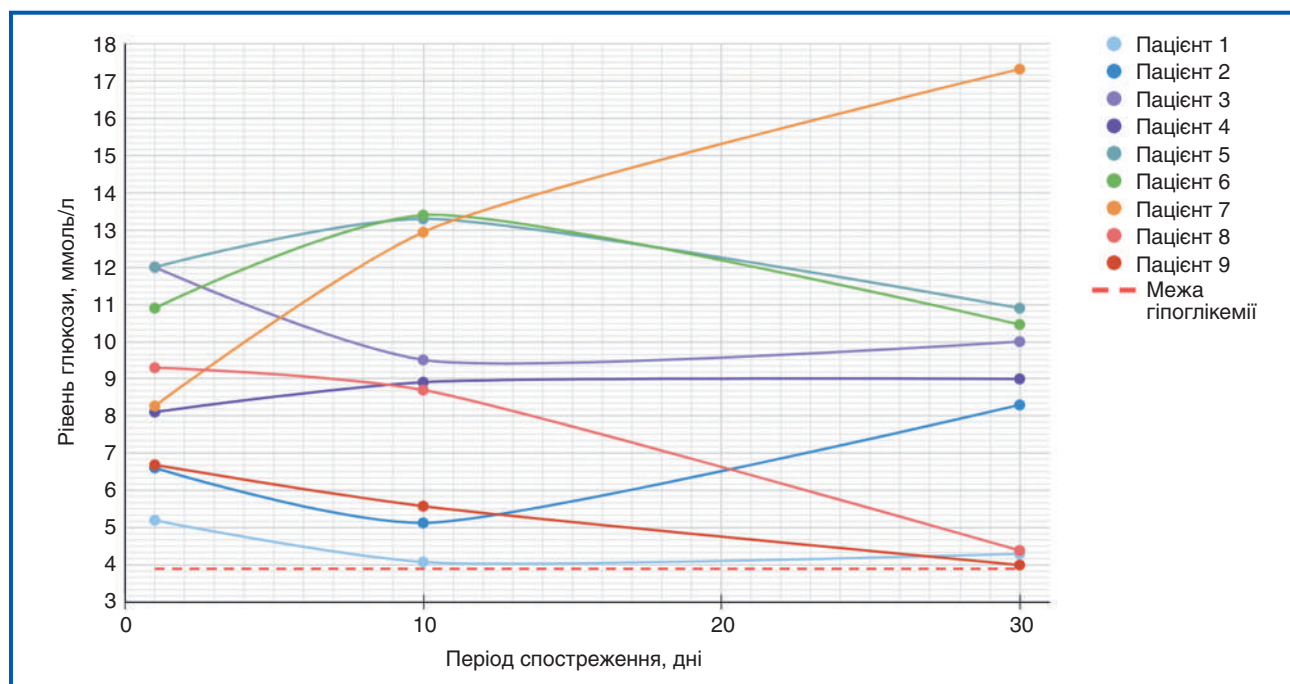


Рисунок 1. Індивідуальні траєкторії рівня глюкози у пацієнтів з ЦД 1-го типу (n = 9) на фоні прийому Шугард («Біхелс», Україна)

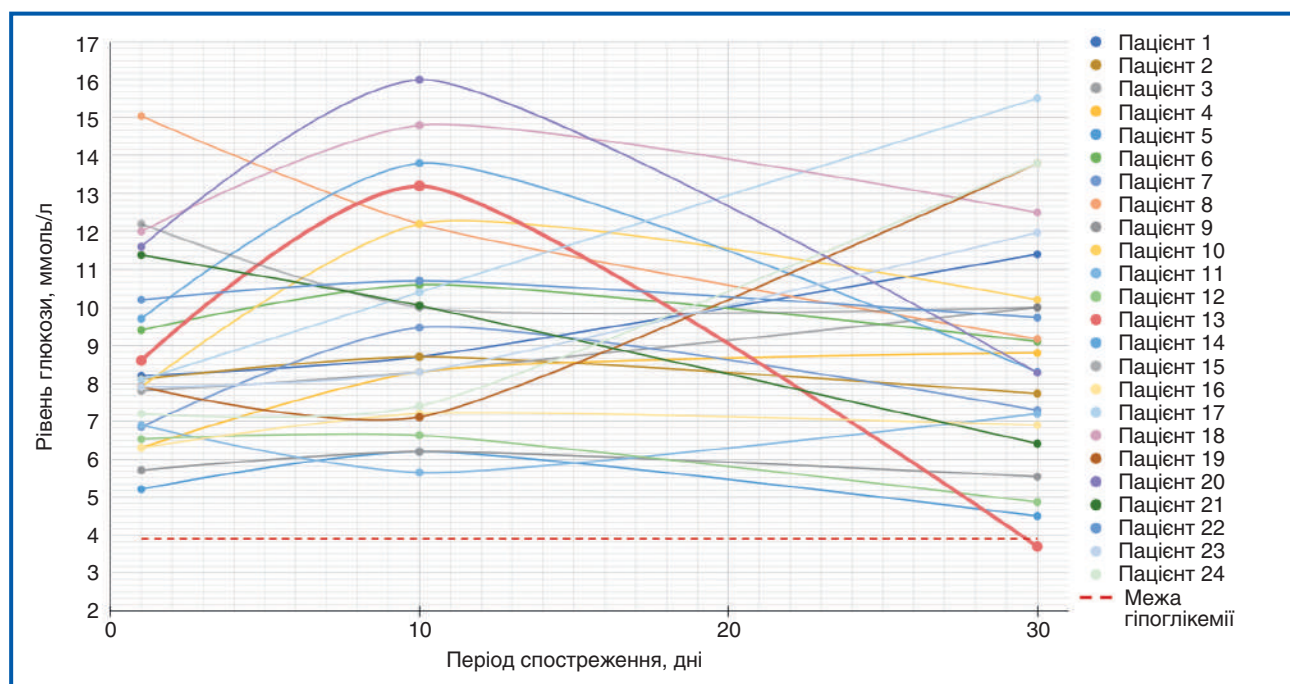


Рисунок 2. Індивідуальні траєкторії рівня глюкози у пацієнтів з ЦД 2-го типу (n = 24) на фоні прийому Шугард («Біхелс», Україна)

Призначення дієтичної добавки Шугард («Біхелс», Україна) на додаток до основної терапії в стандартній дозі 1 таблетка на добу протягом місяця продемонструвало відсутність різких коливань рівня глюкози натще (рис. 1, 2). Засіб показав можливість безпечного застосування у пацієнтів як з ЦД1, так і з ЦД2.

У групі пацієнтів з ЦД1 (n = 9), для яких ризик гіпоглікемії та її варіативність є високими, жодного випадку зниження глюкози менше за 3,9 ммоль/л зафіксовано не було, що свідчить про відмінний профіль безпеки препарату для цієї категорії пацієнтів і можливість використання дієтичної добавки Шугард («Біхелс», Україна) при ЦД1.

У групі пацієнтів з ЦД2 (n = 24) лише в одного пацієнта на 30-й день спостереження рівень глюкози був 3,7 ммоль/л, що становить 4,2 % від загальної кількості пацієнтів цієї групи та відповідає біохімічній гіпоглікемії I рівня без клінічних проявів.

Аналіз ефективності показав, що в період з 10-го по 30-й день застосування дієтичної добавки Шугард («Біхелс», Україна) зниження рівня глюкози спостерігалось у 44,4 % пацієнтів з ЦД1 та у 62,5 % пацієнтів з ЦД2, що може свідчити про плавну, відтерміновану дію активних компонентів препарату.

Протягом періоду спостереження пацієнти не повідомляли про побічні ефекти: були відсутні прояви шлунково-кишкових розладів, головний біль, алергічні реакції, що підтверджує високий профіль безпеки препарату для клінічного застосування.

Висновки

З огляду на багатофакторну природу цукрового діабету використання комплексної формули Шугард («Біхелс», Україна) на основі рослинних компонентів, піколінату хрому та вітаміну D впливає на ключові па-

тогенетичні ланки: дієтичне навантаження глюкозою, секрецію інсуліну, інсулінорезистентність і запалення. Цей підхід відповідає сучасним уявленням про необхідність комбінованої терапії для лікування складних метаболічних захворювань.

Клінічне спостереження продемонструвало безпечність застосування дієтичної добавки Шугард («Біхелс», Україна) у стандартному дозуванні як доповнення до основної терапії. Відсутність побічних ефектів та різких коливань глікемічних показників підтверджує високий профіль безпеки препарату для пацієнтів з різними типами ЦД.

Для формування висновків щодо ефективності та безпеки більш тривалого застосування дієтичної добавки необхідні подальші дослідження з розширеним обстеженням пацієнтів, включно з контролем глікозильованого гемоглобіну через 3 місяці застосування, динаміки біохімічних показників та антропометричних параметрів. Такі дослідження дозволять більш повно оцінити терапевтичний потенціал комбінованого фітотерапевтичного підходу в комплексному лікуванні цукрового діабету.

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

Список літератури

1. Liu Y, Xu TH, Zhang MQ, Li X, Xu YJ, Jiang HY, et al. Chemical constituents from the stems of *Gymnema sylvestre*. *Chin J Nat Med.* 2014 Apr;12(4):300-4. doi: 10.1016/S1875-5364(14)60059-5. PMID: 24863357.
2. Devangan S, Varghese B, Johnny E, Gurram S, Adela R. The effect of *Gymnema sylvestre* supplementation on glycemic control in type 2

diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res.* 2021 Dec;35(12):6802-6812. doi: 10.1002/ptr.7265.

3. Zamani M, Ashtary-Larky D, Nosratabadi S, Bagheri R, Wong A, Rafiei MM, et al. The effects of *Gymnema Sylvestre* supplementation on lipid profile, glycemic control, blood pressure, and anthropometric indices in adults: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res.* 2023 Mar;37(3):949-964. doi: 10.1002/ptr.7585.

4. Baskaran K, Kizar Ahamath B, Radha Shanmugasundaram K, Shanmugasundaram ER. Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Ethnopharmacol.* 1990 Oct;30(3):295-300. doi: 10.1016/0378-8741(90)90108-6. PMID: 2259217.

5. Tian J, Ma QG, Yang JB, Wang AG, Ji TF, Wang YG, Su YL. Hepatoprotective phenolic glycosides from *Gymnema tingens*. *Planta Med.* 2013 Jun;79(9):761-7. doi: 10.1055/s-0032-1328587. Epub 2013 May 23. PMID: 23702904.

6. Richter E, Geetha T, Burnett D, Broderick TL, Babu JR. The Effects of *Momordica charantia* on Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 28;24(5):4643. doi: 10.3390/ijms24054643. PMID: 36902074; PMCID: PMC10002567.

7. Peter EL, Kasali FM, Deyno S, Miewa A, Nagendrappa PB, Tolo CU, et al. *Momordica charantia* L. lowers elevated glycaemia in type 2 diabetes mellitus patients: Systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol.* 2019 Mar 1;231:311-324. doi: 10.1016/j.jep.2018.10.033. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30385422.

8. Laczkó-Zöld E, Csupor-Löffler B, Kolcsár EB, Ferenci T, Nan M, Tóth B, Csupor D. The metabolic effect of *Momordica charantia* cannot be determined based on the available clinical evidence: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Nutr.* 2024 Jan 11;10:1200801. doi: 10.3389/fnut.2023.1200801. PMID: 38274207; PMCID: PMC10808600.

9. Zhao J, Zhou H, An Y, Shen K, Yu L. Biological effects of corosolic acid as an anti-inflammatory, anti-metabolic syndrome and anti-neoplastic natural compound. *Oncol Lett.* 2021 Feb;21(2):84. doi: 10.3892/ol.2020.12345. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33363621; PMCID: PMC7723172.

10. Miura T, Takagi S, Ishida T. Management of Diabetes and Its Complications with Banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and Corosolic Acid. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:871495. doi: 10.1155/2012/871495.

11. Marton LT, Pescinini-E-Salzedas LM, Camargo MEC, Barbalho SM, Haber JFDS, Sinatoro RV, et al. The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 3;12:669448. doi: 10.3389/fendo.2021.669448. PMID: 34012421; PMCID: PMC8126655.

12. Altobelli E, Angeletti PM, Marziliano C, Mastrodomenico M, Giuliani AR, Petrocelli R. Potential Therapeutic Effects of Curcumin on Glycemic and Lipid Profile in Uncomplicated Type 2 Diabetes — A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2021 Jan 27;13(2):404. doi: 10.3390/nu13020404.

13. Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, Ehsan G, Elham E, Behzad N, et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020 Nov;161:105098. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105098. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32730903.

14. Zhao F, Pan D, Wang N, Xia H, Zhang H, Wang S, Sun G. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Feb;200(2):516-525. doi: 10.1007/s12011-021-02693-3. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33783683.

15. Yin RV, Phung OJ. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J.* 2015 Feb 13;14:14. doi: 10.1186/1475-2891-14-14. PMID: 25971249; PMCID: PMC4430034.

16. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Oct;173:280-285. doi: 10.1016/j.jsmb.2016.11.021. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27932304.

Отримано/Received 11.07.2025

Рецензовано/Revised 10.09.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.10.2025 ■

Information about authors

Lyubov Sokolova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Yuliya Belchina, PhD in Medicine, Senior Research Associate, Department of Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4289-8977>

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

L.K. Sokolova, Yu.B. Belchina

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

Therapeutic potential of combined nutraceutical therapy in glycemic regulation in diabetes mellitus. Clinical study results

Abstract. The complexity of diabetes pathogenesis and the need for lifelong therapy necessitate the search for safe and effective additional means to support metabolic control. Nutraceuticals with proven hypoglycemic activity is a promising direction for this additional component. Given the multifactorial nature of diabetes, the use of the dietary supplement Suguard (Behealth, Ukraine), comprising plant-derived components, chromium picolinate and vitamin D, addresses the main pathogenetic links of the disease by modulating key mechanisms such as postprandial glycemia, insulin secretion, insulin resistance, and inflammatory

processes. Clinical observations demonstrated its favorable safety profile when used at standard dosages as an adjunct to conventional therapy, with no significant adverse events or glycemic fluctuations reported. Nevertheless, to establish definitive evidence regarding its efficacy and long-term safety, larger-scale and extended-duration studies are needed, including assessments of glycated hemoglobin, biochemical markers, and anthropometric parameters.

Keywords: nutraceutical therapy; diabetes mellitus; postprandial glycemia

Юзвенко В.С.¹, Товкай О.А.¹, Комісаренко Ю.І.²¹ Державне некомерційне підприємство «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Наслідки порушення сну у пацієнтів з інсулінорезистентністю під час воєнного стану в Україні

Резюме. Актуальність. Порушення сну є поширеною проблемою серед дорослого населення, зокрема серед пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну (СОАС). Ці розлади розглядаються як одні з найсерйозніших клінічних станів, що призводять до істотного погіршення життєвого прогнозу та якості життя. Недосипання, циркадне зміщення, СОАС поширені в популяції. Встановлено також несприятливі кардіометаболічні та репродуктивні наслідки порушень сну. Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок між якістю сну (за PSQI) та якістю життя/станом здоров'я (за EQ-5D-5L) у дорослих пацієнтів та визначити, чи асоціюється гірша якість сну з нижчими індексами EQ-5D-5L і шкалою EQ-VAS. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 31 пацієнта, яких було розподілено на дві групи залежно від регіону проведення опитування: I група — Сумська область, II група — м. Київ. Вік пацієнтів перебував у межах від 16 до 70 років (у середньому 38,0 [29,0; 52,0] року). **Результати.** Середній бал за опитувальником EQ-5D-5L серед всіх пацієнтів становив 70,00 [60,00; 85,00] (мінімум — 10, максимум — 90), а PSQI — 9,00 [6,00; 12,00] (мінімум — 3, максимум — 17). Статистично значущі відмінності між групами дослідження спостерігали лише в категорії «Біль», $p = 0,028$, за рахунок того, що відповідь з оцінкою в 1 бал частіше надавали респонденти з Києва, ніж із Сумської області, $p < 0,05$. При порівнянні частот варіантів відповідей в групі I (Сумська область) встановлено статистично значущі відмінності за всіма категоріями запитань. Показник анкетування «Гарна якість сну» асоціюється з балами за EQ-5D-5L щонайменше 60 і вище. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що найбільший вплив на оцінку якості здоров'я за EQ-5D-5L у всіх респондентів мав IMT ($\text{adj}R^2 = 0,26$, $p = 0,002$). **Висновки.** Частота виявлення СОАС у респондентів була статистично значущою однаковою як у Сумській області, так і в Києві ($p > 0,05$). При цьому особи з/без СОАС вірогідно не відрізнялись за статтю і віком ($p > 0,05$). У пацієнтів з клінічними проявами СОАС середній бал за EQ-5D-5L був статистично значущо нижчим, ніж без СОАС, і перебував у діапазоні від 10 до 85 балів ($p = 0,005$). Водночас середні значення балів за PSQI були статистично значущо вищими (мінімально — 9, максимально — 17) у пацієнтів з СОАС порівняно з відсутністю ознак СОАС ($p < 0,001$). У всіх пацієнтів з СОАС якість сну відповідала показнику «Погана якість сну».

Ключові слова: інсулінорезистентність; синдром обструктивного апное сну; опитувальники; анкетування; воєнний стан; якість життя

Вступ

Здоровий сон виконує важливі біологічні функції, впливає на здоров'я і довголіття за допомогою метаболічних й ендокринних систем і фізіологічно необхідний людському організму [1]. Порушення сну є поширеною проблемою серед дорослого населення, зокрема серед пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну

(СОАС) [2]. Такі розлади належать до одних з найсерйозніших клінічних станів, які можуть істотно погіршити життєвий прогноз та якість життя [3, 4]. Недосипання, циркадне зміщення, СОАС значно поширені в суспільстві і накопичуються впродовж життя [5]. Дедалі очевиднішими стають несприятливі кардіометаболічні та репродуктивні наслідки порушень сну [6].

Розлади сну й менша його тривалість пов'язані з підвищенням рівня кортизолу у другій половині дня [7]. Такі порушення призводять до дисбалансу анаболічних і катаболічних процесів в організмі, що спричиняє збільшені ризики виникнення інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань [8, 9].

З огляду на негативний вплив СОАС на якість життя, зниження фізичної, психологічної та соціальної функцій для оцінки якості сну часто використовують Пітсбурзький опитувальник якості сну (PSQI), який є валідованим інструментом для самооцінки сну протягом місяця [10].

Загальна якість життя пацієнтів оцінюється за допомогою EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L), який є стандартизованим інструментом для вимірювання здоров'я, що охоплює п'ять категорій: мобільність, самостійність, звичну активність, біль/дискомфорт та тривогу/депресію [11].

Дослідження показують, що погіршення якості сну асоціюється зі зниженням якості життя. Наприклад, одне з досліджень виявило, що погана якість сну пов'язана зі зниженням якості життя у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Інше дослідження серед студентів медичних закладів показало, що якість сну має значний вплив на якість життя, оцінену за допомогою EQ-5D-5L [12].

Таким чином, поєднання PSQI та EQ-5D-5L дозволяє комплексно оцінити вплив порушень сну на загальне самопочуття пацієнтів, що є важливим для ефективної стратегії лікування та поліпшення якості життя населення.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок між якістю сну (за PSQI) та якістю життя/станом здоров'я (за EQ-5D-5L) у дорослих пацієнтів та визначити, чи асоціюється гірша якість сну з нижчими індексами EQ-5D-5L та шкалою EQ-VAS після корекції щодо ключових коваріат (область проведення анкетування, вік, індекс маси тіла (ІМТ), коморбідність тощо).

Матеріали та методи

У дослідження включено 31 пацієнта, яких було розподілено на дві групи залежно від регіону проведення опитування: I група — Сумська область, II група — м. Київ.

Вік пацієнтів перебував у межах від 16 до 70 років (у середньому 38,0 [29,0; 52,0] року). Медіана індексу маси тіла становила 25,3 [22,2; 30,0] кг/м², мінімум — 17,0 кг/м², максимум — 43 кг/м².

Групи статистично значимо не відрізнялись за віком, статтю, значеннями ІМТ та градацією маси тіла ($p > 0,05$). Узагальнена характеристика пацієнтів наведена у табл. 1.

У дослідженні проведено оцінку загального бала за PSQI та індекса EQ-5D-5L у всій вибірці із встановленням асоціації між сумарним балом за PSQI та індексом EQ-5D-5L (включно з EQ-VAS), проведено порівняння показників за PSQI та EQ-5D-5L між пацієнтами із Сумської області та м. Києва. Крім того, визначено домену EQ-5D-5L (активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія, самостійність, мобільність), які найбільше корелюють з різними підшкалами PSQI (латентність,

тривалість, ефективність, порушення сну). Проведено багатофакторний аналіз для оцінки впливу порушень сну на якість життя з урахуванням потенційних конфундерів (область проведення анкетування, вік, ІМТ).

Пацієнтам було проведено інструктаж щодо заповнення анкети. Були дотримані всі процедури заповнення анкети: пацієнт заповнював опитувальник власноруч, у тихому спокійному місці, без впливу родичів, друзів чи медичних працівників. Він оцінював свій стан на момент заповнення за такими п'ятьма пунктами: рухливість, догляд за собою, звичайна повсякденна діяльність, біль/дискомфорт, занепокоєння/депресія. Кожен з цих пунктів був поділений на 5 рівнів (залежно від ступеня вираженості показника): відсутність проблеми, незначна проблема, помірна проблема, сильна проблема чи значна проблема. Після заповнення опитувальника ретельно перевірялась відсутність у ньому пропусків.

Статистичний аналіз виконано із використанням програмного забезпечення SPSS v. 25.0 (IBM, USA). Для аналізу даних використовували непараметричні методи статистичного аналізу у зв'язку з малим об'ємом вибірки та розподілом показників, що відрізняється від нормального. Середні значення подано у вигляді медіани з 25-м та 75-м перцентилями — Me [QI; QIII]. Для порівняння середніх значень використовували критерій для незалежних вибірок Манна — Уїтні. Порівняння частот (якісні змінні) виконували за допомогою методу кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Єйтса, критерію хі-квадрат (двобічна критична ділянка) із z-критерієм для апостеріорного аналізу. Кореляційний аналіз проводили за допомогою критерію Спірмена. Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків використовували лінійний та багатофакторний регресійний аналіз зі значеннями уточненого R² (adjR²). Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Таблиця 1. Гендерні та антропометричні характеристики пацієнтів груп дослідження

Показник	Група I (n = 17)	Група II (n = 14)	P-value
Вік, років	40,0 [31,5; 57,5]	37,50 [28,50; 44,00]	0,38
Стать, n (%)			
Жінки	10 (58,8)	7 (50,0)	0,73*
Чоловіки	7 (41,2)	7 (50,0)	
ІМТ, кг/м ²	23,50 [20,90; 30,05]	26,90 [22,95; 30,33]	0,38
Вага, n (%)			0,42**
Недостатня	2 (11,8)	0 (0,0)	
Нормальна	8 (47,1)	5 (35,7)	
Надмірна	2 (11,8)	5 (35,7)	
Ожиріння I	4 (23,5)	3 (21,4)	
Ожиріння III	1 (5,9)	1 (7,1)	

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; середні значення наведені у вигляді медіани з 25% та 75% — Me [QI; QIII]; для порівняння середніх значень використовували критерій Манна — Уїтні, статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$; для порівняння часток використовували точний критерій Фішера (*) та коефіцієнт асоціації Крамера (**) з порівнянням пропорцій стовпців за z-критерієм, статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати

Середній бал за опитувальником EQ-5D-5L серед усіх пацієнтів становив 70,00 [60,00; 85,00] (мінімум — 10, максимум — 90), а за PSQI — 9,00 [6,00; 12,00] (мінімум — 3, максимум — 17). Порівняння вказаних показників між групами дослідження наведено в табл. 2, 3.

Як видно з табл. 2, статистично значущі відмінності між групами дослідження спостерігали лише в категорії «Біль», $p = 0,028$, за рахунок того, що відповідь з оцінкою в 1 бал частіше надавали респонденти з Києва, ніж із Сумської області, $p < 0,05$. При порівнянні частот варіантів відповідей в групі I (Сумська область) встановлено статистично значущі відмінності за всіма категоріями запитань, окрім «Повсякденна діяльність», $p = 0,22$. Зокрема, у категоріях «Рухливість» та «Догляд» статистично частіше зустрічалась оцінка 1 бал, $p = 0,015$ та $p < 0,001$ відповідно, а в категоріях «Біль» та «Тривога/депресія» — 2 бали, $p < 0,001$ та $p = 0,002$ відповідно.

Таблиця 2. Результати обстеження якості здоров'я за опитувальником EQ-5D-5L в осіб із Сумської області та м. Києва

Компоненти	Бали	Група I (n = 17)	Група II (n = 14)	P-value
EQ-5D-5L, узагальнений бал, Me [QI; QIII]		70,0 [50,0; 77,5]	80,0 [67,5; 85,0]	0,077
Рухливість	1	10 (58,8)	10 (71,4)	0,14
	2	2 (11,8)	4 (28,6)	
	3	3 (17,6)	0 (0,0)	
	4	2 (11,8)	0 (0,0)	
Догляд	1	16 (94,1)	13 (92,9)	0,36
	2	0 (0,0)	1 (7,1)	
	4	1 (5,9)	0 (0,0)	
Повсякденна діяльність	1	7 (41,2)	4 (28,6)	0,65
	2	4 (23,5)	4 (28,6)	
	3	5 (29,4)	6 (42,9)	
	4	1 (5,9)	0 (0,0)	
Біль	1	1 _a (5,9)	7 _b (50,0)	0,028
	2	13 (76,5)	7 (50,0)	
	3	1 (5,9)	0 (0,0)	
	4	2 (11,8)	0 (0,0)	
Тривога/депресія	1	1 (5,9)	1 (7,1)	0,27
	2	11 (64,7)	5 (35,7)	
	3	3 (17,6)	7 (50,0)	
	4	2 (11,8)	1 (7,1)	

Примітки: середні значення наведені у вигляді медіани з 25% та 75% — Me [QI; QIII]; для порівняння середніх значень використовували критерій Манна — Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; для порівняння часток використовували точний критерій Фішера та коефіцієнт асоціації Крамера з порівнянням пропорцій стовпців за z-критерієм, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

На відміну від жителів сільської місцевості Сумської області серед киян статистично значущими були відмінності тільки за категорією «Догляд», яку найчастіше оцінювали в 1 бал, $p = 0,002$.

Статистично значущої різниці за частотою відповідей на запитання опитувальника PSQI між групами не встановлено, $p > 0,05$. Також не встановлено статистично значущих відмінностей між групами за частотою виявлення порушення якості сну (сумарно ≥ 5 балів) — 14 (82,4 %) vs. 12 (85,7 %), $p = 1,0$.

При аналізі результатів анкетування PSQI в кожній окремій групі встановлено, що в групі I (Сумська область) статистично значуще частіше пацієнти відзначали: за компонентом «Суб'єктивна якість сну» — досить погано (70,6 %), $p = 0,005$; «Тривалість сну» — більше ніж 7 годин та 5–6 годин (47,1 та 41,2 % відповідно), $p = 0,018$; «Ефективність сну» — ≥ 85 % (58,8 %), $p = 0,005$; «Використання снодійних ліків» — жодного разу протягом останнього місяця (70,6 %), $p < 0,001$. Частота категорії «Значне порушення якості сну» у цій групі статистично значимо переважала «Гарну якість сну» — 82,4 % ($n = 14$) vs. 17,6 % ($n = 3$), $p = 0,008$. Серед киян (група II) статистично значущі відмінності були лише за категоріями «Використання снодійних ліків» — жодного разу протягом останнього місяця (57,1 %), $p = 0,04$ та «Денна дисфункція» — узагальнений бал 1, $p = 0,04$. Категорія «Значне порушення якості сну» у цій групі також статистично значуще переважала «Гарну якість сну» — 85,7 % ($n = 12$) vs. 14,3 % ($n = 2$), $p = 0,013$.

Бали за анкетами EQ-5D-5L та PSQI усіх респондентів ($n = 31$) статистично значуще обернено корелювали між собою, $r = -0,397$ (середній зв'язок), $p = 0,027$ (коефіцієнт кореляції Спірмена). Подальший лінійний регресійний аналіз підтвердив наявність причинно-наслідкового зв'язку між результатами анкетувань: $\text{adj}R^2 = 0,18$, $p = 0,011$. Тобто чим більший узагальнений бал за результатами анкетування всіх респондентів за PSQI (погана якість сну), тим менший бал за EQ-5D-5L (гірша якість здоров'я). Хоча в осіб з поганою якістю сну (сумарно ≥ 5 балів) середнє значення балів за EQ-5D-5L становило 70,0 [53,8; 81,3] (мінімум — 10 балів, максимум — 90 балів) і статистично значуще не відрізнялось від осіб з гарною якістю сну — 75,0 [65,0; 87,5] (мінімум — 60 балів, максимум — 90 балів), $p = 0,48$ (критерій Манна — Уїтні).

Більш детальний аналіз отриманих результатів показав, що 19 з 26 осіб з поганою якістю сну за PSQI оцінювали власне здоров'я від 60 до 90 балів за EQ-5D-5L і лише 7 осіб — менше від 60 балів. На відміну від категорії «Погана якість сну» всі респонденти з гарною якістю сну (5 з 26) мали оцінку виключно в діапазоні від 60 до 90 балів (рис. 1).

Подальший аналіз наявності кореляційних зв'язків серед респондентів груп дослідження встановив відсутність статистично значущої кореляції між балами анкет в осіб із Сумської області, $r = -0,18$, $p = 0,502$ (коефіцієнт кореляції Спірмена). Однак виявлено сильний обернений зв'язок у киян, $r = -0,72$, $p = 0,002$ (коефіцієнт кореляції Спірмена).

Таблиця 3. Результати обстеження якості сну за опитувальником PSQI в осіб із Сумської області та м. Києва

Компоненти	Відповіді	Група I (n = 17)	Група II (n = 14)	P-value
PSQI, узагальнені бали, Me [QI; QIII]		9,00 [7,0; 11,5]	8,50 [6,0; 15,0]	0,95
Суб'єктивна якість сну, n (%)	Дуже добре (0)	3 (17,6)	2 (14,3)	0,28
	Досить добре (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Досить погано (2)	12 (70,6)	7 (50,0)	
	Дуже погано (3)	2 (11,8)	5 (35,7)	
Латентність сну*, n (%)	0 балів	1 (5,9)	3 (21,4)	0,4
	1 бал	4 (23,5)	5 (35,7)	
	2 бали	7 (41,2)	4 (28,6)	
	3 бали	5 (29,4)	2 (14,3)	
Тривалість сну, n (%)	> 7 годин	8 (47,1)	7 (50,0)	0,49
	6–7 годин	1 (5,9)	3 (21,4)	
	5–6 годин	7 (41,2)	3 (21,4)	
	< 5 годин	1 (5,9)	1 (7,1)	
Ефективність сну, n (%)	≥ 85 %	10 (58,8)	7 (50,0)	0,88
	75–84 %	5 (29,4)	4 (28,6)	
	65–74 %	1 (5,9)	2 (14,3)	
	< 65 %	1 (5,9)	1 (7,1)	
Порушення сну**, n (%)	0 балів	0 (0,0)	0 (0,0)	0,61
	1 бал	6 (35,3)	3 (21,4)	
	2 бали	9 (52,9)	8 (57,1)	
	3 бали	2 (11,8)	3 (21,4)	
Вживання снодійних, n (%)	Жодного разу протягом останнього місяця	12 (70,6)	8 (57,1)	0,60
	Менше ніж один раз на тиждень	2 (11,8)	2 (14,3)	
	Один або два рази на тиждень	2 (11,8)	1 (7,1)	
	Три або більше рази	1 (5,9)	3 (21,4)	
Денна дисфункція***, n (%)	0 балів	2 (11,8)	1 (7,1)	0,96
	1 бал	9 (52,9)	8 (57,1)	
	2 бали	3 (17,6)	3 (21,4)	
	3 бали	3 (17,6)	2 (14,3)	

Примітки: * — узагальнений бал із запитання 2 «Скільки часу (хвилин) Вам зазвичай потрібно, щоб заснути (протягом останнього місяця)?» та 5а «Протягом минулого місяця як часто у Вас були проблеми зі сном, тому що Ви не могли заснути протягом 30 хвилин?», з різними варіаціями; ** — узагальнений бал із запитання 5 від (б) до (г) з різними варіаціями; *** — узагальнений бал із запитання 8 «Як часто за минулий місяць Вам було складно не спати під час керування автомобілем, в період прийому їжі або в процесі соціальної діяльності?» та запитання 9 «За минулий місяць наскільки складно було Вам зберігати достатній настрій для того, щоб зробити всі справи?», з різними варіаціями. Показник «Ефективність сну» розраховувався за формулою: Ефективність сну = (Час реального сну/Час у ліжку) × 100 %. Середні значення наведені у вигляді медіани з 25% та 75% — Me [QI; QIII]; для порівняння середніх значень використовували критерій Манна — Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; для порівняння часток використовували точний критерій Фішера та коефіцієнт асоціації Крамера з порівнянням пропорцій стовпців за з-критерієм, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Лінійний регресійний аналіз також підтвердив наявність причинно-наслідкового зв'язку в останній групі респондентів: $\text{adj}R^2 = 0,58$, $p = 0,001$. Середнє значення балів за EQ-5D-5L з характеристикою «Погана якість сну» за PSQI становило 80,0 [62,5; 83,8] (мінімум — 50 балів, максимум — 90 балів), а з характеристикою «Гарна якість сну» — 87,5 [85,0; —] (мінімум — 85 балів,

максимум — 90 балів), що також статистично значуще не відрізнялись, $p = 0,088$ (критерій Манна — Уїтні). При оцінці розподілу балів за EQ-5D-5L залежно від якості сну відзначали тенденцію, подібну до результатів загальної вибірки. Тобто у всіх киян з гарною якістю сну бали за EQ-5D-5L були не нижче 85, а з поганою якістю сну — переважно (9 з 12) 80 і менше (рис. 2).

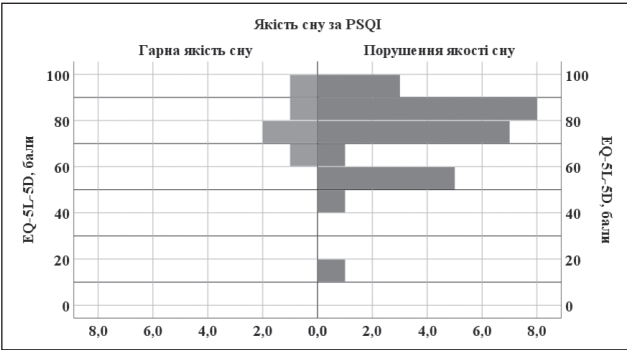


Рисунок 1. Розподіл узагальнених балів за EQ-5D-5L залежно від якості сну за PSQI у всіх пацієнтів, що включені у дослідження

На основі цього аналізу можна дійти попереднього висновку, що все ж таки гарна якість сну асоціюється з балами за EQ-5D-5L щонайменше 60 і вище. Однак для перевірки цієї гіпотези необхідно продовжити дослідження з більшим обсягом вибірки.

Крім того, подальший багатоваріантний регресійний аналіз показав, що найбільший вплив на оцінку якості здоров'я за EQ-5L-5D усіх респондентів мав IMT: $\text{adj}R^2 = 0,26$, $p = 0,002$. Такі фактори, як вік, стать та узагальнений бал якості сну за PSQI, були виключені як фактори, що впливають на якість здоров'я, $p > 0,05$.

При аналізі кореляцій між балами з різних категорій запитань анкет встановлено наявність таких статистично значущих зв'язків, $p < 0,05$ (табл. 3):

- бали за категорією «Рухливість» статистично значуще прямо корелювали з балами за «Латентність сну», «Тривалість сну» та «Ефективність сну»;
- бали за категорією «Догляд» — з балами «Суб'єктивна якість сну», «Тривалість сну», «Ефективність сну», «Порушення сну» та «Денна функція»;
- бали за категорією «Повсякденна діяльність» — з балами «Суб'єктивна якість сну», «Порушення сну» та «Денна функція»;

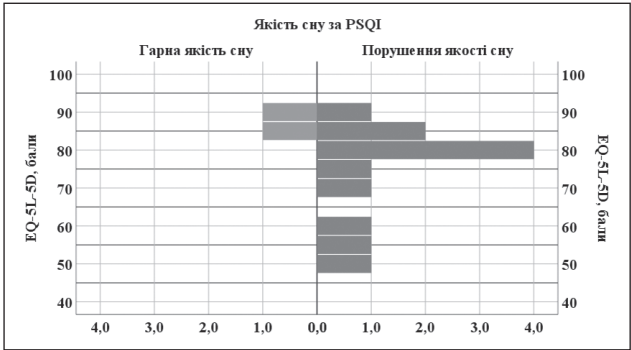


Рисунок 2. Розподіл узагальнених балів за EQ-5D-5L залежно від якості сну за PSQI в осіб з м. Києва

- бали за категорією «Біль» — з балами «Тривалість сну», «Ефективність сну»;
- бали за категорією «Тривога/депресія» — з балами «Ефективність сну».

Отримані кореляційні зв'язки характеризувались переважно середньою силою зв'язку і були прямо пропорційними.

Серед загальної кількості респондентів ($n = 31$) клінічні прояви СОАС відзначали 14 (45,2 %) осіб. Узагальнена характеристика пацієнтів з/без СОАС наведена в табл. 4.

Як бачимо, частота виявлення СОАС у респондентів була статистично значуще однаковою як у Сумській області, так і в Києві ($p > 0,05$). При цьому особи з/без СОАС статистично значуще не відрізнялись за статтю і віком ($p > 0,05$). Аналіз результатів опитування показав, що у пацієнтів, які мали клінічні прояви СОАС, середній бал за EQ-5L-5D був статистично значуще нижчим, ніж без СОАС, і перебував у діапазоні від 10 до 85 балів ($p = 0,005$). Водночас середні значення балів за PSQI були статистично значуще вищими (мінімально — 9, максимально — 17) у пацієнтів з СОАС порівняно з відсутністю ознак СОАС ($p < 0,001$). У всіх пацієнтів з СОАС якість сну відповідала категорії «Погана якість сну».

Таблиця 4. Узагальнена характеристика пацієнтів з/без СОАС

Показник	Клінічні прояви СОАС (n = 14)	Без СОАС (n = 17)	P-value
Вік, років, Me [QI; QIII]	50,0 [36,3; 60,3]	31,0 [25,5; 41,0]	0,12
Стать, n (%)			
Жінки	5 (35,7)	12 (70,6)	0,076
Чоловіки	9 (64,3)	5 (29,4)	
IMT, кг/м ² , Me [QI; QIII]	29,4 [24,6; 31,9]	23,2 [19,4; 26,8]	0,005
Регіон, n (%)			
Сумська обл.	7 (50,0)	10 (58,8)	0,73
Київ	7 (50,0)	7 (41,2)	
EQ-5L-5D, Me [QI; QIII]	65,0 [50,0; 76,3]	80,0 [70,0; 89,5]	0,005
PSQI, Me [QI; QIII]	12,5 [10,0; 15,5]	6,0 [4,5; 8,0]	< 0,001
Якість сну за PSQI, n (%)			
Гарна	0 (0,0)	5 (29,4)	0,042
Погана	14 (100,0)	12 (70,6)	

Примітки: IMT — індекс маси тіла; середні значення наведені у вигляді медіани з 25% та 75% — Me [QI; QIII]; для порівняння середніх значень використовували критерій Манна — Уїтні, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$; для порівняння часток використовували точний критерій Фішера (*) та коефіцієнт асоціації Крамера (**) з порівнянням пропорцій стовпців за z-критерієм, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Також встановлено, що ІМТ у пацієнтів з СОАС був статистично значуще вищим порівняно з особами без СОАС, $p = 0,005$. Однак при аналізі частоти наявності СОАС та градації маси за ІМТ статистично значущої різниці не встановлено ($p = 0,201$).

Обговорення

Важливість інтеграції пацієнтів як у клінічну допомогу, так і в медичні дослідження отримала визнання протягом останніх років [13]. Показники якості життя забезпечують механізм, за допомогою якого можна зареєструвати стан пацієнта [14]. Якість життя стосується суб'єктивного відчуття людини та охоплює декілька компонентів, зокрема психічний, соціальний, емоційний та фізичний стан [15]. Поряд зі зростанням уваги до оптимізації ресурсів охорони здоров'я та надання ефективної медичної допомоги використання анкет оцінки якості життя набуває значної популярності [16].

У проведеному нами дослідженні було визначено декілька критеріїв, а саме оцінка індексу якості сну за допомогою PSQI, оцінка якості життя за допомогою європейського опитувальника від EuroQol Group — EuroQol-5D-5L, ІМТ. При цьому опитування проходило в двох різних регіонах, а саме в м. Києві та в Сумській області. Нами враховано важливий критерій бойових дій на території України, який може погіршувати якість та характер сну.

У дослідженні зарубіжних авторів [17] вивчався зв'язок між СОАС та якістю життя населення Померанії (Німеччина). Під спостереженням перебувало 1209 осіб (559 жінок), яким було проведено нічну полісомнографію та анкетування. Автори провели регресійний аналіз з віком, статтю, ІМТ та опитуванням щодо стану здоров'я і встановили потенційні фактори, які впливають на якість життя. Було виявлено значний вплив віку, статі, ІМТ та оцінки психічного компонента, але не оцінки фізичного компонента.

Як бачимо, анкетування має значну цінність, оскільки низькі бали можуть свідчити про потенційні розлади сну. Це створює можливість організації надання своєчасної медичної допомоги таким людям.

Клінічна значимість проведеного нами дослідження полягає у доведенні, що навіть помірне погіршення сну пов'язане зі зниженням індексу корисності (втрата якості життя), а це, у свою чергу, аргументує скринінг порушень сну у соматичних пацієнтів та оцінку ефективності лікування через показники якості життя.

Висновки

Показник анкетування «Гарна якість сну» асоціюється з балами за EQ-5D-5L щонайменше 60 і вище.

Багатофакторний регресійний аналіз показав, що найбільший вплив на оцінку якості здоров'я за EQ-5D-5D усіх респондентів мав ІМТ: $\text{adj}R^2 = 0,26$, $p = 0,002$.

Частота виявлення СОАС у респондентів була статистично значуще однаковою як у Сумській області, так і в Києві ($p > 0,05$). При цьому особи з/без СОАС статистично значущо не відрізнялись за статтю і віком ($p > 0,05$).

У пацієнтів з клінічними проявами СОАС середній бал за EQ-5D-5D був статистично значуще нижчим, ніж без СОАС, і перебував у діапазоні від 10 до 85 балів ($p = 0,005$). Водночас середні значення балів за PSQI були статистично значуще вищими (мінімально — 9, максимально — 17) у пацієнтів з СОАС порівняно з відсутністю ознак СОАС ($p < 0,001$). У всіх пацієнтів з СОАС якість сну відповідала категорії «Погана якість сну».

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

Внесок авторів. Юзвенко В.С. — збір та опрацювання матеріалу, написання тексту; Товкай О.А. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Комісаренко Ю.І. — концепція, аналіз літератури, редагування.

Список літератури

1. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015 Jun 1;38(6):843–4. doi: 10.5665/sleep.4716. PMID: 26039963; PMCID: PMC4434546.
2. Du D, Zhang G, Xu D, Liu L, Hu X, Chen L, et al. Prevalence and clinical characteristics of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2023 Dec;112:282–290. doi: 10.1016/j.sleep.2023.10.034. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37950939.
3. DelRosso LM, Bradshaw S, Singh A, Jain V, Mogavero MP, Ferri R. A comparative study of depressive and anxiety symptoms, insomnia, and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea, restless legs syndrome, or both (CO-ROSA): preliminary findings from a retrospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2025 Sep 1;40(5):275–280. doi: 10.1097/YIC.0000000000000571. Epub 2024 Dec 23. PMID: 39704028.
4. Li H, Yang J, Xiao Q, Li M, Pei J, Wang M, et al. Global prevalence of COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2025 Nov;135:106766. doi: 10.1016/j.sleep.2025.106766. Epub 2025 Aug 26. PMID: 40884991.
5. Ghavami T, Kazeminia M, Ahmadi N, Rajati F. Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the Elderly and Related Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Perianesth Nurs*. 2023 Dec;38(6):865–875. doi: 10.1016/j.jopan.2023.01.018. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37318436.
6. de Araujo Dantas AB, Gonçalves FM, Martins AA, Alves GÂ, Stechman-Neto J, Corrêa CC, et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. *Sleep Breath*. 2023 Dec;27(6):2083–2109. doi: 10.1007/s11325-023-02810-7. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36971971.
7. Bui-Diem K, Van Tho N, Nguyen-Binh T, Doan-Truc Q, Trinh HKT, Truong DDK, et al. Melatonin and Cortisol Concentration Before and After CPAP Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Nat Sci Sleep*. 2025 Sep 13;17:2201–2212. doi: 10.2147/NSS.S553499. PMID: 40969315; PMCID: PMC12442905.
8. Mangas-Moro A, Casitas R, Sánchez-Sánchez B, Fernández-Navarro I, Fernández-Lahera J, Galera R, et al. Characteristics of obstructive sleep apnea related to insulin resistance. *Sleep Breath*. 2024 Aug;28(4):1625–1634. doi: 10.1007/s11325-024-03040-1. Epub 2024 May 8. PMID: 38717715.

9. Gentile S, Monda VM, Guarino G, Satta E, Chiarello M, Caccavale G, et al. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: An Update. *J Clin Med*. 2025 Aug 7;14(15):5574. doi: 10.3390/jcm14155574. PMID: 40807193; PMCID: PMC12347911.
10. Carpi M. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a brief review. *Occup Med (Lond)*. 2025 Apr 4;75(1):14–15. doi: 10.1093/occmed/kqae121. Erratum in: *Occup Med (Lond)*. 2025 Jul 14;75(3):214. doi: 10.1093/occmed/kqaf038. PMID: 40190123; PMCID: PMC11973415.
11. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*. 2021 Mar;30(3):647–673. doi: 10.1007/s11136-020-02688-y. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33284428; PMCID: PMC7952346.
12. Barnes A, Bryant RV, Mukherjee S, Spizzo P, Mountfield R. Sleep quality is associated with reduced quality of life in inflammatory bowel disease through its interaction with pain. *JGH Open*. 2024 Aug 24;8(8):e70021. doi: 10.1002/jgh.3.70021. PMID: 39185482; PMCID: PMC11344164.
13. Tanellari O, Koci B, Baruti Papa E, Balcos C, Armenia AO, Panaite T, et al. Study on Quality of Life of Patients with Obstructive Sleep Apnea-Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jul 8;61(7):1234. doi: 10.3390/medicina61071234. PMID: 40731863; PMCID: PMC12301044.
14. Timkova V, Nagyova I, Reijneveld SA, Tkacova R, van Dijk JP, Bültmann U. Quality of life of obstructive sleep apnoea patients receiving continuous positive airway pressure treatment: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2020 Jan-Feb;49(1):10–24. doi: 10.1016/j.hrtlng.2019.10.004. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31668362.
15. Parish JM, Lyng PJ. Quality of life in bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003 Sep;124(3):942–7. doi: 10.1378/chest.124.3.942. PMID: 12970021.
16. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.
17. Vogler K, Daboul A, Obst A, Fietze I, Ewert R, Biffar R, et al. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Results from the study of health in Pomerania. *J Sleep Res*. 2023 Feb;32(1):e13702. doi: 10.1111/jsr.13702. Epub 2022 Aug 21. PMID: 36053870.

Отримано/Received 11.08.2025

Рецензовано/Revised 10.10.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2025 ■

Information about authors

Violetta Yuzvenko, Endocrinologist, Endocrinological Department, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: viyuzvenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5562-4406>

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

Yulia Komisarenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: julia.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-487>

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

Authors' contribution. V.S. Yuzvenko — collection and processing of material, writing the text; O.A. Tovkai — concept and design, writing the text, editing; Y.I. Komisarenko — concept, literature analysis, editing.

V.S. Yuzvenko¹, O.A. Tovkai¹, Y.I. Komisarenko²

¹ State Non-Profit Enterprise "Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Consequences of sleep disorders in patients with insulin resistance during martial law in Ukraine

Abstract. Background. Sleep disorders are a common problem among the adult population, particularly in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). These disorders are considered to be one of the most serious clinical conditions that lead to a significant deterioration in life expectancy and quality of life. Sleep deprivation, circadian shift, and OSAS are common in the population. Adverse cardiometabolic and reproductive consequences of sleep disorders have also been established. The purpose of the study was to assess the relationship between sleep quality (according to PSQI) and quality of life/health status (according to EQ-5D-5L) in adult patients and to determine whether poorer sleep quality is associated with lower EQ-5D-5L and EQ-VAS scores. **Materials and methods.** The study included 31 patients who were divided into two groups depending on the region of the survey: group I — Sumy region, group II — Kyiv. The age of the patients ranged from 16 to 70 years (mean 38.0 [29.0; 52.0] years). **Results.** The average score on EQ-5D-5L among all surveyed patients was 70.00 [60.00; 85.00] (minimum — 10, maximum — 90), and PSQI — 9.00 [6.00; 12.00] (minimum — 3, maximum — 17). Statistically significant differences between the study groups were observed only in the category "Pain" ($p = 0.028$) due to the fact that the answer with a score of 1 point

was more often noted among respondents from Kyiv than from Sumy region, $p < 0.05$. When comparing the frequencies of answer options in group I (Sumy region), statistically significant differences were found in all categories of questions. The questionnaire indicator "Good sleep quality" is associated with EQ-5D-5L scores of at least 60 and above. Multivariate regression analysis showed that body mass index had the greatest influence on the assessment of health quality according to EQ-5L-5D in all respondents: $\text{adj}R^2 = 0.26$, $p = 0.002$. **Conclusions.** The frequency of OSAS was statistically significantly the same in both Sumy region and Kyiv ($p > 0.05$). At the same time, individuals with/without OSAS did not differ significantly by gender and age ($p > 0.05$). In patients with clinical manifestations of OSAS, the average score on EQ-5L-5D was statistically significantly lower than in those without OSAS and ranged from 10 to 85 points ($p = 0.005$). The average scores according to PSQI were statistically significantly higher (minimum — 9, maximum — 17) in patients with OSAS compared to the absence of its signs ($p < 0.001$). All patients with OSAS had sleep quality corresponding to "Poor sleep quality" indicator.

Keywords: insulin resistance; obstructive sleep apnea syndrome; questionnaires; survey; martial law; quality of life

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

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Показники сироваткового вітаміну D та його зв'язок з поліморфізмом BsmI гена рецептора вітаміну D у дітей української популяції з цукровим діабетом 1-го типу

Резюме. Актуальність. Вітамін D (віт. D) та ген рецептора вітаміну D (VDR) впливає на здоров'я людини, оскільки вони регулюють експресію генів, що контролюють гомеостаз кальцію, енергетичний метаболізм та імунні процеси. Тривають дослідження основних чотирьох одиничних нуклеотидних поліморфізмів гена VDR: ApaI, BsmI, TaqI та FokI, що впливають на гени, відповідальні за секрецію інсуліну та його активність. Показано зв'язок між генетичними поліморфізмами VDR та ризиком розвитку цукрового діабету 1-го типу (ЦД1). В Україні не проводилися дослідження зв'язку між поліморфізмом BsmI гена VDR та вмістом віт. D у дітей з ЦД1. **Мета:** вивчити статус віт. D та оцінити його зв'язок з поліморфізмом BsmI (rs1544410) гена рецептора віт. D у дітей української популяції з ЦД1. **Матеріали та методи.** Обстежено 50 дітей та підлітків (19 хлопчиків та 31 дівчинка) із ЦД1 у віці від 1,75 до 17,08 року (середній вік $12,1 \pm 3,7$ року). Визначали глікований гемоглобін сироватки крові, сироватковий 25(OH)D імунохемілюмінесцентним методом, молекулярний поліморфізм BsmI (rs1544410) гена VDR у дітей із ЦД1 методом полімеразної ланцюгової реакції. **Результати.** Обстежені діти були розподілені на три групи: I група — 26 дітей (52 %) — із генотипом GA поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR; II група — 15 дітей (30 %) — із нормальним генотипом (GG); III група — 9 дітей (18 %) — із генотипом AA. У дітей із ЦД1 та патологічним гомозиготним поліморфізмом (AA) виявлено глікемічний контроль із високим ризиком для життя, а в дітей інших груп — субоптимальний глікемічний контроль. Дефіцит віт. D виявлено у пацієнтів із гетерозиготним (GA) та патологічним гомозиготним генотипами ($42,1 \pm 16,8$ та $40,2 \pm 11,3$ нмоль/л відповідно). У дітей із генотипом GG поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR траплялася недостатність віт. D ($54,4 \pm 12,6$ нмоль/л). В обстежених дітей домінував генотип GA BsmI (rs1544410) гена VDR (52 %), який асоціювався з дефіцитом віт. D. У контрольній групі домінував генотип GG (66 %). У дітей з генотипом GA ризик розвитку ЦД1 вірогідно високий — OR = 3,55 (95% CI 1,48–8,50; $p < 0,0005$), а генотип GG є протекторним у розвитку ЦД1 — OR = 0,22 (95% CI 0,09–0,52; $p < 0,005$). **Висновки.** У дітей з ЦД1 виявлено дефіцит віт. D у 34 (68 %) дітей, недостатність віт. D — у 15 (30 %) дітей та оптимальне забезпечення віт. D — лише у 1 (2 %) пацієнта. У дітей із ЦД1 переважає генотип GA BsmI (rs1544410) гена VDR. У патологічних гомозигот поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR виявлено незадовільний глікемічний контроль на тлі дефіциту віт. D. Встановлено вірогідний ризик розвитку ЦД1 у дітей із гетерозиготним поліморфізмом. Визначення поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR доцільно проводити у дітей з ЦД1, асоційованим з дефіцитом віт. D, та моніторити суплементацію віт. D.

Ключові слова: сироватковий 25(OH)D; поліморфізм BsmI гена рецептора вітаміну D; цукровий діабет 1-го типу; діти; підлітки

Вступ

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є результатом руйнування β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, що призводить до абсолютного дефіциту інсуліну [1]. ЦД1 може виникнути в будь-якому віці, але зазвичай вражає дітей або підлітків. За останні десятиріччя захворюваність на ЦД1 суттєво зросла [2]. На сьогодні глобальна поширеність ЦД1 становить 5,9 на 10 тис. осіб, захворюваність на ЦД1 оцінюється в 15 на 100 тис. осіб на рік [2]. На дитячий контингент припадає 8–10 % хворих на зазначену патологію. За статистикою Міжнародної діабетичної федерації (IDF), кількість дітей, хворих на ЦД, у світі щорічно збільшується приблизно на 70 000. Прогнозується, що до 2030 року 3,7 млн осіб віком 10–24 роки у 204 країнах світу матимуть ЦД1 (Global Burden of Disease Study 2021). Водночас відзначається суттєве зростання дефіциту/недостатності вітаміну D (віт. D) серед педіатричної популяції в багатьох країнах світу. У сучасному світі дефіцит віт. D є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка вражає понад 1 млрд дітей та дорослих на Землі [3].

Не можна виключити участь віт. D в етіопатогенезі ЦД1 [4, 5]. Окремі дослідники відносять дефіцит віт. D до зовнішніх чинників, які запускають автоімунні механізми розвитку ЦД1 [6–8]. Метааналіз чотирьох великих досліджень підтвердив зниження ризику розвитку ЦД1 у немовлят при прийомі препаратів віт. D [9]. У дітей із вперше діагностованим ЦД1 часто виявляють низький рівень сироваткового 25(OH)D [10–12]. У метааналізі, який включав 45 досліджень, зазначено, що дефіцит віт. D діагностують у 45 % дітей та підлітків із ЦД1 [13].

Ендокринна система опосередковано через віт. D регулює майже 3 % геному людини [14]. Віт. D діє через ядерний рецептор вітаміну D (*VDR*), який регулює секрецію інсуліну підшлунковою залозою [15]. Встановлено, що генетичні чинники ризику розвитку ЦД1, зокрема ген *VDR* та його поліморфізми, можуть бути пов'язані з автоімунними захворюваннями, опосередкованими Т-клітинами, що, у свою чергу, впливає на схильність до ЦД1 [16].

Тривають дослідження основних чотирьох одиничних нуклеотидних поліморфізмів гена *VDR*: *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* та *FokI*, що впливають на гени, відповідальні за секрецію інсуліну та його активність; показано зв'язок між генетичними поліморфізмами *VDR* та ризиком розвитку ЦД1 [5, 6].

Крім того, результати досліджень, проведених в азійській популяції, дозволили припустити, що поліморфізм *BsmI* може бути чинником ризику розвитку ЦД, однак це потребує подальших досліджень [17]. Незважаючи на те, що поліморфізм гена *VDR* останнім часом асоціюється зі сприйнятливістю до різних автоімунних захворювань, не існує всебічного метааналізу поліморфізмів гена *VDR* та ризику розвитку ЦД1, а наявні джерела літератури є суперечливими [18]. Так, дослідження у Фінляндії дітей із підвищеним ризиком ЦД1 (генотип HLA та/або сероконверсія до позитивних антитіл до острівцевих клітин) не знайшли суттєвої різниці в статусі віт. D між цими дітьми та контрольною

групою. Вчені дійшли висновку, що розвиток ЦД1 не залежить від рівня віт. D [19]. D. Manousaki et al. не виявили вірогідного впливу генетично зумовленого зниження рівня віт. D на ризик розвитку ЦД1 [20]. Водночас вміст віт. D та поліморфізми гена *VDR* *FokI* і *BsmI* були пов'язані із підвищеним ризиком розвитку ЦД1 у єгипетських дітей [21].

В Україні не вивчався зв'язок між сироватковим віт. D та поліморфізмом *BsmI* гена *VDR* у дітей з ЦД1.

Мета роботи: вивчити статус віт. D та оцінити його зв'язок із поліморфізмом *BsmI* (rs1544410) гена рецептора віт. D у дітей української популяції з ЦД1.

Матеріали та методи

Обстежено 50 дітей та підлітків (19 хлопчиків та 31 дівчинка) із ЦД1 віком від 1,75 до 17,08 року (середній вік $12,1 \pm 3,7$ року), які увійшли до основної групи. У всіх дітей визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), сироваткового віт. D імунохемілюмінесцентним методом та поліморфізм *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* методом полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку результатів проводили за рекомендаціями Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists, 2011) [22].

Обстежені діти були розподілені на три групи: I група — 26 (52 %) дітей з генотипом GA; II група — 15 (30 %) дітей із генотипом GG та III група — 9 (18 %) дітей із генотипом AA.

Для оцінки поліморфних варіантів гена *VDR* *BsmI* (rs1544410) до контрольної групи включено 47 практично здорових дітей (23 дівчинки та 24 хлопчики) віком $13,97 \pm 2,57$ року [23].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel. Довірчий інтервал (confidence interval, CI) був розрахований для OR на рівні значущості 95 %. Якщо співвідношення шансів було менше за 1, то ризик зменшувався, якщо = 1, то ризику не було, якщо більше від 1, то ризик був [24]. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

Розподіл генотипів в обстежених групах та контрольній групі порівнювали за законом Харді — Вайнберга:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 100 \%,$$

де p^2 — частота, з якою трапляються носії генотипу GG; $2pq$ — частота генотипу GA; q^2 — частота генотипу AA.

Розраховували відношення шансів (OR):

$$OR = ac/bd,$$

де a — наявність ЦД1 та проявів, що вивчаються; b — наявність ЦД1 та відсутність проявів, що вивчаються; c — здорові діти, у яких відсутні прояви, що вивчаються; d — здорові діти, у яких наявні прояви, що вивчаються.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Ін-

Таблиця 1. Характеристика обстежених дітей із ЦД1 та статус вітаміну D

Кількість дітей, n	50
Вік, роки	12,10 ± 3,67
Стать: жіноча/чоловіча	31/19
Тривалість цукрового діабету, роки: до 1 року, n (%) 1–5 років, n (%) > 5 років, n (%)	16 (32) 17 (34) 17 (34)
Глікований гемоглобін, %: < 7,0, n (%) > 7,0–9,0, n (%) > 9,0, n (%)	8,70 ± 2,25 13 (26) 16 (32) 21 (42)
Віт. D, нмоль/л: дефіцит, < 50 нмоль/л, n (%) недостатність, ≤ 50 — < 75 нмоль/л, n (%) достатній рівень, 75–125 нмоль/л, n (%)	44,8 ± 14,1 34 (68) 15 (30) 1 (2)

ститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 35/3-КЕ від 01.04.2021 р. та № 48/6-КЕ від 25.03.2024 р.) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників і їхніх батьків.

Дослідження виконано у рамках НДР (2022–2024 та 2025–2027 рр.) у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за фінансуванням НАМН України.

Результати

Встановлено, що середній показник сироватково-го 25(ОН)D у дітей з ЦД1 відповідав його дефіциту та становив 44,80 ± 14,10 нмоль/л. Статус віт. D оцінено як дефіцит у 34 (68 %) дітей, недостатність віт. D — у 15 (30 %), оптимальне забезпечення — лише в одного пацієнта (2 %) (табл. 1).

Розподіл за тривалістю ЦД1 (до 1 року, 1–5 років та > 5 років) був майже однаковим: 16 осіб (32 %), 17 осіб (34 %) та 17 осіб (34 %) відповідно. Середній показник HbA1c у обстежених становив 8,70 ± 2,25, із них оптимальний глікемічний контроль (< 7,0) мали 13 (26 %) дітей, субоптимальний глікемічний контроль (> 7,0–9,0) — 16 пацієнтів (32 %), глікемічний контроль із високим ризиком для життя (> 9,0) — 21 (42 %) дитина. Тобто майже третина пацієнтів мала незадовільний глікемічний контроль захворювання.

Проаналізовано розподіл генотипів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR у дітей із ЦД1 (табл. 2).

У дітей із ЦД1 та генотипом GA встановлено високий вірогідний ризик розвитку ЦД1: OR = 3,55 (95% CI 1,48–8,50; p < 0,005); генотип GG є вірогідно протекторним щодо розвитку ЦД1: OR = 0,22 (95% CI 0,09–0,52; p < 0,0005); у дітей із поліморфізмом AA ризик розвитку ЦД1 високий, але не вірогідно: OR = 1,84 (95% CI 0,57–5,97; p = 0,30).

Проаналізовано розподіл частот алелів A та G у дітей з ЦД1 (табл. 3).

Таблиця 2. Розподіл генотипу BsmI (rs1544410) гена VDR у дітей із ЦД1

Генотип	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)	OR (95% CI)	p
GG	15 (30)	31 (66)	0,22 (0,09–0,52)	0,0005
GA	26 (52)	11 (23,4)	3,55 (1,48–8,50)	0,005
AA	9 (18)	5 (10,6)	1,84 (0,57–5,97)	0,30
Всього	50 (100)	47 (100)	–	–

Таблиця 3. Розподіл частот алелів A та G у дітей із ЦД1

Група	Алелі	Абсолютна кількість	Частота	OR (95% CI)	p
Основна	A	44	0,4400	2,73 (1,46–5,11)	0,0016
	G	56	0,5600	0,37 (0,20–0,69)	0,0016
Контрольна	A	21	0,2234	–	–
	G	73	0,7766	–	–

Таблиця 4. Характеристика дітей із ЦД1 залежно від генотипу поліморфізму гена VDR BsmI (rs1544410)

Показник	I група (GA)	II група (GG)	III група (AA)
Загальна кількість, n (%)	26 (52)	15 (30)	9 (18)
Жіноча стать, n	17	10	4
Чоловіча стать, n	9	5	5
Віт. D, нмоль/л: дефіцит, < 50 нмоль/л, n (%) недостатність, ≤ 50 — < 75 нмоль/л, n (%) достатній рівень, 75–125 нмоль/л, n (%)	42,1 ± 16,8 22 (84,6) 4 (15,4) –	54,4 ± 12,6 6 (40) 8 (53,3) 1 (6,7)	40,2 ± 11,3 6 (66,7) 3 (33,3) –
Глікований гемоглобін, %: < 7,0, n (%) > 7,0–9,0, n (%) > 9,0, n (%)	8,4 ± 2,3 7 (26,9) 11 (42,3) 8 (30,8)	8,9 ± 2,1 4 (26,7) 2 (13,3) 9 (60)	9,2 ± 2,6 2 (22,2) 3 (33,3) 4 (44,5)

Таблиця 5. Перевірка виконання закону Харді — Вайнберга у дітей з ЦД1 для частот генотипів поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410), n (%)

Генотип	GA	GG	AA	χ^2
Діти з ЦД1 (наявний генотип)	26 (52)	15 (30)	9 (18)	0,15 p = 0,70
Діти з ЦД1 (очікуваний генотип)	26,64 (49,28)	15,68 (31,36)	9,68 (19,36)	
Група контролю (наявний генотип)	11 (23,4)	31 (66,0)	5 (10,6)	4,98 p = 0,026
Група контролю (очікуваний генотип)	16,31 (34,7)	28,35 (60,31)	2,35 (4,99)	

При аналізі алелів отримано такі дані: носійство патологічного алеля А поліморфного локусу rs1544410 *BsmI* гена *VDR* вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ЦД1: OR = 2,73 (95% CI 1,46–5,11; p = 0,0016).

В основній групі головним алелем є G (pG = 0,5600), частота мінорного алеля А у пацієнтів (qA = 0,4400) у 2 рази вища, ніж у контрольній групі (qA = 0,2234). Співвідношення частот алелів (pG = 0,5600, qA = 0,4400) практично не відрізняється від співвідношення 1 : 1.

Проаналізовано показники сироваткового 25(OH)D та HbA1c залежно від поліморфізму гена *VDR BsmI* (табл. 4).

Дефіцит віт. D виявлено у пацієнтів із гетерозиготним (GA) та патологічним гомозиготним (AA) генотипами ($42,1 \pm 16,8$ та $40,2 \pm 11,3$ нмоль/л відповідно). У дітей із нормальним генотипом (GG) поліморфізму *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* траплялася недостатність віт. D ($54,4 \pm 12,6$ нмоль/л).

У дітей із ЦД1 та поліморфізмом AA виявлено глікемічний контроль із високим ризиком для життя, а в дітей інших груп — субоптимальний глікемічний контроль.

У досліджуваній групі домінував генотип GA гена *VDR* (52 %), який асоціювався з дефіцитом віт. D, а у контрольній — GG (66 %).

Перевірка виконання закону Харді — Вайнберга у дітей з ЦД1 для частот генотипів поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410) наведена в табл. 5.

Частота генотипів у дітей з ЦД1 відрізнялася від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді — Вайнберга.

Обговорення

Аналіз поліморфізму *BsmI* гена *VDR* у дітей із ЦД1 показав найбільшу частоту генотипу GA у дітей із ЦД1 та дефіцитом віт. D, що узгоджується з дослідженням, в якому встановили зв'язок між рівнем сироваткового 25(OH)D та генотипом GA *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* [25].

В іншому метааналізі встановлено зв'язок між поліморфізмом гена *VDR* та схильністю до ЦД1, але загальнопопуляційні результати спростували це твердження. Однак результати аналізу підгруп виявили деякі негативні та позитивні зв'язки між поліморфізмами *FokI* та *BsmI* у дітей з ЦД1 африканців та американців відповідно [26]. Повідомляють про те, що частота генотипу GG у контрольній групі була вищою, ніж у групі з ЦД1, і частота алеля G у контрольній групі була вищою, ніж при ЦД1, що свідчить про протекторну властивість алеля G у корейських суб'єктів із ЦД1 [27].

У дослідженні у дітей з ЦД1 Саудівської Аравії встановили зв'язок поліморфізмів *FokI* та *BsmI* із ЦД1 і вищу частоту гомозиготного генотипу *BsmI* GG та гетерозиготного генотипу *BsmI* GA порівняно з контрольною групою [28].

У метааналізі зазначено, що генотип GA поліморфізму *BsmI*, пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ЦД1, переважає порівняно з генотипом GG (OR = 1,30, 95% CI = 1,03–1,63), тоді як за наявності поліморфізмів *FokI*, *ApaI* та *TaqI* не вивлено зв'язку з ЦД1. У аналізі підгруп за етнічною приналежністю підвищений ризик розвитку ЦД1 залишався в азійській підгрупі для поліморфізму *BsmI*, тоді як в інших популяціях для інших поліморфізмів зв'язку не виявлено [29].

Таким чином, у дітей із ЦД1 переважає генотип GA *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* та встановлено зв'язок останнього з показником сироваткового віт. D. Однак необхідні подальші дослідження зазначеного поліморфізму у дітей із ЦД1 для кращого розуміння впливу на механізми патогенезу недостатності/дефіциту віт. D.

Висновки

Дефіцит віт. D виявлено у 34 (68 %) дітей з ЦД1, недостатність віт. D — у 15 (30 %) дітей та оптимальне забезпечення віт. D — лише у 1 (2 %) пацієнта. У дітей із ЦД1 переважає генотип GA *BsmI* (rs1544410) гена *VDR*. У патологічних гомозигот поліморфізму *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* виявлено незадовільний глікемічний контроль на тлі дефіциту віт. D. Встановлено вірогідний ризик розвитку ЦД1 у дітей із гетерозиготним поліморфізмом.

Визначення поліморфізму *BsmI* (rs1544410) гена *VDR* доцільно проводити у дітей з ЦД1, асоційованим з дефіцитом віт. D, та моніторити суплементацию віт. D.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Внесок авторів. Лукашук І.В. — клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретація даних, написання рукопису; Большова О.В. — ідея дослідження, редагування рукопису; Малиновська Т.М., Спринчук Н.А. — клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка, аналіз літератури; Ризничук М.О., Пахомова В.Г., Каченюк Д.А. — аналіз літератури, статистична обробка.

Список літератури

1. Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. New advances in type 1 diabetes. *BMJ*. 2024 Jan 26;384:e075681. doi: 10.1136/bmj-2023-075681. Erratum in: *BMJ*. 2024 Jun 3;385:q1224. doi: 10.1136/bmj.q1224. PMID: 38278529.
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25-year period 1989–2013: A multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62:408–17. doi: 10.1007/s00125-018-4763-3.
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153–65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
4. Park CY, Shin S, Han SN. Multifaceted roles of vitamin D for diabetes: From immunomodulatory functions to metabolic regulations. *Nutrients*. 2024;16:3185. doi: 10.3390/nu16033185.
5. Hou Y, Song A, Jin Y, Xia Q, Song G, Xing X. A dose-response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75:1010–23. doi: 10.1038/s41430-020-00813-1.
6. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kana-ka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018 Jan;7(1):R38–R46. doi: 10.1530/EC-17-0347.
7. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Sep 11;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185.
8. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 20;23(22):14434. doi: 10.3390/ijms232214434.
9. Nascimento BF, Moreira CFF, da Fonseca ER, Fedeszen PMK, de Paula TP, de Sena ASS, et al. Effects of vitamin D supplementation on glycemic control of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Jul 18;35(8):973–988. doi: 10.1515/jpem-2022-0044.
10. Marino R, Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients*. 2019;11:1460. doi: 10.3390/nu11071460.
11. Daskalopoulou M, Pylli M, Giannakou K. Vitamin D Deficiency as a Possible Cause of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents up to 15 Years Old: A Systematic Review. *Rev Diabet Stud*. 2022 Jun 30;18(2):58–67. doi: 10.1900/RDS.2022.18.58.
12. 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 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270. PMID: 38257163; PMCID: PMC10820145.
13. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8:2–10. doi: 10.1111/jebm.12141.
14. Awasthi R, Manger PT, Khare RK. Fok I and Bsm I gene polymorphism of vitamin D receptor and essential hypertension: a mechanistic link. *Clin Hypertens*. 2023 Feb 15;29(1):5. doi: 10.1186/s40885-022-00229-y.
15. Shchubelka K, Wolfsberger WW, Oleksyk O, Sverdiuk I, Kacur M, Tynta S, et al. Genomics of Type 1 Diabetes in Ukraine Initiative. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(4):343–350. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1557>.
16. Kamel MM, Fouad SA, Salaheldin O, El-Razek Ael-R, El-Fatah AI. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms in pathogenesis of Type-1 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5505–10. PMID: 25664062; PMCID: PMC4307509.
17. Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, He W, Yang T. Association between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e89325. doi: 10.1371/journal.pone.0089325.
18. Ran Y, Hu S, Yu X, Li R. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus risk in children: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e26637. doi: 10.1097/MD.00000000000026637.
19. Mäkinen M, Mykkänen J, Koskinen M, Simell V, Veijola R, Hyöty H, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:723–9. doi: 10.1210/jc.2015-3073.
20. Manousaki D, Harroudi A, Mitchell RE, Ross S, Forgetta V, Timpson NJ, et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021 Feb 25;18(2):e1003536. doi: 10.1371/journal.pmed.1003536. Erratum in: *PLoS Med*. 2021 Apr 29;18(4):e1003624. doi: 10.1371/journal.pmed.1003624.
21. Mostafa EA, Abo Hashish MMA, Ismail NA, Hasanin HM, Hasanin RM, Wahby AA, et al. Assessment of vitamin D status and vitamin D receptor polymorphism in Egyptian children with Type 1 diabetes. *J Genet Eng Biotechnol*. 2024 Mar;22(1):100343. doi: 10.1016/j.jgeb.2023.100343.
22. Ströhle A. [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm*. 2011 Aug;34(8):291–8. German. PMID: 21853883.
23. Ślędzińska K, Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Landowski P, Oppmann A, Wilczyński S, et al. The Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in the Course of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Nutrients*. 2024 Jul 13;16(14):2261. doi: 10.3390/nu16142261.
24. Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected a bundance of rare species. *JABES*. 2007;12:315–24. <https://doi.org/10.1198/108571107X229322>.
25. Ferraz RS, Silva CS, Cavalcante GC, de Queiroz NNM, Felício KM, Felício JS, et al. Variants in the VDR Gene May Influence 25(OH)D Levels in Type 1 Diabetes Mellitus in a Brazilian Population. *Nutrients*. 2022 Feb 27;14(5):1010. doi: 10.3390/nu14051010.
26. Zhai N, Bidares R, Makoui MH, Aslani S, Mohammadi P, Razi B, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2020 Aug 8;20(1):121. doi: 10.1186/s12902-020-00575-8.
27. Cheon CK, Nam HK, Lee KH, Kim SY, Song JS, Kim C. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in a Korean population. *Pediatr Int*. 2015 Oct;57(5):870–4. doi: 10.1111/ped.12634.
28. Ali R, Fawzy I, Mohsen I, Settin A. Evaluation of vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok-I and Bsm-I) in T1DM Saudi children. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jun;32(5):e22397. doi: 10.1002/jcla.22397.
29. Zhang J, Li W, Liu J, Wu W, Ouyang H, Zhang Q, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 May 15;355(1):135–42. doi: 10.1016/j.mce.2012.02.003.

Отримано/Received 29.07.2025

Рецензовано/Revised 07.10.2025

Прийнято до друку/Accepted 14.10.2025 ■

Information about authors

Iryna Lukashuk, PhD, researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5850-7988>

Mariana Ryznychuk, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Tetyana Malinovska, PhD, leading researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6534-8433>

Dmytro Kvachenyuk, PhD, Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>

Viktoriia Pakhomova, PhD, Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0044-4069>

Nataliya Sprynchuk, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Unit of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6729-6323>

Olena Bolshova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

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

Authors' contribution. I.V. Lukashuk — clinical examination of patients, analysis and interpretation of data, writing of the manuscript; O.V. Bolshova — idea of the study, editing of the manuscript; T.M. Malinovska, N.A. Sprynchuk — clinical examination of patients, statistical processing, literature analysis; M.O. Ryznychuk, V.G. Pakhomova, D.A. Kvachenyuk — literature analysis, statistical processing.

I.V. Lukashuk¹, M.O. Ryznychuk², T.M. Malinovska¹, D.A. Kvachenyuk¹, V.G. Pakhomova¹, N.A. Sprynchuk¹, O.V. Bolshova¹

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

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Serum vitamin D indicators and its relationship with the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene in children of the Ukrainian population with type 1 diabetes

Abstract. Background. Vitamin D and vitamin D receptor (*VDR*) gene influence human health, as they regulate the expression of genes that control calcium homeostasis, energy metabolism, and immune processes. Studies of the main four single nucleotide polymorphisms of the *VDR* gene: ApaI, BsmI, TaqI, and FokI, which affect genes responsible for insulin secretion and its activity, are ongoing. The association between *VDR* gene polymorphisms and the risk of developing type 1 diabetes mellitus (T1DM) has been shown. In Ukraine, no studies have been conducted on the association between the BsmI polymorphism of the *VDR* gene and the content of vitamin D in children with T1DM. The purpose was to analyze vitamin D status and assess its association with the BsmI (rs1544410) polymorphism of the vitamin D receptor gene in children of the Ukrainian population with T1DM. **Materials and methods.** Fifty children and adolescents (19 boys and 31 girls) with T1DM aged 1.75 to 17.08 years (mean age 12.1 ± 3.7 years) were examined. Glycated hemoglobin, serum 25(OH)D were determined by immunochemiluminescence method and molecular polymorphism BsmI (rs1544410) of the *VDR* gene in children with T1DM — by polymerase chain reaction. **Results.** The examined patients were divided into three groups: group I — 26 children (52 %) with the GA genotype of the BsmI polymorphism (rs1544410) of the *VDR* gene; group II — 15 children (30 %) with the GG genotype (normal) and group III — 9 children (18 %) with the AA genotype. In patients with T1DM and the pathological homozygous (AA) polymorphism, glycemic control was classified as high-risk for life, whereas children in the other groups demonstrated

suboptimal glycemic control. Vitamin D deficiency was detected in patients with the heterozygous (GA) and pathological homozygous (AA) genotypes (42.1 ± 16.8 nmol/L and 40.2 ± 11.3 nmol/L, respectively). In children with the normal (GG) genotype of the BsmI (rs1544410) *VDR* gene polymorphism, vitamin D insufficiency was observed (54.4 ± 12.6 nmol/L). The GA genotype of the BsmI (rs1544410) of the *VDR* gene associated with vitamin D deficiency was dominant (52 %) in the examined children. In the control group, the GG genotype predominated (66 %). Children with the GA genotype had a significantly increased risk of developing T1DM: odds ratio (OR) = 3.55 (95% confidence interval (CI) 1.48–8.50; $p < 0.0005$), whereas the GG genotype was protective against T1DM: OR = 0.22 (95% CI 0.09–0.52; $p < 0.005$). **Conclusions.** Among children with T1DM, vitamin D deficiency was detected in 34 (68.0 %) cases, insufficiency — in 15 (30.0 %), and vitamin D supply was optimal in only 1 (2.0 %) patient. The GA genotype of the BsmI (rs1544410) *VDR* gene polymorphism predominates in children with T1DM. In pathological homozygotes of the BsmI (rs1544410) *VDR* gene polymorphism, unsatisfactory glycemic control was observed against the background of vitamin D deficiency. A significant risk of developing T1DM was confirmed in children with heterozygous polymorphism. It is advisable to determine the BsmI (rs1544410) polymorphism of the *VDR* gene in children with T1DM associated with vitamin D deficiency and monitor vitamin D supplementation.

Keywords: serum 25(OH)D; BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene; type 1 diabetes mellitus; children; adolescents

Роговий Ю.Є.¹, Білоокий О.В.¹, Ушенко О.Г.², Білоокий В.В.¹, Копчук Т.Г.¹¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

Патофізіологія дизрегуляційного і класичного патологічних процесів та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці захворювань щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Розвиток захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) є патофізіологічним взаємозв'язком між класичним і дизрегуляційним патологічними процесами, що можуть змінюватися у просторі і часі, що необхідно для своєчасної корекції технологій лікування. **Мета:** провести патофізіологічний аналіз дизрегуляційного і класичного патофізіологічного процесів у розвитку захворювань щитоподібної залози з можливістю оцінки ролі поляризаційної біомедичної оптики в проведенні їх діагностики. **Матеріали та методи.** Досліджувалися 4 групи хворих: контрольна 1-ша група — здорові донори ($n = 51$), дослідна 2-га група — пацієнти з вузловим зобом ($n = 51$), дослідна 3-тя група — пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) ($n = 51$), дослідна 4-та група — хворі на папілярний рак ЩЗ ($n = 51$), яким з діагностичною метою проводили пункційну біопсію ЩЗ. Паралельно з гістологічними дослідженнями із забарвленням гематоксилін-еозином використали такі методи поляризаційної біомедичної оптики: поляризаційні, вейвлет-карти і мультифрактальний спектр. **Результати.** Для нормальної ЩЗ карта поляризації азимутів демонструє рівномірне розподілення орієнтації волокон у гістологічному зрізі. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів вказує на компактну, однорідну структуру. Мультифрактальний спектр має чітко виражений максимум — це типовий показник добре організованої тканини без патологічних змін. Для вузлового зоба карта азимутів показує менш впорядковану поляризацію, з більшою хаотичністю волокон. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів має фрагментовану структуру, що може вказувати на деструктивні зміни або атипове утворення вузлів. Мультифрактальний спектр ширший і менш симетричний, що свідчить про підвищену складність мікроструктури, притаманну для патологічних станів. За АІТ карта азимутів поляризації демонструє помітну дезорганізацію структури, однак із ще присутніми локальними упорядкованими ділянками. Це узгоджується із хронічним запальним процесом. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів помірно фрагментований, що може свідчити про початкову фіброзну трансформацію та елементи гіперплазії. Мультифрактальний спектр є асиметричним, але менш вираженим у крайніх значеннях, що є натяком на фонову аутоімунну активність без злоскісного росту. За папілярного раку ЩЗ карта азимутів показує суттєво хаотичну орієнтацію волокон без помітних зон впорядкування як типову ознаку злоскісної трансформації. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів демонструє виражену фрагментацію з глибокими порушеннями тканинної архітектури. Широкий мультифрактальний спектр з кількома локальними максимумами відображає високий рівень мікроструктурної складності, що характерно для онкопроцесів. **Висновки.** За вузлового зоба, аутоімунного тиреоїдиту, папілярного раку щитоподібної залози встановлений тісний інтегративний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляційним патологічними процесами, що наочно продемонстровано при паралельних гістологічних дослідженнях з використанням високочутливих методів поляризаційної біомедичної оптики — поляризаційної, вейвлет-карт і мультифрактального спектра.

Ключові слова: вузловий зоб; аутоімунний тиреоїдит; папілярний рак; щитоподібна залоза; класичний і дизрегуляційний патологічний процес; поляризаційна біомедична оптика; інтегративний підхід

Вступ

На четвертому рівні абстракції патогенез розглядається як філософське узагальнення, що пояснює один із ключових аспектів механізму розвитку хвороби — динаміку її саморозвитку [1]. Механізм реалізується через ланцюг взаємопов'язаних реакцій організму, в якому кожна наступна реакція виникає як захисна відповідь на попередню та водночас сама набуває характеру ушкодження [1, 2]. Сучасні погляди трактують патогенез як дизрегуляторний патологічний процес із розладами координованого управління фізіологічними функціями, що призводить до втрати адаптаційного балансу, порушення механізмів гомеостазу, нез'ясованого перетворення захисту на шкоду.

Важливою особливістю патогенезу є його циклічність, що проявляється у наростанні порушень і формуванні порочного кола, у межах якого розгортається ланцюг захисно-пошкоджувальних реакцій із суттєвою втратою регуляторної рівноваги [1, 2].

Вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит (АІТ) чи папілярний рак щитоподібної залози (ЩЗ) можуть розвиватися як класичний чи дизрегуляторний патологічний процес. У першому випадку захворювання починається з ушкоджень, на які в організмі розвиваються реакції захисту. У другому випадку надмірна мобілізація реакцій захисту може трансформуватися в реакції альтерації — ушкодження.

За класичного патологічного процесу в ЩЗ необхідно загальмувати реакції ушкодження та активізувати реакції захисту, а за дизрегуляторного патологічного процесу важливо обмежити надмірну мобілізацію реакцій захисту, щоб вони не перейшли в реакції ушкодження.

Слід зазначити, що класичний і дизрегуляторний патологічні процеси можуть переходити один в одного, співіснувати одночасно в різних співвідношеннях, оскільки лікувальні технології можуть дуже швидко змінюватися як у просторі, так і у часі. Технології поляризаційної біомедичної оптики, які дають можливість розширити кут огляду з 20 до 100 % та при цьому оцінюють ЩЗ як двокомпонентну структуру із аморфної і кристаліч-

ної речовини [3, 4], можуть мати відношення до реакцій захисту і ушкодження, класичного і дизрегуляторного патологічних процесів [1, 5]. Водночас дослідження проблеми у такому контексті практично не проводилося.

Мета дослідження: провести патофізіологічний аналіз дизрегуляторного і класичного патофізіологічних процесів у розвитку захворювань щитоподібної залози з можливістю оцінки ролі поляризаційної біомедичної оптики в проведенні їх діагностики.

Матеріали та методи

Обстежено 4 групи осіб: контрольна 1-ша група — здорові донори ($n = 51$), дослідна 2-га група — пацієнти з вузловим зобом ($n = 51$), дослідна 3-тя група — пацієнти з АІТ ($n = 51$), дослідна 4-та група — хворі на папілярний рак ЩЗ ($n = 51$), яким з діагностичною метою за медичними показаннями проводили тонко-голкову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ. Проводили паралельні дослідження гістологічних препаратів ЩЗ, забарвлених гематоксилін-еозином, із параметрами поляризаційної біомедичної оптики: поляризаційна карта, вейвлет-карта і мультифрактальний спектр.

Узагальненням схеми поляризаційної інтерферометрії є схема стокс-поляриметричного картографування на основі інтерферометра Маха — Цендера, яка показана на рис. 1 [6].

Мета поляризаційного методу полягає в експериментальному виявленні із класичного світлового цифрового мікроскопічного зображення $I(m, n)$ нативного гістологічного зрізу біопсії тканини щитоподібної залози координатних (m, n) розподілів (карт) азимута $a(m, n)$ поляризації. Методологія поляризаційного методу полягає в опромінюванні зразків біологічних препаратів (нативні гістологічні зрізи біопсії щитоподібної залози) лазерним випромінюванням. За рахунок різного поглинання у площині препаратів щитоподібної залози формується координатний (m, n) розподіл величини інтенсивності $I(m, n)$ пропущеного випромінювання або класичне світлове зображення. Таке зображення за допомогою мікроскопічного об'єктива збільшується і

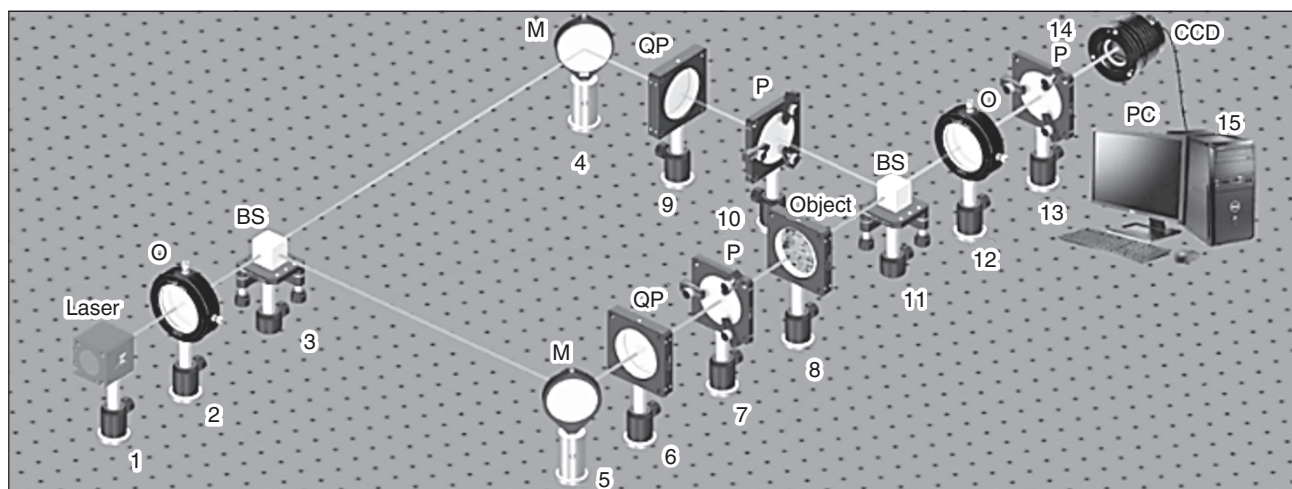


Рисунок 1. Оптична схема для поляризаційно-інтерференційного картографування параметрів вектора Стокса: 1 — He-Ne-лазер; 2 — коліматор (O); 3, 11 — розгалужувачі променів (BS); 4, 5 — дзеркала (M); 6, 9 — чвертьхвильові пластини (QP); 7, 10, 13 — поляризатори (P); 8 — об'єкт дослідження; 12 — поляризаційний об'єктив (O); 14 — цифрова камера (CCD); 15 — персональний комп'ютер (PC) [6]

проектується у площину світлочутливих пікселів цифрової CCD-камери, яка його реєструє у вигляді сукупності координатного цифрового розподілу значень інтенсивності. З метою вилучення з одержаного цифрового мікроскопічного зображення поляризаційних карт азимута $a(m, n)$ поляризації перед CCD-камерою розміщують лінійний поляризатор-аналізатор. Обертають вісь пропускання поляризатора-аналізатора на кут θ у межах від 0 до π . Комп'ютерно реєструють у межах кожного окремого пікселя цифрової CCD-камери нульові значення інтенсивності і відповідні до них кути повороту осі пропускання поляризатора-аналізатора. Одержаний координатний розподіл $I(\theta, m, n) = 0$ знаходить в інтерфейс комп'ютера, у якому алгоритмічно обробляється і визначається карта азимутів поляризації $a(m, n)$.

Для об'єктивного оцінювання координатних розподілів випадкових значень величини азимута поляризації застосовано масштабно-селективний вейвлет і масштабно-самоподібний фрактальний аналіз із побудовою мультифрактальних спектрів. Вейвлет-аналіз — це аналог математичного мікроскопа, який дозволяє оцінювати

координатні розподіли різномасштабних доменів поляризаційних карт. Зазначена мета досягається шляхом комп'ютерного сканування певною спеціалізованою вейвлет-функцією зі змінним масштабом на рядках координатних розподілів азимута $a(m, n)$; $a(\theta_k, m, n)$ поляризації цифрового мікроскопічного зображення. У результаті визначаються розподіли вейвлет-коефіцієнтів, амплітуда яких характеризує ступінь кореляції півширини вейвлет-функції і розмірів поляризаційного домена [7, 8].

Результати

Нормальна ЩЗ показана на рис. 2А. Видно велику кількість округлих або овальних тиреоїдних фолікулів різного діаметра, що заповнені колоїдом (рожево-червоний аморфний матеріал). Фолікули вистелені одношаровим кубічним фолікулярним епітелієм. Червонуваті волокнисті ділянки між фолікулами — сполучна тканина, що містить капіляри і фібробласти. Карта поляризації азимутів демонструє рівномірне розподілення орієнтації волокон у гістологічному зрізі. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів вказує на компактну, одно-

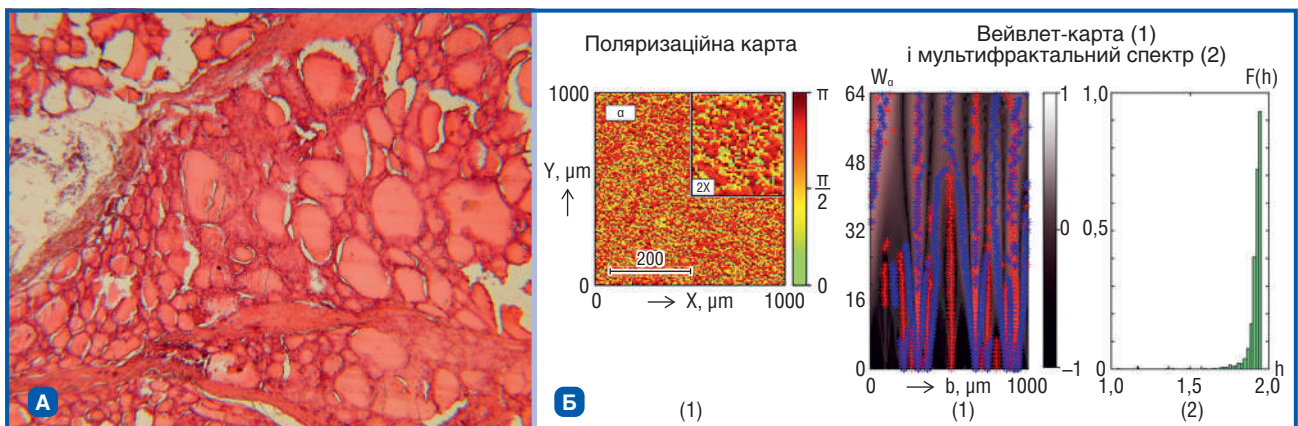


Рисунок 2: А) нормальна щитоподібна залоза. Велика кількість округлих чи овальних тиреоїдних фолікулів різного діаметра, що заповнені колоїдом (рожево-червоний аморфний матеріал). Фолікули вистелені одношаровим кубічним фолікулярним епітелієм. Червонуваті волокнисті ділянки між фолікулами — сполучна тканина, що містить капіляри і фібробласти. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення $\times 200$; Б) поляризаційна карта азимутів (ліва частина) та її скелетон (права частина) амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (1) і мультифрактальний спектр (2) нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з контрольної 1-ї групи (донори)

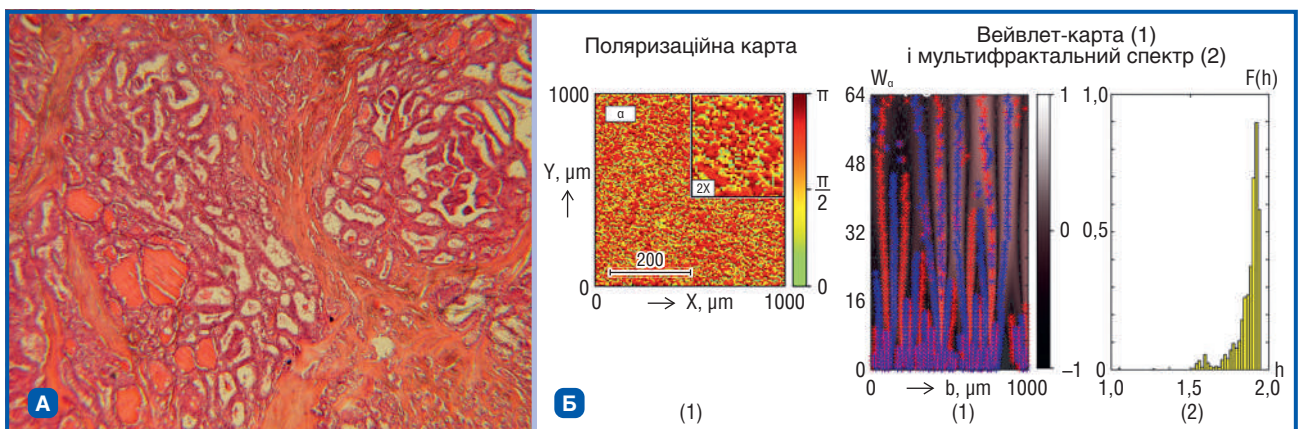


Рисунок 3: А) вузловий колоїдний зоб: фолікули різного розміру і форми, заповнені колоїдом. Відзначаються прошарки сполучної тканини між вузлами. Відсутність значної лімфоцитарної інфільтрації. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення $\times 200$; Б) поляризаційна карта азимутів (ліва частина) та її скелетон (права частина) амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (1) і мультифрактальний спектр (2) нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з дослідної 2-ї групи (вузловий зоб)

рідну структуру. Мультифрактальний спектр має чітко виражений максимум — це типовий показник добре організованої тканини без патологічних змін (рис. 2Б).

На рис. 3А показаний вузловий колоїдний зоб: фолікули різного розміру і форми, заповнені колоїдом. Відзначаються прошарки сполучної тканини між вузлами. Відсутня значна лімфоцитарна інфільтрація. Карта азимутів показує менш впорядковану поляризацію з більшою хаотичністю волокон. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів має фрагментовану структуру, що може вказувати на деструктивні зміни або атипове утворення вузлів. Мультифрактальний спектр ширший і менш симетричний, що свідчить про підвищену складність мікроструктури, притаманну для патологічних станів (рис. 3Б).

На рис. 4А продемонстрований АІТ. Наявна лімфоцитарна інфільтрація у вигляді чітко вираженого скупчення лімфоцитів у паренхімі, формування лімфоїдних фолікулів — ключовий гістологічний маркер аутоімунного процесу. Фолікулярна атрофія: частина фолікулів ЩЗ сплюснена, втратила колоїд, інколи повністю деструктована. Клітини Гюртле — Ашкеназі (Hurthle cells): великі еозинофільні клітини з зернистою цитоплазмою, іноді з гіперхромними ядрами. Фіброз: наявність склеротичних ділянок. Зниження васкуляризації: судинна сітка менш виражена порівняно з нормою, що пов'язано з інволюцією функціональної активності. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення $\times 200$; Б) поляризаційна карта азимутів (ліва частина) та її скелетон (права частина) амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (1) і мультифрактальний спектр (2) нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з дослідної 3-ї групи (АІТ)

імунного процесу. Спостерігається фолікулярна атрофія: частина фолікулів ЩЗ сплюснена, втратила колоїд, інколи повністю деструктована. Наявні великі еозинофільні клітини Гюртле — Ашкеназі із зернистою цитоплазмою, іноді з гіперхромними ядрами. Спостерігається наявність склеротичних ділянок, зниження васкуляризації. Судинна сітка менш виражена порівняно з нормою, що пов'язано з інволюцією функціональної активності.

Карта азимутів поляризації демонструє помітну дезорганізацію структури, однак із ще присутніми локальними упорядкованими ділянками. Це узгоджується з хронічним запальним процесом. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів помірно фрагментований, що може свідчити про початкову фіброзну трансформацію та елементи гіперплазії. Мультифрактальний спектр є асиметричним, але менш вираженим у крайніх значеннях, що свідчить про фонову аутоімунну активність без ознак злоякісного росту (рис. 4Б).

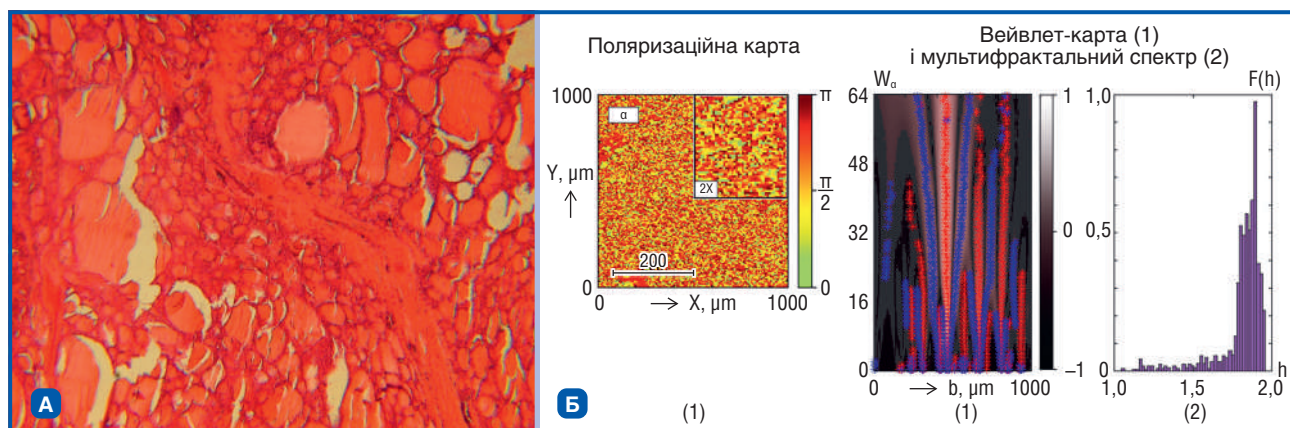


Рисунок 4: А) аутоімунний тиреоїдит. Лімфоцитарна інфільтрація: чітко виражене скупчення лімфоцитів у паренхімі, формування лімфоїдних фолікулів — ключовий гістологічний маркер аутоімунного процесу. Фолікулярна атрофія: частина фолікулів ЩЗ сплюснена, втратила колоїд, інколи повністю деструктована. Клітини Гюртле — Ашкеназі (Hurthle cells): великі еозинофільні клітини з зернистою цитоплазмою, іноді з гіперхромними ядрами. Фіброз: наявність склеротичних ділянок. Зниження васкуляризації: судинна сітка менш виражена порівняно з нормою, що пов'язано з інволюцією функціональної активності. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення $\times 200$; Б) поляризаційна карта азимутів (ліва частина) та її скелетон (права частина) амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (1) і мультифрактальний спектр (2) нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з дослідної 3-ї групи (АІТ)

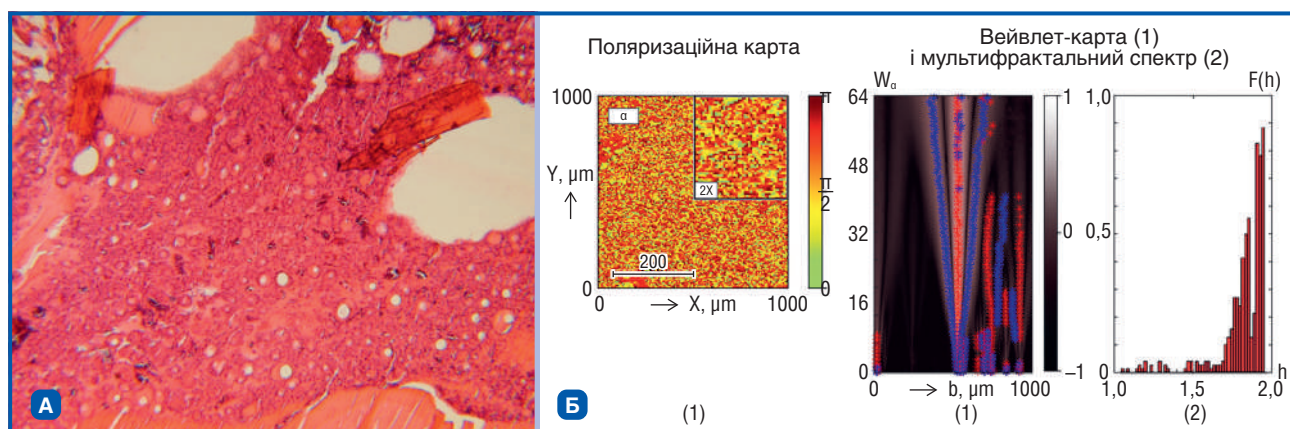


Рисунок 5: А) папілярний рак ЩЗ. Папілярні структури з фіброваскулярною серцевиною. Ядерні зміни: ядерні борозни, орфанові ядра з нечіткими контурами. Ядерні включення: інтраядерні тільця, псамомні тільця. Висока щільність клітин, що свідчить про проліферативний процес. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення $\times 200$; Б) поляризаційна карта азимутів (ліва частина) та її скелетон (права частина) амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (1) і мультифрактальний спектр (2) нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з дослідної 4-ї групи (папілярний рак)

На рис. 5А показаний папілярний рак ЩЗ. Наявні папілярні структури (розгалужені сосочки — вирости з фіброваскулярною серцевиною), ядерні зміни (лінійні вдавнення у мембрані ядра), збільшені орфанові ядра з нечіткими контурами, ядерні вклучення (свідчення внутрішньоядерного патологічного процесу), псамомні тільця (у деяких ділянках помітні концентричні кальцифіковані структури), висока щільність клітин. Зазначені ділянки мають підвищене клітинне ущільнення, що свідчить про проліферативний процес. Карта азимутів показує суттєву хаотичну орієнтацію волокон без помітних зон впорядкування як типову ознаку злоякісної трансформації. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів демонструє виражену фрагментацію з глибокими порушеннями тканинної архітекτονіки. Мультифрактальний спектр широкий, з кількома локальними максимумами, що відображає високий рівень мікροструктурної складності, притаманний для онкопроцесів (рис. 5Б).

Обговорення

Оптична модель морфологічної структури тканини щитоподібної залози — це двокомпонентна аморфно-анізотропна матриця. Аморфний компонент (паренхіма, що сформована епітеліальною тканиною — тиреоцитами) є поляризаційно неактивною та не змінює стану поляризації лазерного опромінюючого пучка. Анізотропний компонент (оптично активні глобулінові білкові комплекси — фолікули, що заповнені колоїдом з тиреоглобулінових білків) формує координатно розподілені ($m \times n$ — сукупність пікселів цифрової камери) повороти площини поляризації a або карти азимута поляризації $a(m, n)$. Полікристалічним компонентом також є прошарки сітки сполучної тканини у паренхімі — надмолекулярні фібрилярні протеїнові мережі сполучної тканини [3, 6].

Слід зазначити, що аморфні властивості мають клітини — тиреоцити чи їх функціонально змінені аналоги — плоска метаплазія, клітини Гюрле — Ашкеназі [9, 10] чи клітини папілярного раку, тобто ті клітини, які в конкретних умовах забезпечують безпосередню функцію ЩЗ. Структури, які поведуться як кристалічна речовина, скоріш за все, належать до сфери обслуговування основних функціональних клітин (колоїди фолікулів і прошарки сітки сполучної тканини навколо них).

ЩЗ в нормі містить велику кількість округлих або овальних тиреоїдних фолікулів різного діаметра, що заповнені колоїдом, вистелені одношаровим кубічним фолікулярним епітелієм з волокнистими ділянками сполучної тканини між фолікулами. При цьому карта поляризації азимутів демонструє рівномірне розподілення орієнтації волокон у гістологічному зрізі. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів вказує на компактну, однорідну структуру. Мультифрактальний спектр має чітко виражений максимум — це типовий показник добре організованої тканини без патологічних змін. Усе вищевказане підтверджує відсутність класичного та дизрегуляторного патологічного процесів і вказує на відсутність порушень принципів зворотного зв'язку регуляції функцій ЩЗ в нормі [11, 12].

Використовуючи принцип прямих та негативних зворотних зв'язків та інтегративний підхід патофізіології, зазначимо, що патогенез вузлового зоба за дефіциту йоду в їжі та питній воді відбувається таким чином. Активна форма гормону ЩЗ трийодтиронін (T_3) безпосередньо діє на клітини-мішені. Водночас 80 % продукції тиреоцитів — це неактивна форма гормону — тироксин (T_4). Це зумовлено тим, що клітини-мішені містять фермент дейодиназу, яка шляхом відщеплення йоду перетворює неактивний T_4 в T_3 . Внаслідок дефіциту йоду рівень T_4 і T_3 буде знижений, оскільки пероксидаза тиреоцитів не буде окиснювати йод і останній не надійде у фолікули колоїда для синтезу гормонів. За цих умов бічні горбові ядра і дугоподібне ядро гіпоталамуса у великій кількості виробляють тиреоліберин, який через гіпоталамо-гіпофізарно-ворітний кровообіг надійде в передню частку гіпофіза до його базофільних клітин і призведе до гіперпродукції тиреотропного гормону, який за рахунок гіперактивації ЩЗ призведе до розвитку дизрегуляторного патологічного процесу [13, 14].

При цьому в інтерстиції розростається сполучна тканина й формується вузловий зоб [15], що супроводжується збільшенням об'єму анізотропного компонента (оптично активних глобулінових білкових комплексів — фолікулів, заповнених колоїдом із тиреоглобулінових білків) та полікристалічного компонента сполучної тканини паренхіми — фібрилярних протеїнових тяжів, які оточують гіпертрофовані колоїдні фолікули.

Нами виявлені зміни карти азимутів з менш впорядкованою поляризацією і більшою хаотичністю волокон. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів характеризується фрагментованою структурою, що може вказувати на деструктивні зміни або атипове утворення вузлів. Мультифрактальний спектр ширший і менш симетричний, що свідчить про підвищену складність мікροструктури, притаманну для патологічних станів. Встановлені порушення вказують на інтегративний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляторним патологічними процесами за вузлового зоба.

За АІТ внаслідок впливу генетичних чинників, стресу, надлишку йоду зазнає ушкодження гематотиреоїдний бар'єр і розвивається автоімунне запалення [16, 17] із формуванням класичного патологічного процесу із зменшенням колоїду в фолікулах. Тиреоцити набувають при цьому пласкої метаплазії, що слід розцінювати як прояв компенсаційної захисної реакції з метою зменшення їх функціональної активності для виживання за умов ушкодження. Збільшення клітин Гюртле — Ашкеназі за АІТ [18] слід розцінювати як мобілізацію реакцій захисту, оскільки вони виникають з фолікулярного епітелію, мають еозинофільну зернисту цитоплазму і велику ядра з великим ядерцем, більші за фолікулярні, мають тенденцію бути великими, багатокутними, з чітко вираженими межами, можуть містити до 5000 мітохондрій, які заповнюють цитоплазму. Водночас у збільшенні й активації клітин Гюртле — Ашкеназі прихований дизрегуляторний патологічний процес, оскільки при їх надмірній активації можуть утворюватися дефектні мітохондрії [19]. Тому зазначені клітини можуть бути основою для виникнення онкопроцесів [20, 21],

а надмірне забезпечення енергією вогнища запалення може сприяти його підсиленню з пришвидшеним розвитком проліферації із розростанням сполучної тканини в інтерстиції, розвитком ішемії, запуском процесів апоптозу [22, 23]. Виявлені зміни карти азимутів поляризації демонструють помітну дезорганізацію структури із ще присутніми локальними упорядкованими ділянками, що узгоджується з хронічним запальним процесом. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів помірно фрагментований, що може свідчити про початкову фіброзну трансформацію та елементи гіперплазії. Мультифрактальний спектр є асиметричним, але менш вираженим у крайніх значеннях, що вказує на фонову автоімунну активність. Виявлені зміни демонструють інтегративний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляторним патологічними процесами за АІТ [23].

Істотною ознакою для папілярного раку ЩЗ є наявність нуклеарних включень та псамомних тілець при світловій мікроскопії. Трансформовані тиреоцити утворюють характерні папілярні структури, які забезпечують пухлині ефективне кровопостачання. Папілярний рак ЩЗ характеризується високою інвазивною активністю, що проявляється метастазуванням переважно лімфогенним шляхом [11]. Зазначені зміни можна розцінювати як прояв дизрегуляторного патологічного процесу [1], коли надмірний ріст (пухлинна прогресія) призводив до реакцій ушкодження. За цих умов спостерігалось збільшення об'єму аморфного компонента — папілярних структур трансформованих тиреоцитів — водночас зі зменшенням оптично активних глобулінових білкових комплексів (фолікулів, заповнених колоїдом із тиреоглобулінових білків) та зростанням полікристалічного компонента сполучної тканини в паренхімі — фібрилярних протеїнових тяжів, що формуються всередині трансформованих папілярних структур. Виявлені зміни карти азимутів, що показали істотно хаотичну орієнтацію волокон без помітних зон впорядкування, — типова ознака злоякісної трансформації. Скелетон амплітуди вейвлет-коефіцієнтів продемонстрував виражену фрагментацію з глибокими порушеннями тканинної архітектоники. Мультифрактальний спектр широкий, з кількома локальними максимумами, що відображає високий рівень мікроструктурної складності, притаманної для онкопроцесів.

Отже, за папілярного раку ЩЗ виявлений тісний інтегративний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляторним патологічними процесами, що наочно продемонстровано за допомогою високочутливих методів поляризаційної біомедичної оптики — поляризаційної та вейвлет-карти і мультифрактального спектра.

Висновки

За вузлового зоба, автоімунного тиреоїдиту, папілярного раку щитоподібної залози встановлений тісний інтегративний взаємозв'язок між класичним і дизрегуляторним патологічними процесами, що наочно продемонстровано при паралельних гістологічних дослідженнях щитоподібної залози з використанням високочутливих методів поляризаційної біомедичної оптики — поляризаційної та вейвлет-карти і мультифрактального спектра.

Подяка. Автори висловлюють подяку за підтримку Національному фонду досліджень України, проект 2022.01/0034.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Роговий Ю.Є., Ушенко О.Г. — концепція, дизайн дослідження, аналіз інформації, підготовка рукопису до публікації; Білоокій О.В. — збір та аналіз інформації, обстеження пацієнтів, пошук та обробка спеціалізованої літератури з теми, написання тексту статті; Білоокій В.В., Копчук Т.Г. — збір та аналіз інформації, обстеження пацієнтів, написання тексту статті.

Список літератури

1. Friedman Y. Conceptual scaffolding for the philosophy of medicine. *Med Health Care Philos.* 2025 Mar;28(1):45–64. doi: 10.1007/s11019-024-10231-w.
2. Al-Saghbini MS, Fayyad MA, Gharaibeh L. Pathology as a Basic Medical Subject: Its Relevance and Application During Clinical Practice in Jordanian MD Programs, Interns' and Residents' Perspectives. *Adv Med Educ Pract.* 2024 Jul 4;15:627–635. doi: 10.2147/AMEP.S446158. PMID: 38983272; PMCID: PMC11230855.
3. Ushenko VA, Sdobnov AY, Mishalov WD, Dubolazov AV, Olar OV, Bachinskyi VT, et al. Biomedical applications of Jones-matrix tomography to polycrystalline films of biological fluids. *Journal of Innovative Optical Health Sciences.* 2019;12(06):1950017. <https://doi.org/10.1142/S1793545819500172>.
4. Rohovy Y, Bilookyi O, Ushenko O, Bilookyi V. The principle of direct and negative feedback regulation of endocrine functions and the possibility of using polarization biomedical optic methods in the diagnosis of nodular goiter. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(4):316–322. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1411>.
5. Rohovy Y, Savka V, Bilookyi V, Sheremet M, Bocharov A, et al. Integrative pathophysiological and correlation-optical study of the kidneys for the formation of tubulo-interstitial syndrome: part 1 — polarization and birefringence structure. *Sixteenth International Conference on Correlation Optics.* 2024;12938. <https://doi.org/10.1117/12.3014077>.
6. Ushenko A, Dubolazov A, Zheng J, Litvinenko A, Gorsky M, Ushenko Y, et al. 3D polarization-interference holographic histology for wavelet-based differentiation of the polycrystalline component of biological tissues with different necrotic states. *Forensic applications. J Biomed Opt.* 2024 May;29(5):052920. doi: 10.1117/1.JBO.29.5.052920. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38495527; PMCID: PMC10943250.
7. Zhengbing Hu, Tereikovskiy I, Chernyshev D, Tereikovska L, Tereikovskiy O, Dong Wang. Procedure for Processing Biometric Parameters Based on Wavelet Transformations. *International Journal of Modern Education and Computer Science (IJMECS).* 2021;13(2):11–22. doi: 10.5815/ijmecs.2021.02.02.
8. Rohovy Y, Bilookyi O, Ushenko O, Bilookyi V, Semenenko S. The role of histohematologic barriers and the possibility of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of autoimmune thyroiditis. *International Journal of Endo-*

crinology (Ukraine). 2024;20(6):452-458. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1442>.

9. Wong KS, Angell TE, Barletta JA, Krane JF. Hürthle cell lesions of the thyroid: Progress made and challenges remaining. *Cancer Cytopathol*. 2021 May;129(5):347-362. doi: 10.1002/cncy.22375. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33108684.

10. McFadden DG, Sadow PM. Genetics, Diagnosis, and Management of Hürthle Cell Thyroid Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 10;12:696386. doi: 10.3389/fendo.2021.696386. PMID: 34177816; PMCID: PMC8223676.

11. Brix K, Szumska J, Weber J, Qatato M, Venugopalan V, Al-Hashimi A, et al. Auto-Regulation of the Thyroid Gland Beyond Classical Pathways. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020 Jun;128(6-07):437-445. doi: 10.1055/a-1080-2969. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074633.

12. Kenarlı K, Bahçecioğlu AB, Aksu ÖB, Güllü S. Are sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis related with immunologic parameters? A cross-sectional study. *J Endocrinol Invest*. 2024 Jul;47(7):1701-1709. doi: 10.1007/s40618-023-02286-y. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38245884.

13. Napolitano G, Bucci I, Di Dalmazi G, Giuliani C. Non-Conventional Clinical Uses of TSH Receptor Antibodies: The Case of Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 5;12:769084. doi: 10.3389/fendo.2021.769084. PMID: 34803929; PMCID: PMC8602826.

14. Nguyen CT, Singer PA, Nguyen T. Thyroiditis — a clinical update and review. *TTU J Biomed Sci*. 2023;2:33-40. <https://doi.org/10.53901/tjbs.2023.08.art04>.

15. Vargas-Uricoechea H, Castellanos-Pinedo A, Urrego-Noguera K, Pinzón-Fernández MV, Meza-Cabrera IA, Vargas-Sierra H. A Scoping Review on the Prevalence of Hashimoto's Thyroiditis and the Possible Associated Factors. *Med Sci (Basel)*. 2025 Apr 10;13(2):43. doi: 10.3390/medsci13020043. PMID: 40265390; PMCID: PMC12015930.

16. Wang C, Ma W, Qin L, Wu L, Liu T. Efficacy of Xiaoyao-san preparations in treating Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis

and systematic review. *Front Pharmacol*. 2025 Jun 13;16:1528506. doi: 10.3389/fphar.2025.1528506. PMID: 40584613; PMCID: PMC12202410.

17. Abdalrahman S, Smail HO, Shallal AF. Genetic and epigenetic markers in Hashimoto's thyroiditis: a comprehensive review. *Int J Epigenet*. 2025 Jan;5(1):1-20. doi: 10.3892/ije.2025.24.

18. Zhang Q, Lan X. Assessment of causal association between autoimmune thyroiditis and thyroid cancer: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2025 Feb 28;104(9):e41633. doi: 10.1097/MD.00000000000041633. PMID: 40020149; PMCID: PMC11875592.

19. Zhao Z, Gao Y, Pei X, Wang W, Zhang H. Causal role of immune cells in Hashimoto's thyroiditis: Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 May 13;15:1352616. doi: 10.3389/fendo.2024.1352616. PMID: 38803479; PMCID: PMC11128540.

20. Gubbiotti MA, Canberk S, Baloch ZW. Oncocytic Tumors in the Thyroid: A Tri-Focal Review — Integrated Cytopathological, Pathological, and Molecular Perspectives. *Acta Cytol*. 2025 Feb 14:1-17. doi: 10.1159/000544739. Epub ahead of print. PMID: 39956101.

21. Asa SL, Mete O. Oncocytic Change in Thyroid Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 3;12:678119. doi: 10.3389/fendo.2021.678119. PMID: 34012422; PMCID: PMC8127945.

22. Lebrun L, Salmon I. Pathology and new insights in thyroid neoplasms in the 2022 WHO classification. *Curr Opin Oncol*. 2024 Jan 1;36(1):13-21. doi: 10.1097/CCO.0000000000001012. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37975316; PMCID: PMC10715705.

23. Wang X, Liu Y, Chen L, Zhang J, Jiang R, Zhang L, et al. Oncocytic cell carcinoma of the thyroid with TERT promoter mutation presenting as asphyxia in an elderly: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Aug 16;15:1349114. doi: 10.3389/fendo.2024.1349114. PMID: 39220363; PMCID: PMC11362092.

Отримано/Received 15.08.2025

Рецензовано/Revised 17.10.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2025 ■

Information about authors

Yurii Rohovyi, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7119-9190>
Olexander Bilookyi, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>
Olexander Ushenko, DSc, Professor, Head of the Optics and Publishing Department, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-5088-592X>
Viacheslav Bilookyi, DSc, Professor, Department of Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9921-7178>
Kopchuk Tamara, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5547-0243>

Gratitude. Authors acknowledge the support from the National Research Foundation of Ukraine, Project 2022.01/0034.

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.

Informations about funding. The study did not receive external funding.

Authors' contribution. Y.Ye. Rohovyi, O.H. Ushenko — conceptualization, research design, information analysis, manuscript preparation for publication; O.V. Bilookyi — collection and analysis of information, examination of patients, search, and processing of specialized literature on the topic, writing the text of the article; V.V. Bilookyi, T.H. Kopchuk — collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article.

Yu.Ye. Rohovyi¹, O.V. Bilookyi¹, O.H. Ushenko², V.V. Bilookyi¹, T.H. Kopchuk¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Pathophysiology of dysregulated and classical pathological processes and possibilities of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of thyroid diseases

Abstract. Background. The development of thyroid diseases is a pathophysiological relationship between classical and dysregulated pathological processes that can dynamically change in space and time, which is an important need for timely correction of treatment technologies. The purpose of the study was to conduct

an analysis of dysregulated and classical pathophysiological processes in the development of thyroid diseases with the possibility of assessing the role of polarization biomedical optics in its diagnosis. **Materials and methods.** Four groups were studied: control group 1 — healthy donors (n = 51), study group 2 — patients

with nodular goiter ($n = 51$), study group 3 — participants with autoimmune thyroiditis ($n = 51$), study group 4 — patients with papillary thyroid cancer ($n = 51$) who underwent thyroid biopsy for diagnostic purposes. In parallel with histological studies and hematoxylin-eosin staining, the following methods of polarization biomedical optics were used: polarization, wavelet maps and multifractal spectrum. **Results.** For a normal thyroid gland, the azimuth polarization map shows a uniform distribution of fiber orientation in the histologic section. The amplitude skeleton of the wavelet coefficients indicates a compact, homogeneous structure. The multifractal spectrum has a distinct maximum, which is a typical indicator of well-organized tissue without pathological changes. For nodular goiter, the azimuth map shows less ordered polarization, with more chaotic fibers. The skeleton of wavelet coefficient amplitude has a fragmented structure, which may indicate destructive changes or atypical nodule formation. The multifractal spectrum is wider and less symmetrical, indicating an increased complexity of the microstructure typical for pathological conditions. In autoimmune thyroiditis, the polarization azimuth map shows a marked disorganization of the structure, but with local ordered areas still present. This is consistent with a chronic inflammatory process.

The skeleton of the wavelet coefficient amplitude is moderately fragmented, which may indicate initial fibrous transformation and elements of hyperplasia. The multifractal spectrum is asymmetric, but less pronounced at the extremes, which indicates background autoimmune activity without malignant growth. In papillary thyroid cancer, the azimuth map shows a significantly chaotic orientation of fibers without noticeable zones of order — a typical sign of malignant transformation. The skeleton of the wavelet coefficient amplitude demonstrates pronounced fragmentation with deep disorders of tissue architectonics. A broad multifractal spectrum with several local maxima reflects a high level of microstructural complexity, which is characteristic of cancer. **Conclusions.** In case of nodular goiter, autoimmune thyroiditis, papillary thyroid cancer, a close integrative relationship between classical and dysregulated pathological processes was found, which was clearly demonstrated in parallel histological studies using highly sensitive methods of polarization biomedical optics: polarization, wavelet maps and multifractal spectrum.

Keywords: nodular goiter; autoimmune thyroiditis; papillary thyroid cancer; thyroid gland; classical and dysregulated pathological process; polarization biomedical optics; integrated approach

Noor Q. Mudhaffer¹, Ismail A. Abdul Hassan²

¹ Central Teaching Hospital of Pediatrics, Ministry of Health, Baghdad, Iraq

² Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies, University of Baghdad, Iraq

Expression and polymorphisms of the *IRS1* gene as related with the risk of type 2 diabetes mellitus in Iraqi patients

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex metabolic disorder that is chronic in nature. One of the main players in the pathophysiology of T2DM is the insulin receptor substrate 1 (*IRS1*), which has been shown to mediate almost the entire spectrum of insulin signaling via downstream signaling pathways. A common single nucleotide polymorphism, rs1801278 (Gly972Arg), in *IRS1* has been shown to be associated with impaired insulin signaling and therefore an increased risk of T2DM in a number of populations. However, little is known about the effect of this polymorphism in the Iraqi population. The purpose of this study: to determine the association between *IRS1* rs1801278 polymorphism, the risk of T2DM in Iraqi patients, and to compare the expression of *IRS1* gene in those with T2DM and healthy controls. **Materials and methods.** The study included 120 participants: 60 individuals diagnosed with T2DM and 60 apparently healthy individuals (healthy controls). Genotyping of *IRS1* rs1801278 was performed using high resolution melting analysis, and the mRNA expression of the *IRS1* gene was assessed using real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. Genotype and alleles frequency, expression level and association with disease status were computed using appropriate statistical analyses. **Results.** The frequency of the A allele (Arg) of rs1801278 was higher in the T2DM patients (38.3 %) than in controls (10.8 %) and indicated an increased risk (OR = 5.12, $P < 0.0001$). The GA and AA genotypes were greater in T2DM patients (GA: 36.6 %, AA: 20 %) compared to controls (GA: 15 %, AA: 3.3 %) and conferred an increased risk (GA: OR = 4.61, $P = 0.0006$; AA: OR = 11.31, $P = 0.0004$). The expression of the *IRS1* gene was significantly decreased in T2DM patients with fold change 0.6115 compared to healthy controls with fold change 1.00, suggesting that there may be impairment of insulin signaling at the molecular level. **Conclusions.** This study has identified a significant association between the *IRS1* rs1801278 (Gly972Arg) polymorphic locus and higher risk of T2DM among Iraqis. The downregulation of *IRS1* gene expression in T2DM patients further substantiates the role of *IRS1* in the development and pathobiology of this disease and confirms the potential for *IRS1* to be used as genetic marker for early detection and personalized management of T2DM in the Iraqi population.

Keywords: *IRS1* gene; type 2 diabetes mellitus; rs1801278; Gly972Arg; gene expression; polymorphism; Iraqi population; insulin signaling

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is recognized as a public health problem of pandemic proportions [1]. DM is the most chronic metabolic disorder resulting from a complex interaction between environmental and hereditary factors [2, 3]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder that develops as different cell groups resist insulin action on peripheral tissues. Eventually, the pancreas is unable to produce sufficient insulin to overcome this resistance, resulting in insulin deficiency [4].

The insulin receptor substrate *IRS1* gene on chromosome 2q36 encodes a member of the IRS protein substrate family. *IRS1*, an endogenous insulin receptor substrate, plays a

crucial role in the insulin signaling pathway [5, 6]. The Gly to Arg substitution at codon 972 has been shown to interfere with the *IRS1*/PI3-kinase signaling pathway, significantly increasing the risk of insulin resistance and T2DM ninefold in heterozygous individuals [7, 8].

Different studies have shown that multiple risk genes play a critical role in the biological functions of insulin, including secretion, interaction with its receptor, and insulin intracellular signaling. One of these genes is *IRS1*, which is known as a central molecule in insulin signaling [9]. The Gly972Arg polymorphism in the *IRS1* gene is associated with higher basal insulin levels and increased risk of obesity and insulin resis-

tance, indicating its potential role in disrupting insulin signaling pathways and contributing to metabolic disturbances [10, 11]. Insulin regulates gene expression, enzyme activity, and cellular growth, but beyond insulin binding and activation of the receptor tyrosine kinase, the elements responsible for signal transmission have been difficult to identify. Naturally, occurring mutations which impair the kinase activity of the insulin receptor are associated with severe insulin resistance suggesting that insulin action may be regulated by tyrosine phosphorylation [12]. Therefore, *IRS1* may be an important intermediate in insulin signal transmission and play a key role in the regulation of cellular growth and metabolism by insulin [13].

The purpose of a study is to investigate the expression and polymorphisms of the *IRS1* gene as related to the risk of type 2 diabetes mellitus in Iraqi patients.

Materials and methods

The study involved patients with T2DM and a control group. Every sample was gathered at the University of Baghdad/Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies between January and March 2025.

There were sixty T2DM patients and sixty apparently healthy control participants. The current study excluded participants with conditions like hypertension, cardiac disease, renal failure, insulin therapy, or drug dependence, including glucocorticoid use.

Peripheral blood samples of the T2DM and control groups were collected in EDTA anticoagulated tubes. Then, venipuncture was used to draw 5 ml of blood samples while maintaining aseptic conditions. Each sample was divided into three sections: first EDTA tube (2 ml); 2 ml of blood was placed in an EDTA tube and kept at -20 °C to be used in the molecular genetic study and measure glycated hemoglobin (HbA1c). The second tube was an Eppendorf tube, which was prepared by adding 250 µl of blood from the first EDTA tube to 750 µl of TRIzol LS reagent, then gently mixed and kept at -20 °C to be used for RNA extraction in gene expression tests. Total genomic DNA was extracted from the whole blood using a genomic DNA extraction kit.

RNA extraction and cDNA synthesis. Total RNA was extracted using the TransZol Up Plus RNA Kit (TransGen, Biotech, China) as specified by the manufacturer. Using a NanoDrop One C spectrophotometer, the quantity and quality of the isolated RNA were determined. For RT-PCR, total RNA extracts with an OD260/OD280 ratio of were processed. The cDNA was prepared according to the manufacturer's instructions using the EasyScript® One-Step gDNA Removal and cDNA Synthesis SuperMix reagent (TransGen, Biotech, China). cDNA was kept until it was used as a template for RT-PCR.

Assay for RT-PCR. To measure the threshold cycle (Ct), RT-PCR reaction mixtures were prepared with (2xTransStart® Top Green qPCR Super Mix) and performed on the Qiagen Rotor Gene RT-PCR System. Each reaction has been conducted individually. Every reaction was carried out twice. The housekeeping gene *GAPDH* was used as a reference gene. The gene expression reaction for each of *GAPDH* and *IRS1* was performed separately under the following conditions: enzyme activation at 94 °C for 30 sec, followed by 35 cycles of 95 °C for 5 sec, annealing temperature 58 °C for 15 sec, 72 °C

for 20 sec, and then fluorescence was measured. Alpha DNA company (Canada) provided the primers. The sequences of the primers are listed in Table 1. The quantification of the expressed gene relative to the mRNA level compared with the healthy control level was calculated after normalization to *GAPDH* according to the Livak method.

Genotyping of rs1801278 was done by HRM RT-PCR [14]. DNA samples of the three study groups were genotyped of *IRS1* gene (rs1801278) SNPs detection was achieved by using HRM RT-PCR as shown in Table 2. The resulting output of thermocycler of the three genotypes is shown in Fig. 1.

The Statistical Packages of Social Sciences (SPSS, 2019) program was used to detect the effect of different groups (patients and controls) on study parameters. LSD was used to compare the means significantly. The chi-square test was used to significantly compare the percentages (0.05 and 0.01 probability) in this study.

Table 1. The study's designed primers

Primer	Sequence (5' → 3' direction)	Product size (bp)
IRS1 (NC_000002.12) for rs1801278		
Forward	GGGTAGGCCTGCAAATGCTA	163
Reverse	AGAGCACTGGGGTCGAGAT	
IRS (gene expression)		
Forward	CAAGACCATCAGCTTCGTGA	163
Reverse	AGAGTCATCCACCTGCATCC	
GAPDH		
Forward	GGCCTCCAAGGAGTAAGACC	160
Reverse	AGGGGTCTACATGGCAACTG	

Table 2. The HRM SNPs experiment uses quantitative real-time PCR components

Component	Final volume reaction (µl)
2xTransStart® Tip Green qPCR Super Mix	10
Forward primer (10 µM)	1
Reverse primer (10 µM)	1
cDNA	2
Nuclease-free water	6
Total volume	20

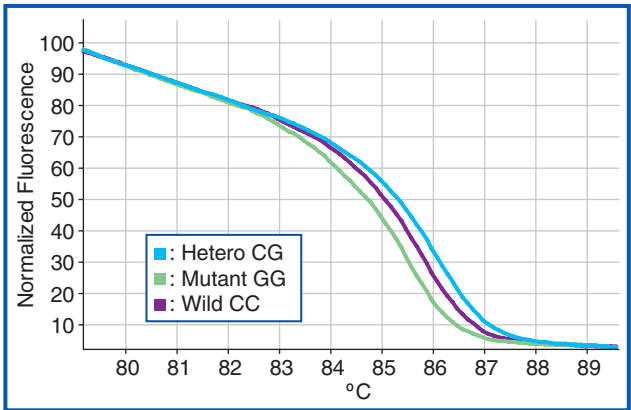


Figure 1. The result output of HRM for the three genotypes

Results

This study includes 60 patients with T2DM whose age ranges from 35 to 70 years. After a medical investigation, samples were collected from the Al-Furat General Hospital in Baghdad, and from 60 apparently healthy individuals.

Table 3 represents genotype and allele frequencies of the *IRS1* gene rs1801278 polymorphism among the control and patient populations. In the genotype analysis, the wild-type homozygous GG genotype was predominant in the controls (81.7 %) but less frequently in the T2DM group (43.3 %), as shown. In contrast, the heterozygous GA genotype was found in 36.6 % of patients compared to 15 % of controls, and the mutant AA genotype was identified in 20 % of patients but only 3.33 % of controls. Both GA and AA genotypes showed statistically significant associations with T2DM. The odds ratio (OR) for GA was 4.61 (95% confidence interval (CI): 1.883–10.62, $P < 0.01$), and for AA, it was even higher at 11.31 (95% CI: 2.388–52.4, $P < 0.01$).

The allele frequency analysis further confirmed this pattern. The A allele was significantly more frequent in the patient group (38.3 %) than in controls (10.8 %). This difference

yielded a high odds ratio of 5.12 (95% CI: 2.652–10.45, $P < 0.0001$). The expression of *IRS1* mRNA was assessed using qRT-PCR. The study showed a downregulation in patients with T2DM compared to the control group, as shown in Table 4, with a fold change: 0.6115 and 1.0 respectively.

In the genotype analysis, the wild-type homozygous GG genotype was predominant in the controls (81.7 %) but less frequently in the T2DM group (43.3 %), as shown in Table 4, indicating a loss of the protective genotype among patients. In contrast, the heterozygous GA genotype was found in 36.6 % of patients compared to 15 % of controls, and the homozygous AA genotype was identified in 20 % of patients but only 3.33 % of controls. Both GA and AA genotypes showed statistically significant associations with T2DM. The OR for GA was 4.61, and for AA, it was even higher at 11.31, reflecting a strong additive genetic effect of the A allele on disease risk.

The allele frequency analysis further confirmed this pattern. The A allele was significantly more frequent in the patient group (38.3 %) than in controls (10.8 %). This difference yielded a high odds ratio of 5.12, reinforcing the role of the A allele as a risk factor for T2DM in the Iraqi population.

Table 3. Comparison of the genotype and allele frequency of SNP (rs1801278) between patients and controls

Genotype	Controls	Patients	χ^2	OR (95% CI)	P
GG wild	49 (81.7 %)	26 (43.3 %)	0.03	1 (0.5210–1.919)	0.9 NS
GA	9 (15 %)	22 (36.6 %)	11.67	4.61 (1.883–10.62)	0.0006
AA	2 (3.33 %)	12 (20 %)	12.6	11.31 (2.388–52.4)	0.0004
Total	60	60			
Allele frequency					
G reference	107 (89.2 %)	74 (61.7 %)	0.011	1 (0.6622–1.510)	0.91 NS
A	13 (10.8 %)	46 (38.3 %)	24.5	5.12 (2.652–10.45)	< 0.0001

Notes: $P < 0.05$ means significant differences; $P > 0.05$ means non-significant (NS) differences.

Table 4. Expression level of *IRS1* gene mRNA in controls and T2DM patient groups by the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method

Group	Mean Ct <i>IRS1</i>	Mean Ct <i>GAPDH</i>	ΔCt	ΔCt calibrator	$\Delta\Delta Ct$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Experimental/control group	Fold change
Controls	23.73	26.79	−3.055	−1	−2.06	4.169	4.169/4.169	1.00
Patients	24.47	26.82	−2.354	−1	−1.35	2.549	2.549/4.169	0.6115

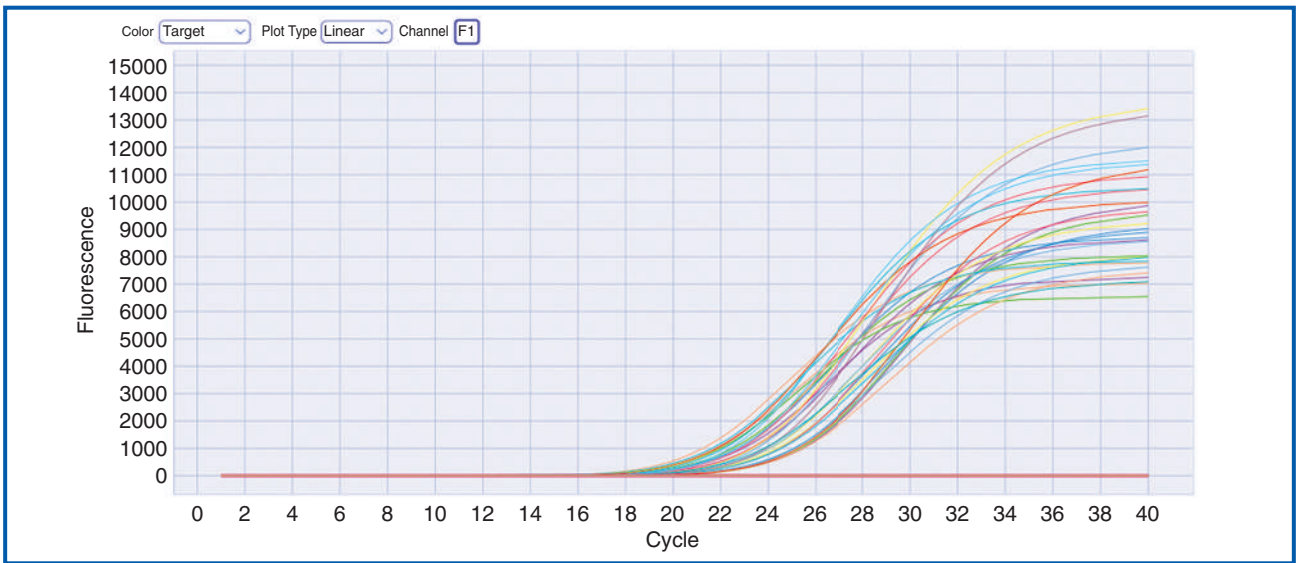


Figure 2. The result output of qPCR of level of *IRS1* gene amplification by the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. Images captured using Qiagen Rotor Gene Q qPCR machine

The resulting output of qPCR of level of *IRS1* gene amplification by the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method is shown in Fig. 2.

Discussion

T2DM is a chronic and progressive condition, which affects people all around the world. The risk of complications increases with age if the disease is not managed correctly [15, 16]. The Gly972Arg polymorphism interferes with the interaction between IRS1 and PI3-kinase, impairing insulin's ability to activate the IRS1/PI3-kinase/Akt signaling pathway, leading to defects in glucose transport, translocation of glucose transporters, and glycogen synthesis, contributing to insulin resistance [17].

Our findings are consistent with previous research [9], which reported a strong association between the Arg972 variant (corresponding to the A allele) of the *IRS1* gene and insulin resistance among Pakistani individuals with T2DM. Their data indicated a similar increase in frequency of the A allele in diabetic patients and a significant rise in risk among GA and AA genotype carriers.

K. Haghani and S. Bakhtiyari also found an elevated frequency of the *IRS1* Gly972Arg variant in a Kurdish Iranian cohort with T2DM [18]. Their analysis indicated that the A allele was associated with higher fasting blood glucose and insulin levels, indicating a reduction in insulin signaling efficiency linked to this polymorphism. Mutations in the *IRS1* gene are linked to T2DM and increased insulin resistance. The study identifies harmful non-synonymous SNPs in *IRS1* that may compromise its structure and function, influencing disease susceptibility and progression [19]. Low *IRS1* expression leads to insulin resistance, hyperinsulinemia, and increased adiposity. It disrupts insulin signaling, reducing glucose uptake in muscle and liver while promoting growth-related pathways in adipose tissue, contributing to metabolic dysfunction and obesity [20, 21].

In alignment with the present study, J.H. Yenzeel and H.H. Hassani [22] observed a marked reduction in *IRS1* gene expression in pregnant Iraqi women with gestational DM. This consistency across local and international findings underscores the broader relevance of *IRS1* in GDM pathophysiology and highlights its potential utility as a molecular biomarker for early detection and therapeutic monitoring.

The analysis of *IRS1* gene expression levels in this study showed a downregulation in patients with T2DM compared to the control group the downregulation in expression is consistent with impaired insulin signaling commonly seen in diabetic individuals [23, 24].

In conclusion, the current study provides evidence that the *IRS1* gene is important for genetic susceptibility to T2DM in the study cohort of Iraqi patients. The rs1801278 (Gly972Arg) polymorphism demonstrated a significant association with an increased risk of T2DM, particularly for carriers of the A allele, who had substantially higher odds of ever developing T2DM. Similarly, there was a significant decrease in *IRS1* gene expression and function in the diabetic cohort, indicating it is likely a functionally important gene involved in insulin resistance and interrupted metabolic signaling. Collectively, these observations show the dual effects of genetic variation and *IRS1* gene expression on the pathogenesis of T2DM.

Conclusions

This study adds to the evolving knowledge on genetic risk characteristics in populations from the Middle East. It continues to show the potential of using components of the *IRS1* gene as a biomarker for predicting the risk of developing diabetes, and for use in personalized treatment of patients diagnosed with the disease. Future studies replicating these associations with a much larger number of patients and functional assays are warranted and should continue to explore possible clinical applications.

References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024;404(10467):2077-2093. doi: 10.1016/s0140-6736(24)02317-1.
2. Tsokkou S, Tzintros ST, Konstantinidis I, Keramas A, Georgaki MN, et al. Assessment of environmental risk factors for gestational diabetes mellitus: a ten-year systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2025;14(5):1646. doi: 10.3390/jcm14051646.
3. Tremblay J, Hamet P. Environmental and genetic contributions to diabetes. *Metabolism*. 2019;100S:153952. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153952.
4. Singh A, Shadangi S, Gupta PK, Rana S. Type 2 diabetes mellitus: a comprehensive review of pathophysiology, comorbidities, and emerging therapies. *Compr Physiol*. 2025;15(1):e70003. doi: 10.1002/cph4.70003.
5. Khalidah Salih Merzah. Evaluation of some biochemical parameters in Iraqi type 2 diabetes patients. *Osol J Med Sci*. 2024;17-25. doi: 10.69946/ojms/2024.02.02.
6. Huda Mohammed, Dunya Fareed Salloom. Evaluation of interleukin-9 serum level and gene polymorphism in a sample of Iraqi type 2 diabetic mellitus patients. *Meta Gene*. 2021;27:100845. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100845.
7. Suhad M, Delan Y. Association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) among Kurdish population in Erbil Province, Iraq. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(3):312-318. doi: 10.1007/s12291-020-00904-7.
8. Buraczynska M, Swatowski A, Markowska-Gosik D, Kuczmazewska A, Ksiazek A. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphism and complication/comorbidity profile in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):390-395. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.017.
9. Albegali AA, Shahzad M, Mahmood S, Ullah MI. Genetic association of insulin receptor substrate-1 (*IRS1*, rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population. *Mol Biol Rep*. 2019;46(6):6065-6070. doi: 10.1007/s11033-019-05041-w.
10. Yousef AA, Behiry EG, Allah WMA, Hussien AM, Abdelmo-neam AA, et al. *IRS1* genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance. *Appl Clin Genet*. 2018;11:99-106. doi: 10.2147/tacg.s171096.
11. Li Q, Qiao Y, Wang C, Zhang G, Zhang X, Xu L. Associations between two single-nucleotide polymorphisms (rs1801278 and rs2943641) of insulin receptor substrate 1 gene and type 2 diabetes susceptibility: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016;51(1):52-62. doi: 10.1007/s12020-015-0770-z.
12. Rangel H, Fernandez G, Pestana J, Benítez G, Garcés MF. Polimorfismo gly972arg del gen *IRS1* en pacientes con obesidad mórbida.

da. *Acta Cient Soc Venez Bioanalistas Especialistas*. 2023;26(1):12-21. doi: 10.71034/svbe.2023.26.1.02.

13. Thameem F, Puppala S, Schneider J, Bhandari B, Arya R, et al. The Gly972Arg variant of human *IRS1* gene is associated with variation in glomerular filtration rate likely through impaired insulin receptor signaling. *Diabetes*. 2012;61(9):2385-2393. doi: 10.2337/db11-1078.

14. Reed GH, Kent JO, Wittwer CT. High-resolution DNA melting analysis for simple and efficient molecular diagnostics. *Pharmacogenomics*. 2007;8(6):597-608. doi: 10.2217/14622416.8.6.597.

15. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008.

16. Al-Rubaye AAH, Jasim WE, Mohsin AAH. Myonectin, irisin, apelin-13 and Elabela hormones levels as biomarkers for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ukr Biochem J*. 2024;96(4):17-24. doi: 10.15407/ubj96.04.017.

17. Jellema A, Zeegers MP, Feskens EJ, Dagnelie PC, Mensink RP. Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies. *Diabetologia*. 2003;46(7):990-995. doi: 10.1007/s00125-003-1126-4.

18. Haghani K, Bakhtiyari S. The study on the relationship between *IRS1* Gly972Arg and *IRS-2* Gly1057Asp polymorphisms and type 2 diabetes in the Kurdish ethnic group in West Iran. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(11):1270-1276. doi: 10.1089/gtmb.2012.0160.

19. Bhattacharjee A, Pranto SMAM, Ahammad I, Chowdhury ZM, Juliana FM, et al. High-risk genetic variants of human insulin receptor substrate 1 (*IRS1*) infer structural instability and functional interference. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(24):15150-15164. doi: 10.1080/07391102.2023.2187232.

20. Araújo EP, De Souza CT, Gasparetti AL, Ueno M, Boschero AC, et al. Short-term in vivo inhibition of insulin receptor substrate-1 expression leads to insulin resistance, hyperinsulinemia, and increased adiposity. *Endocrinology*. 2005;146(3):1428-1437. doi: 10.1210/en.2004-0778.

21. Toyoshima Y, Nakamura K, Taguchi Y, Tokita R, Takeuchi S, et al. Deletion of *IRS1* leads to growth failure and insulin resistance with downregulation of liver and muscle insulin signaling in rats. *Sci Rep*. 2025;15(1):649. doi: 10.1038/s41598-024-84234-1.

22. Yenzeel JH, Hassani HH. Expression of *IRS1* gene in pregnant women with gestational diabetes mellitus, in the third trimester. *Iraqi J Sci*. 2021; 787-792. doi: 10.24996/ijis.2021.62.3.9.

23. Fröjdö S, Vidal H, Pirola L. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: a review of the current evidence from humans. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(2):83-92. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.10.019.

24. Carvalho E, Jansson PA, Nagaev I, Wenthzel AM, Smith U. Insulin resistance with low cellular *IRS1* expression is also associated with low *GLUT4* expression and impaired insulin-stimulated glucose transport. *FASEB J*. 2001;15(6):1101-1103.

Received 17.06.2025

Revised 10.09.2025

Accepted 04.10.2025 ■

Information about authors

Noor Q. Mudhaffer, Central Teaching Hospital of Pediatrics, Ministry of Health, University of Baghdad, Iraq; e-mail: Medicalresearch11@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0003-0185-127X>
Ismail A. Abdul Hassan, Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies, University of Baghdad, Iraq

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

Authors' contributions. Noor Q. Mudhaffer — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, original draft, review and editing; Ismail A. Abdul Hassan — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, original draft, review and editing.

Noor Q. Mudhaffer¹, Ismail A. Abdul Hassan²

¹Central Teaching Hospital of Pediatrics, Ministry of Health, Baghdad, Iraq

²Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies, University of Baghdad, Iraq

Експресія та поліморфізми гена *IRS1*, пов'язані з ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу в іракських пацієнтів

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — це складне метаболічне захворювання хронічного характеру. Однією з основних ланок патофізіології ЦД2 є субстрат інсулінового рецептора 1 (*IRS1*), що, як було показано, опосередковує майже весь спектр інсулінової сигналізації через відповідні сигнальні шляхи. Встановлено, що одонуклеотидний поліморфізм rs1801278 (Gly972Arg) в *IRS1* пов'язаний із порушенням інсулінової сигналізації та, отже, з підвищеним ризиком розвитку ЦД2 у деяких когортах. Однак мало що відомо про вплив цього поліморфізму в іракській популяції. **Мета:** встановлення зв'язку між поліморфізмом rs1801278 *IRS1* і ризиком розвитку ЦД2 в іракських пацієнтів, а також оцінка експресії гена *IRS1* при ЦД2 та у здорових осіб із контрольної групи. **Матеріали та методи.** У дослідження залучено 120 учасників: 60 хворих із діагнозом ЦД2 та 60 практично здорових осіб (контрольна група). Генотипування *IRS1* rs1801278 було проведено за допомогою аналізу високої роздільної здатності, а експресію мРНК гена *IRS1* оцінено з використанням кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією. Частота генотипу й алелів, рівень експресії та зв'язок із перебігом захворювання визначені за допомогою

відповідного статистичного аналізу. **Результати.** Частота алеля А (Arg) rs1801278 була вищою в пацієнтів із ЦД2 (38,3 %), ніж у контрольній групі (10,8 %), що вказувало на підвищений ризик (відношення шансів (ВШ) = 5,12, $P < 0,0001$). Генотипи GA та AA зустрічались частіше в пацієнтів із ЦД2 (GA: 36,6 %, AA: 20 %) порівняно з контрольною групою (GA: 15 %, AA: 3,3 %), що теж підтверджувало підвищений ризик (GA: ВШ = 4,61, $P = 0,0006$; AA: ВШ = 11,31, $P = 0,0004$). Експресія гена *IRS1* була значно знижена в пацієнтів із ЦД2 із кратністю змін 0,6115 порівняно з контрольною групою (1,00). Це свідчить про можливе порушення інсулінової сигналізації на молекулярному рівні. **Висновки.** У дослідженні виявлено вірогідний зв'язок між поліморфним локусом *IRS1* rs1801278 (Gly972Arg) та вищим ризиком ЦД2 в іракців. Зниження експресії гена *IRS1* у пацієнтів із ЦД2 додатково підтверджує роль *IRS1* у розвитку цього захворювання і можливість його використання як генетичного маркера для раннього виявлення та персоналізованого лікування ЦД2 в іракській популяції.

Ключові слова: ген *IRS1*; цукровий діабет 2-го типу; rs1801278; Gly972Arg; експресія генів; поліморфізм; іракська популяція; інсулінова сигналізація

УДК 616-008.9+616-056.5+616.379-008.64+616.12-008.331.1):577.115:616.153.915

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1637>

Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Дроник І.С., Абрагамович Х.Я., Діденко О.З., Дробінська Н.В., Федечко М.І., Кобак Л.О., Івасівка Р.С., Леонт'єва З.Р., Матушак О.М., Базилевич А.Я.
ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

Порівняльна характеристика ліпідного спектра у пацієнтів з кардіоренометаболічним синдромом залежно від його стадії та цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Кардіоренометаболічний синдром (КРМС) — мультифакторний патологічний стан, у патогенезі якого поєднуються взаємопосилювальні механізми серцево-судинних, ниркових та метаболічних порушень, що суттєво підвищує ризик прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та хронічної хвороби нирок (ХХН). **Мета дослідження:** провести порівняльну характеристику ліпідного спектра у пацієнтів з кардіоренометаболічним синдромом залежно від його стадії та наявності цукрового діабету 2-го типу. **Матеріали та методи.** Усім пацієнтам з КРМС проведено загальноклінічне обстеження з підтвердженням діагнозу ЦД2 та ІХС. Пацієнтів розподілено на шість основних клінічних груп залежно від наявності/відсутності ІХС та ЦД2 (з урахуванням ступеня компенсації), а також на контрольну групу. Дослідження проводилося у чотири етапи: аналіз показників ліпідного обміну у пацієнтів з КРМС без ІХС і ЦД2, вивчення ліпідного спектра у хворих з КРМС за наявності ІХС, оцінка ліпідного профілю у пацієнтів з КРМС та ЦД2, аналіз змін ліпідного обміну при КРМС за наявності ІХС та ЦД2. **Результати.** У пацієнтів із КРМС без ІХС та ЦД2 спостерігається вірогідне підвищення рівнів тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), що свідчить про ранню активацію процесів атерогенезу. При поєднанні КРМС з ІХС зміни ліпідного обміну є більш вираженими — зростають рівні загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ, а рівень ХС ЛПВЩ знижується. У пацієнтів з КРМС і ЦД2 незалежно від рівня компенсації виявлено підвищення ТГ, ЗХС та ХС ЛПДНЩ порівняно з контрольною групою, при цьому найвищі значення цих показників виявлені при декомпенсації ЦД2 у поєднанні з ІХС. За наявності КРМС відбуваються неспецифічні атерогенні зміни ліпідного спектра, які прогресують при приєднанні ІХС та/або ЦД2, що формує високу проатеросклеротичну загрозу. **Висновки.** У хворих на КРМС без ІХС і ЦД2 виявляються порушення ліпідного спектра крові у вигляді вірогідного підвищення рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності, що свідчить про початок атерогенезу. У пацієнтів з КРМС та ІХС прогресування інсулінорезистентності супроводжується більш вираженими порушеннями ліпідного обміну — вірогідним зростанням ТГ і ХС ЛПДНЩ, а також підвищенням ЗХС на 12,7 % ($p = 0,001$), ХС ЛПНЩ на 20,37 % ($p = 0,002$) та зниженням ХС ЛПВЩ на 28,8 % ($p = 0,0009$). Наявність ЦД2 у пацієнтів з КРМС, незалежно від ступеня його компенсації, супроводжується вірогідним підвищенням ТГ, ЗХС, ХС ЛПДНЩ і коефіцієнта атерогенності. Для пацієнтів з КРМС характерна залежність ступеня атерогенних змін ліпопротеїнів від наявності та тяжкості ІХС, а також від стану компенсації ЦД2. **Ключові слова:** кардіоренометаболічний синдром; цукровий діабет 2-го типу; ліпідний обмін

Вступ

Кардіоренометаболічний синдром (КРМС) — мультифакторний патологічний стан, який відображає взаємозв'язок між серцево-судинними, нефрологічними та метаболічними захворюваннями [1]. КРМС вважається одним із ключових чинників прогресування ішемічної

хвороби серця (ІХС), цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та хронічної хвороби нирок (ХХН), сприяючи формуванню спільних патофізіологічних шляхів — інсулінорезистентності (ІР), прозапальних процесів, оксидативного стресу, гіперактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатоадреналової системи (САС) [2, 3].

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

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

Для кореспонденції: Чмир Наталія Василівна, доктор філософії з медицини, доцент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nataljakushnir@gmail.com, тел.: +380 (96) 837-69-67

For correspondence: Nataliia Chmyr, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +380 (96) 837-69-67

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

Епідеміологічні дані свідчать, що понад 60 % пацієнтів із ЦД2 мають ознаки ХХН, а в 30–40 % виникає серцева недостатність, істотно збільшуючи рівень серцевої захворюваності й смертності [4, 5]. Таке взаємне обтяження сприяє швидшому прогресуванню атеросклерозу, особливо у пацієнтів із ЦД2, у яких ризик кардіальних подій у 2–3 рази вищий, ніж в осіб без діабету [6]. Суттєвим чинником патогенезу КРМС є атерогенний ліпідний профіль — гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВШ) та високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької (ЛПНШ) та дуже низької (ЛПДНШ) щільності [7, 8].

Американська асоціація серця (АНА) у 2023 році виділила КРМС як окремий клінічний феномен — кардіоренальний метаболізм, підкресливши важливість мультидисциплінарного діагностично-терапевтичного підходу [9]. Такі пацієнти потребують комплексного лікування із застосуванням препаратів, спрямованих одночасно на кардіальні, метаболічні й ниркові мішені: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, агоністи мінералокортикоїдів та блокатори РААС [10, 11]. З огляду на значну поширеність КРМС та взаємопосилюючий ефект усіх його складових, вивчення особливостей ліпідного профілю крові відкриває можливість для оптимізації лікувальної тактики, ранньої діагностики атеросклеротичних ускладнень, а також для ефективної профілактики серцево-судинних подій у таких пацієнтів.

Мета дослідження: провести порівняльну характеристику ліпідного спектра у пацієнтів з кардіоренометаболічним синдромом залежно від його стадії та наявності цукрового діабету 2-го типу.

Матеріали та методи

Обстеження хворих здійснювали на базі Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру та КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова».

Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 5 від 22.05.2019 року.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: інформована згода хворого брати участь у дослідженні; відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення: наявність гострої та хронічної патології в стані субкомпенсації і декомпенсації; відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні; вагітність; поганий комплаєнс.

Діагноз ІХС встановлено на основі клінічних даних, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, а також Американської асоціації серця. Включені у дослідження пацієнти мали стабільну стенокардію І–ІІ ФК та серцеву недостатність І–ІІ ФК за наявності позитивних результатів раніше проведених

інструментальних обстежень, які були підтверджені наявністю відповідної документації.

Діагноз ЦД2 встановлювали відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету [12].

Дизайн дослідження. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження з верифікацією КРМС, ЦД2 та ІХС, їх розподіл залежно від наявності чи відсутності у них ІХС та ЦД2 (компенсованого чи некомпенсованого) до визначених основних шести клінічних груп і контрольної групи.

I групу становили 82 пацієнти з КРМС (без ІХС та без ЦД2; чоловіків — 23 (28,05 %), жінок — 59 (71,95 %)) віком 35,5 [29; 42] року; II групу — 39 осіб з КРМС (з компенсованим ЦД2; 12 чоловіків (30,77 %) і 27 жінок (69,23 %)) віком 45 [35; 50] років; III — 35 осіб з КРМС (з декомпенсованим ЦД2; з них 5 чоловіків (14,29 %) і 30 жінок (85,71 %)) віком 45 [36; 50] років; IV групу — 44 особи з КРМС (з ІХС; чоловіків — 17 (38,64 %), жінок — 27 (61,36 %)) віком 49 [43; 55] років; п'яту групу — 44 хворі з КРМС (з ІХС та компенсованим ЦД2; 15 чоловіків (34,09 %) і 29 жінок (65,91 %)) віком 54 [51; 58] роки; VI групу — 75 пацієнтів з КРМС (з ІХС та декомпенсованим ЦД2; з них 24 чоловіки (32 %) і 51 жінка (68 %)) віком 54 [50; 60] роки. У контрольну групу увійшло 40 практично здорових осіб (чоловіків — 17 (42,5 %), жінок — 23 (57,5 %)).

На першому етапі дослідження з'ясували особливості показників ліпідного обміну у пацієнтів з КРМС (без ІХС та ЦД2). Другий етап представлений дослідженням параметрів ліпідного спектра у хворих з КРМС (за наявності ІХС). Третій етап — вищевказані дослідження у пацієнтів з КРМС (за наявності ЦД2). Четвертий етап — дослідження пацієнтів з КРМС (за наявності ІХС та ЦД2).

Статистичну обробку результатів дослідження проведено після створення бази даних в Microsoft Excel за допомогою програми R Studio. Показники кожного параметра об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. З метою визначення нормальності розподілу показників використано критерії Шапіро — Уїлка та Колмогорова — Смірнова. Статистичні характеристики подано у вигляді «медіана [нижній; верхній квантилі]». Для порівняння між групами використано критерії ANOVA за Краскелом — Уоллісом. Рівень значимості приймали $p < 0,05$.

Результати

Особливості показників ліпідного обміну у пацієнтів з КРМС (без ІХС та ЦД2)

З метою дослідження особливостей ліпідного метаболізму за наявності КРМС (без ІХС та ЦД2) обстежено 82 пацієнти з визначенням показників ліпідного обміну; отримані результати порівняно з групою практично здорових осіб.

Дослідну групу (ДГ) становили 82 пацієнти: 23 чоловіки і 59 жінок (28,05 і 71,95 %) віком $35,15 \pm 0,95$ року, контрольну (КГ) — 40 практично здорових осіб віком $27,55 \pm 1,28$ року (чоловіків — 17 (42,5 %), жінок — 23 (57,5 %)).

Досліджено ліпідний спектр крові осіб з КРМС. Результати наведено у табл. 1.

Згідно з даними табл. 1 встановлено порушення ліпідного спектра крові в осіб з КРМС.

У пацієнтів дослідної групи середній рівень ЗХС становив 5,04 [4,43; 5,5] ммоль/л, що не мав статистично значущих відмінностей порівняно з контрольною групою — 4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л ($p > 0,05$). Вміст ТГ у хворих із КРМС (1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л) був суттєво вищим, ніж у здорових осіб (0,85 [0,69; 0,94] ммоль/л), перевищуючи їх рівень на 123,5 % ($p = 0,00001$). Як видно з даних табл. 1, рівень ХС ЛПДНЩ у дослідній групі (0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л) був підвищеним на 120,5 % порівняно з контролем (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л, $p = 0,00001$). Показники холестерину ЛПНЩ в осіб із КРМС (3,0 [2,54; 3,29] ммоль/л) істотно не відрізнялися від контрольних значень (3,24 [1,87; 3,54] ммоль/л, $p > 0,05$). Аналіз рівня холестерину ЛПВЩ продемонстрував відсутність статистично значимих відмінностей між дослідною групою (1,20 [0,98; 1,39] ммоль/л) та контрольною (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л, $p > 0,05$). Коефіцієнт атерогенності в осіб з КРМС виявився вищим на 43,5 % порівняно з показниками здорових (3,3 [3,01; 3,3] проти 2,3 [1,41; 3,42], $p = 0,02$).

Отже, у пацієнтів із КРМС відзначаються виражені зміни ліпідного обміну, що проявляються вірогідним зростанням рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ та КА. Водночас підвищення ЗХС і ХС ЛПНЩ, а також зниження ХС ЛПВЩ мали тенденційний характер і не досягали статистичної значущості ($p > 0,05$). Виявлені порушення свідчать про активацію атерогенних процесів навіть за відсутності клінічно маніфестних ІХС та ЦД2.

Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з КРМС за наявності ІХС

Проведено порівняння досліджуваних показників у хворих з КРМС за наявності ІХС з особами з КРМС (без ІХС) та з групою практично здорових осіб. Обстежено групу хворих з КРМС за наявності ІХС (група I), яка включала 44 особи (17 чоловіків і 27 жінок). Результати дослідження порівнювались з відповідними групи пацієнтів з КРМС (без ІХС) (група II), що налічувала 82 особи (23 чоловіки і 59 жінок). Контрольну групу становили 40 практично здорових осіб (17 чоловіків і 23 жінки).

Проведено аналіз показників ліпідного обміну у хворих з КРМС (за наявності ІХС) та в осіб групи з КРМС (без ІХС). Результати дослідження наведено у табл. 2.

Як бачимо у табл. 2, середній вміст ЗХС у сироватці крові пацієнтів I групи становив 5,41 [4,995; 6,51] ммоль/л, що було вірогідно вищим на 7,34 % порівняно з показниками II групи (5,04 [4,43; 5,5] ммоль/л) та на 12,7 % — зі здоровими особами (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л, $p < 0,05$). Рівень тригліцеридів у хворих I групи (1,95 [1,38; 2,48] ммоль/л) у 2,29 рази перевищував значення контрольної групи (0,85 [0,69; 0,94] ммоль/л, $p < 0,05$), проте істотно не відрізнявся від показників II групи (1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л, $p > 0,05$).

У пацієнтів I групи концентрація ХС ЛПВЩ (0,89 [0,8; 1,02] ммоль/л) була зниженою на 28,8 % відносно здорових (1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л) та на 25,83 % порівняно з II групою (1,20 [0,98; 1,39] ммоль/л, $p < 0,05$). Як свідчать дані табл. 2, рівень ХС ЛПНЩ у хворих I групи (3,9 [3,24; 4,56] ммоль/л) перевищував показники II групи (3,0 [2,54; 3,29] ммоль/л) на 30 %, а також значення контрольної групи (3,24 [1,87; 3,54] ммоль/л) на 20,37 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові в осіб з КРМС

Показники	КГ (n = 40)	ДГ (n = 82)	p
ЗХС, ммоль/л	4,8 [3,89; 5,19]	5,04 [4,43; 5,5]	$p > 0,05$
ТГ, ммоль/л	0,85 [0,69; 0,94]	1,9 [1,73; 2,21] [#]	$p = 0,00001$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39 [0,31; 0,43]	0,86 [0,79; 1,0] [#]	$p = 0,00001$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24 [1,87; 3,54]	3,0 [2,54; 3,29]	$p > 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25 [1,03; 1,54]	1,20 [0,98; 1,39]	$p > 0,05$
КА, ум.од.	2,3 [1,41; 3,42]	3,3 [3,01; 3,3] [#]	$p = 0,02$

Примітки: [#] — відмінність порівняно з групою контролю вірогідна ($p < 0,05$); ЗХС — загальний холестерин, ТГ — тригліцериди, ЛПДНЩ — ліпопротеїни дуже низької щільності, ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності, ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності, КА — коефіцієнт атерогенності.

Таблиця 2. Показники ліпідного спектра крові у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Група I КРМС (за наявності ІХС) (n = 44)	Група II КРМС (без ІХС) (n = 82)	Контрольна група (n = 40)
ЗХС, ммоль/л	5,41 [4,995; 6,51] ^{#^}	5,04 [4,43; 5,5] [*]	4,8 [3,89; 5,19] [^]
ТГ, ммоль/л	1,95 [1,38; 2,48] [^]	1,9 [1,73; 2,21] [*]	0,85 [0,69; 0,94] ^{*^}
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,89 [0,8; 1,02] ^{#^}	1,20 [0,98; 1,39] [#]	1,25 [1,03; 1,54] [^]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,9 [3,24; 4,56] ^{#^}	3,0 [2,54; 3,29] [#]	3,24 [1,87; 3,54] [^]
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,89 [0,63; 1,13] [^]	0,86 [0,79; 1,0] [*]	0,39 [0,31; 0,43] ^{*^}
КА, ум.од.	5,11 [3,85; 6,78] ^{#^}	3,3 [3,01; 3,3] ^{**}	2,3 [1,41; 3,42] ^{*^}

Примітки: [^] — різниця значуща між показниками групи контролю та групи I ($p < 0,05$); ^{*} — різниця значуща між показниками групи контролю та групи II ($p < 0,05$); [#] — різниця значуща між показниками груп I та II ($p < 0,05$).

Концентрація ХС ЛПДНЩ у пацієнтів I групи (0,89 [0,63; 1,13] ммоль/л) була у 2,28 раза вищою за контроль (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л), але практично не відрізнялася від рівня у II групі (0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л). Коефіцієнт атерогенності серед обстежених I групи (5,11 [3,85; 6,78]) вірогідно перевищував аналогічні показники як у II групі (3,3 [3,01; 3,3]), так і у здорових осіб (2,3 [1,41; 3,42], $p < 0,05$). Водночас у пацієнтів II групи відзначалося вірогідне підвищення відносно контролю рівнів тригліцеридів (1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л), ХС ЛПДНЩ (0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л) та коефіцієнта атерогенності (3,3 [3,01; 3,3], $p < 0,05$).

У пацієнтів I групи спостерігалось підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності порівняно як із II групою, так і з практично здоровими особами, тоді як рівень ХС ЛПВЩ був зниженим. У свою чергу, у хворих обох груп (I та II) відзначалося вірогідне зростання концентрації тригліцеридів та ХС ЛПДНЩ відносно контролю, при цьому різниця між групами була статистично незначущою.

Отже, ліпідні порушення у пацієнтів II групи переважно проявляються вірогідним підвищенням рівнів ТГ та ЛПДНЩ порівняно з контрольною групою. Натомість у хворих I групи зміни мають більш виражений характер: поряд зі зростанням ТГ та ЛПДНЩ реєструється вірогідне підвищення ЗХС та ХС ЛПНЩ, а також статистично значиме зниження ХС ЛПВЩ. Сукупність цих змін вказує на атерогенну перебудову ліпідного профілю вже на етапі КРМС без ІХС, з подальшим посиленням патологічних процесів у разі поєднання КРМС з ІХС.

Особливості параметрів ліпідного обміну у пацієнтів з КРМС за наявності ЦД2

Ми вивчали зміни показників ліпідного обміну при КРМС за наявності ЦД2 залежно від ступеня компенса-

ції ЦД2, а також з'ясовували їх особливості порівняно з пацієнтами з КРМС (без ЦД2). Представлено результати досліджень 74 пацієнтів з КРМС (з ЦД2) за наявності компенсації (II група; 39 осіб: 12 чоловіків (30,77 %) і 27 жінок (69,23 %)) та КРМС (з ЦД2) у стані декомпенсації (III група; 35 осіб: 5 чоловіків (14,29 %) і 30 жінок (85,71 %)), а також 82 пацієнтів з КРМС (без ЦД) (I група; чоловіків — 23 (28,05 %), жінок — 59 (71,95 %)) порівняно з 40 практично здоровими особами (17 чоловіків, 23 жінки). Проведено визначення і порівняння показників ліпідного обміну у хворих з КРМС (за наявності ЦД2) залежно від ступеня компенсації ЦД, результати наведено у табл. 3.

Як свідчать дані табл. 3, у пацієнтів групи II (5,3 [4,67; 5,83] ммоль/л) та групи III (5,17 [4,45; 5,98] ммоль/л) концентрація ЗХС була вірогідно вищою, ніж у контрольній групі (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л) — на 10,42 та 7,71 % відповідно ($p_{0-2} = 0,008$, $p_{0-3} = 0,04$). При цьому статистично значимих відмінностей між рівнями ЗХС у групах I, II та III не встановлено ($p > 0,05$). Показники тригліцеридів у всіх групах хворих (1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л; 2,1 [1,79; 2,3] ммоль/л; 2,23 [1,83; 3,53] ммоль/л) перевищували контроль у 2,24; 2,47 та 2,62 раза відповідно ($p < 0,00001$). При цьому рівень ТГ у пацієнтів групи III виявився на 17,37 % вищим за аналогічний показник у групі I ($p_{3-1} = 0,0039$). ХС ЛПВЩ істотно не відрізнявся між групами, однак у групі III відзначалася тенденція до його зниження (1,1 [0,91; 1,28] ммоль/л) порівняно з групою II (1,25 [0,97; 1,54] ммоль/л), що не досягала рівня статистичної значущості ($p > 0,05$). Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів групи II (3,35 [2,74; 3,71] ммоль/л) та групи III (3,13 [2,32; 3,65] ммоль/л) не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Натомість рівні ХС ЛПДНЩ у всіх групах хворих (0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л; 0,95 [0,81; 1,05] ммоль/л; 1,01 [0,83; 1,6] ммоль/л) перевищували контроль у 2,21; 2,41 та 2,59 раза відповідно ($p_{0-2} = 0,00001$, $p_{0-3} = 0,00001$, $p_{0-3} = 0,00001$). Коефіцієнт атерогенності у пацієнтів групи II (5,11 [3,85; 6,78]) та групи III (5,17 [4,45; 5,98]) перевищував контроль у 1,31 та 1,32 раза відповідно ($p_{0-2} = 0,008$, $p_{0-3} = 0,04$). При цьому коефіцієнт атерогенності у пацієнтів групи III не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$).

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Контрольна група	КРМС (без ЦД2) (група I)	КРМС (з ЦД2 у стані компенсації) (група II)	КРМС (з ЦД2, у стані декомпенсації) (група III)
ЗХС, ммоль/л	4,8 [3,89; 5,19] ^{#^} $p_{0-2} = 0,008$ $p_{0-3} = 0,04$	5,04 [4,43; 5,5]	5,3 [4,67; 5,83] [#] $p_{0-2} = 0,008$	5,17 [4,45; 5,98] [^] $p_{0-3} = 0,04$
ТГ, ммоль/л	0,85 [0,69; 0,94] ^{##^} $p_{0-1} = 0,00001$ $p_{0-2} = 0,00001$ $p_{0-3} = 0,00001$	1,9 [1,73; 2,21] ^{*^^} $p_{3-1} = 0,0039$ $p_{0-1} = 0,00001$	2,1 [1,79; 2,3] [#] $p_{0-2} = 0,00001$	2,23 [1,83; 3,53] ^{^^} $p_{3-1} = 0,0039$ $p_{0-3} = 0,00001$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25 [1,03; 1,54]	1,20 [0,98; 1,39]	1,25 [0,97; 1,54]	1,1 [0,91; 1,28]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24 [1,87; 3,54]	3,0 [2,54; 3,29]	3,35 [2,74; 3,71]	3,13 [2,32; 3,65]
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39 [0,31; 0,43] ^{##^} $p_{0-1} = 0,00001$ $p_{0-2} = 0,00001$ $p_{0-3} = 0,00001$	0,86 [0,79; 1,0] ^{*^^} $p_{1-3} = 0,003$ $p_{0-1} = 0,00001$	0,95 [0,81; 1,05] [#] $p_{0-2} = 0,00001$	1,01 [0,83; 1,6] ^{^^} $p_{1-3} = 0,003$ $p_{0-3} = 0,00001$
КА, ум.од.	2,3 [1,41; 3,42] $p_{0-1} = 0,02$ $p_{0-2} = 0,0006$ $p_{0-3} = 0,001$	3,3 [3,01; 3,3] $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{0-1} = 0,02$	4,3 [3,26; 4,48] $p_{0-2} = 0,0006$	3,84 [3,31; 4,89] $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{0-3} = 0,001$

Примітки: * — різниця значуща між групою I та контролем ($p < 0,05$); # — різниця значуща між групою II та контролем ($p < 0,05$); ^ — різниця значуща між групою III та контролем ($p < 0,05$); ^^ — різниця значуща між групою III та групою I ($p < 0,05$); ## — різниця значуща між групою II та групою III.

1,05] ммоль/л; 1,01 [0,83; 1,6] ммоль/л) були вірогідно підвищеними порівняно зі здоровими (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л) — у 2,2; 2,44 та 2,59 разів відповідно ($p < 0,00001$). При цьому показники групи III перевищували рівень ЛПДНЩ групи I ($p_{1-3} = 0,003$). Коефіцієнт атерогенності у всіх групах пацієнтів (3,3 [3,01; 3,3]; 4,3 [3,26; 4,48]; 3,84 [3,31; 4,89]) також був вищим за контроль (2,3 [1,41; 3,42], $p < 0,05$), а у групах II та III вірогідно перевищував значення групи I ($p_{1-2} = 0,0001$, $p_{1-3} = 0,0001$).

Таким чином, для групи I характерним є підвищення тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності відносно контролю; у пацієнтів групи II відзначається вірогідне зростання рівнів ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНЩ; група III демонструє підвищені показники ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНЩ щодо контролю, а також вірогідно вищі рівні ТГ і ЛПДНЩ порівняно з групою I.

Як видно з результатів досліджень ліпідного спектра, для компенсованого ЦД2 при КРМС характерне підвищення рівнів ТГ, ЗХС та ХС ЛПДНЩ. Аналогічний характер змін відзначався і при декомпенсованому ЦД2 при КРМС.

Отже, незалежно від компенсації ЦД характерними (спільними) особливостями змін ліпідного спектра у пацієнтів досліджуваних груп є вірогідне, порівняно з контролем, підвищення рівня ТГ, ЗХС та ХС ЛПДНЩ.

Особливості клінічних проявів, ліпідного обміну у пацієнтів з КРМС за наявності ІХС та ЦД2

Досліджено пацієнтів з КРМС за наявності ІХС та ЦД2. Залежно від стану компенсації вуглеводного обміну їх поділено на групи: група з КРМС за наявності ІХС та ЦД2 з компенсованим ЦД (група I) налічувала 44 особи (15 чоловіків і 29 жінок), група пацієнтів з КРМС (за наявності ІХС та ЦД2) з декомпенсованим ЦД (група II) містила 75 осіб (24 чоловіки і 51 жінка).

Результати дослідження порівнювались з відповідними групами пацієнтів: з групою хворих з КРМС (за наявності ІХС; група III), яка включала 44 особи (17 чоловіків і 27 жінок); з групою з КРМС (без ІХС і без ЦД; група IV), що налічувала 82 пацієнти (23 чоловіки і 59 жінок) та з контрольною групою, що включала 40 практично здорових осіб (17 чоловіків і 23 жінки). Серед пацієнтів групи I 34,09 % становили чоловіки і 65,91 % — жінки. Група II включала 32 % чоловіків і 68 % жінок.

Проведено порівняння показників ліпідного спектра в осіб досліджуваних груп. Результати дослідження надано у табл. 4.

Отже, як видно з табл. 4, найвищий рівень ЗХС спостерігався у групі II (5,755 [5,02; 7,05] ммоль/л) і був на 6,38 % вищим від показників групи I (5,41 [4,21; 6,02] ммоль/л);

Таблиця 4. Показники ліпідного спектра крові у досліджуваних пацієнтів, медіана [нижній; верхній квартилі]

Показники	Група I (n = 44)	Група II (n = 75)	Група III (n = 44)	Група IV (n = 82)	Контрольна група (n = 40)
ЗХС, ммоль/л	5,41 [4,21; 6,02] p_{1-2} p_{1-0}	5,755 [5,02; 7,05] p_{1-2} p_{2-0}	5,41 [4,995; 6,51] p_{4-3} p_{3-0}	5,04 [4,43; 5,5] p_{4-3}	4,8 [3,89; 5,19] p_{2-0} p_{3-0} p_{1-0}
ТГ, ммоль/л	2,155 [1,4; 2,78] p_{1-2} p_{1-0}	2,57 [1,86; 3,62] p_{2-3} p_{1-2} p_{2-0}	1,95 [1,38; 2,48] p_{2-3} p_{3-0}	1,9 [1,73; 2,21] p_{4-0}	0,85 [0,69; 0,94] p_{4-0} p_{3-0} p_{1-0} p_{2-0}
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 [0,94; 1,17] p_{3-1} p_{1-0}	1,07 [0,88; 1,2] p_{2-0} p_{2-3}	0,89 [0,8; 1,02] p_{3-0} p_{4-3} p_{3-1} p_{2-3}	1,20 [0,98; 1,3] p_{4-3}	1,25 [1,03; 1,54] p_{3-0} p_{1-0} p_{2-0}
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,02 [2,41; 3,47] p_{3-1}	3,64 [2,31; 4,29] p_{2-0} p_{2-1}	3,9 [3,24; 4,56] p_{3-0} p_{4-3} p_{3-1}	3,0 [2,54; 3,29] p_{4-3}	3,24 [1,87; 3,54] p_{3-0} p_{2-0} p_{1-0}
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,98 [0,64; 1,26] p_{1-2} p_{1-0}	1,12 [0,83; 1,65] p_{2-3} p_{1-2} p_{2-0}	0,89 [0,63; 1,13] p_{3-0} p_{2-3}	0,86 [0,79; 1,0] p_{4-0}	0,39 [0,31; 0,43] p_{4-0} p_{3-0} p_{1-0} p_{2-0}
КА, ум.од.	3,01 [2,44; 4,16] p_{1-0} p_{1-2} p_{3-1}	4,59 [3,43; 5,8] p_{2-0} p_{1-2} p_{2-4}	5,11 [3,85; 6,78] p_{3-0} p_{3-1} p_{4-3}	3,3 [3,01; 3,3] p_{4-0} p_{4-3} p_{2-4}	2,3 [1,41; 3,42] p_{4-0} p_{3-0} p_{1-0} p_{2-0}

Примітки: p_{4-0} — різниця вірогідна між групою IV та контролем; p_{3-0} — різниця вірогідна між групою III та контролем; p_{1-0} — різниця вірогідна між групою I та контролем; p_{2-0} — різниця вірогідна між групою II та контролем; p_{4-3} — різниця вірогідна між групами IV та III; p_{3-1} — різниця вірогідна між групами III та I; p_{2-3} — різниця вірогідна між групами II та III; p_{1-2} — різниця вірогідна між групами I та II; p_{2-4} — різниця вірогідна між групами II та IV.

6,02] ммоль/л) та на 19,9 % — від контрольної групи (4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л). При цьому рівень ЗХС групи III — 5,41 [4,995; 6,51] ммоль/л також перевищував контрольні величини ($p < 0,05$).

Рівень ТГ усіх досліджуваних груп перевищував показники здорових осіб. Найвищими величини ТГ були у групі II (2,57 [1,86; 3,62] ммоль/л) — на 19,26 % вірогідно вищі від I групи — 2,155 [1,4; 2,78] ммоль/л, на 31,79 % вищі від групи III — 1,95 [1,38; 2,48] ммоль/л та у 3,02 раза перевищували контрольні величини — 0,85 [0,69; 0,94] ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ТГ групи I у 2,54 раза перевищував величини здорових осіб ($p < 0,05$).

Рівень ХС ЛПВЩ був найнижчим у групі III, вірогідно нижчим від груп I, II, IV та контролю ($p < 0,05$). Величини ХС ЛПВЩ як групи I — 1,03 [0,94; 1,17] ммоль/л, так і групи II — 1,07 [0,88; 1,24] ммоль/л були вірогідно нижчими (на 17,6 та 14,4 %) щодо групи здорових осіб — 1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л ($p < 0,05$).

Рівень ХС ЛПВЩ був найнижчим у групі III, вірогідно нижчим від груп I, II, IV та контролю ($p < 0,05$). Величини ХС ЛПВЩ як групи I — 1,03 [0,94; 1,17] ммоль/л, так і групи II — 1,07 [0,88; 1,24] ммоль/л були вірогідно нижчими (на 17,6 та 14,4 %) щодо групи здорових осіб — 1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л ($p < 0,05$).

Величини ХС ЛПДНЩ в осіб II групи — 1,12 [0,83; 1,65] ммоль/л — вірогідно вищі від показників усіх груп: на 14,29 % від показників I групи — 0,98 [0,64; 1,26] ммоль/л, на 25,84 % — III групи (0,89 [0,63; 1,13] ммоль/л), на 30,23 % — IV групи (0,86 [0,79; 1,0] ммоль/л) та у 2,87 раза — щодо параметрів контролю (0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л), $p < 0,05$.

При цьому рівень ХС ЛПДНЩ у пацієнтів групи I (0,98 [0,64; 1,26] ммоль/л) вірогідно вищий від параметрів контрольної групи — 0,39 [0,31; 0,43] ммоль/л і нижчий порівняно з II групою — 1,12 [0,83; 1,65] ммоль/л ($p < 0,05$).

Отже, група I характеризується підвищеними щодо контрольної групи величинами ЗХС — 5,41 [4,21; 6,02] ммоль/л, ТГ — 2,155 [1,4; 2,78] ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — 0,98 [0,64; 1,26] ммоль/л і зниженим рівнем ХС ЛПВЩ — 1,03 [0,94; 1,17] ммоль/л ($p < 0,05$).

Група II характеризується збільшенням щодо групи здорових осіб рівня ЗХС — 5,755 [5,02; 7,05] ммоль/л, ТГ — 2,57 [1,86; 3,62] ммоль/л, ХС ЛПНЩ — 3,64 [2,31; 4,29] ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — 1,12 [0,83; 1,65] ммоль/л та зменшенням рівня ХС ЛПВЩ — 1,07 [0,88; 1,24] ммоль/л ($p < 0,05$).

У пацієнтів групи II порівняно з групою I зафіксовано вірогідно вищі показники загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності, тоді як рівні ХС ЛПВЩ в обох групах залишалися на однаковому рівні й були вірогідно нижчими від контрольних значень. Атерогенні зміни ліпідного спектра, що вперше проявляються у групі IV, посилюються в групах I та II, досягаючи найбільшої вираженості у групі II.

Таким чином, виявлені відмінності в показниках ліпідного обміну у пацієнтів із КРМС (за наявності ІХС та компенсованого або декомпенсованого ЦД2)

свідчать про неспецифічний характер дисліпідемії, яка поглиблюється при декомпенсації вуглеводного обміну. Відсутність адекватного контролю ЦД2 позначалася на вираженості ліпідних порушень: саме в групі з ІХС і декомпенсованим ЦД2 зафіксовано найвищі рівні загального холестерину, тригліцеридів і ХС ЛПДНЩ серед усіх досліджуваних груп, що вказує на взаємне посилення атерогенних чинників у разі декомпенсації ЦД.

Обговорення

Розвиток гіпертригліцеридемії за наявності КРМС тісно пов'язаний з ІР. Інсулін відіграє регуляторну роль у метаболізмі аполіпопротеїну В, стимулюючи його деградацію та обмежуючи утворення ХС ЛПДНЩ. Порушення цього процесу призводить до пригнічення деградації аполіпопротеїну В. Інший важливий механізм включає посилення ліполізу в адипоцитах та збільшення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК), що стимулює надмірне утворення ХС ЛПДНЩ. Зростання ВЖК також сприяє секреції хіломікронів, що, у свою чергу, призводить до підвищення рівня ТГ [13]. Досліджена також здатність тригліцеридів проникати через гематоенцефалічний бар'єр, впливаючи на центральну чутливість до лептину та інсуліну [14]. Лептин, що синтезується жировою тканиною, проходить через гематоенцефалічний бар'єр та взаємодіє з лептиновими рецепторами, сприяючи зниженню апетиту. Таким чином, гіпертригліцеридемія, індукуючи лептинорезистентність, є одним із чинників, що сприяють розвитку ожиріння. Дослідження також показують, що інсулін активує внутрішньоклітинний транспорт ліпідів та стимулює вивільнення тригліцеридів з печінки [15].

Низький рівень ХС ЛПВЩ традиційно вважається критерієм атерогенної дисліпідемії та пов'язаний з підвищеним ризиком ЦД2, запальних і онкологічних захворювань. Проте дані рандомізованих досліджень щодо цього показника залишаються суперечливими [16]. Гетерогенність ЛПВЩ зумовлена існуванням різних субпопуляцій, які можуть мати протилежні функції, як протизапальні, так і прозапальні [17]. Експерименти на тваринних моделях показали, що збільшення зворотного транспорту холестерину за участю ЛПВЩ може зменшувати прояви атеросклерозу [18]. Крім того, ЛПВЩ є важливим інгібітором запалення, особливо в ендотеліальних клітинах та макрофагах, а також редукують окиснювальний стрес. Доведено також їх антидіабетичну дію: підвищення чутливості до інсуліну та пригнічення апоптозу β -клітин за даними експериментальних досліджень [19, 20].

Численні експериментальні випробування показують, що при ЦД2 відбувається несприятливе структурне та функціональне ремоделювання та дисфункція ЛПВЩ, що призводить до зниження їх кардіопротективних властивостей [21]. Механізми структурно-функціональних змін ЛПВЩ при коморбідних станах пов'язані з впливом ІР та гіперхолестеринемії на профіль HDL-miRNA у таких пацієнтів [22]. Порушення функціонального стану ЛПВЩ при ЦД2 обумовлені

гіперглікемією та окиснювальним стресом. Механізмом підвищеного серцево-судинного ризику при ЦД2 є дисфункція ЛПВЩ, що проявляється гальмуванням зворотного транспорту холестерину з макрофагів артеріальної стінки та сповільненням антиоксидантного захисту [23]. Описано вплив гіперглікемії, системного запалення та окиснювального стресу у пацієнтів з КРМС не лише на зниження рівня ЛПВЩ, але й на їх функціональні порушення. Знижені рівні ЛПВЩ асоціюються з наявністю ЦД2 [24].

З огляду на регуляторну роль інсуліну в ліпідному обміні — через пригнічення синтезу ХС ЛПНЩ, активацію ліпопротеїнази, стимуляцію катаболізму ХС ЛПВЩ, гальмування гідролізу тригліцеридів та виходу вільних жирних кислот у кров'яне русло — зниження чутливості до нього неминує призводити до значних порушень ліпідного профілю.

Таким чином, у нашому дослідженні виявлені відмінності в ліпідному метаболізмі в групах з ІХС та компенсованим і декомпенованим ЦД2 у хворих з КРМС вказують на неспецифічний характер порушень ліпідного спектра, які посилюються при декомпенсації вуглеводного обміну. Відсутність адекватної компенсації ЦД2 безпосередньо відбивалася на показниках ліпідного метаболізму: рівні ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНЩ у групі ІХС з декомпенованим ЦД2 були найвищими серед усіх досліджуваних груп, що свідчить про взаємозалежність проатеросклеротичних факторів в умовах декомпенсації ЦД. Прозапальні властивості ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, які є чинниками розвитку атеросклеротичних ССЗ [25], сприяють збільшенню утворення вільних радикалів та посилюють ендотеліальну дисфункцію [26].

У пацієнтів групи КРМС з ІХС спостерігався найнижчий рівень ХС ЛПВЩ серед усіх досліджуваних груп. Отримані результати підтверджують антиатерогенну роль ХС ЛПВЩ, що ґрунтується на його функції зворотного транспорту холестерину та запобіганні окисненню ХС ЛПНЩ. Втрата цих властивостей асоціюється з розвитком атерогенезу [27]. Наукові дослідження показують, що у пацієнтів з КРМС та ІХС порушення чутливості до інсуліну, особливо зниження ранньої фази секреції інсуліну, передуює гіперглікемії та провокує атерогенні зміни [28].

Отже, зростання показника ІР можна вважати важливим критерієм наявності ІХС при КРМС. Аналіз змін ліпідного спектра вказує на те, що його особливості у вищезгаданій групі пацієнтів характеризувалися найбільш вираженими атерогенними проявами порівняно з іншими групами. Рівень ХС ЛПНЩ, що має проатерогенні властивості, виявився найвищим у пацієнтів з КРМС з ІХС.

Висновки

У пацієнтів з КРМС (без ІХС та без ЦД) наявні порушення ліпідного спектра крові у вигляді вірогідного збільшення рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ та значень КА свідчать про ініціацію процесів атерогенезу. У пацієнтів з КРМС (з ІХС) прогресування інсулінорезистентності супроводжується глибшими порушеннями ліпідного обміну: вірогідно вищими значеннями ТГ та ХС ЛПДНЩ,

а також вірогідним зростанням вмісту у крові ЗХС (на 12,7 %, $p = 0,001$), ХС ЛПНЩ (на 20,37 %, $p = 0,002$) та зменшенням ХС ЛПВЩ (на 28,8 %, $p = 0,0009$).

Наявність ЦД 2-го типу у пацієнтів з КРМС, незалежно від ступеня компенсації ЦД, супроводжується вірогідним підвищенням рівня ТГ, ЗХС, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності. Поява ІХС у пацієнтів з ЦД 2-го типу з КРМС супроводжується поглибленням проявів атерогенної дисліпідемії, найбільш виражених при розвитку декомпенсації ЦД 2-го типу: підвищення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА та зниження — ХС ЛПВЩ.

У пацієнтів з КРМС виявлено залежність атерогенних змін ліпопротеїнів від наявності і тяжкості у них ІХС та ступеня компенсації ЦД 2-го типу.

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

Інформація про фінансування. Гонорар не задекларовано. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності». УДК 616.1+616.3)—056.52—039.51. Шифр ІН.25.01.0002.016.

Внесок авторів. Чмир Н.В. — концепція і дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування; Дутка Р.Я. — концепція і дизайн, аналіз та інтерпретація даних; Абрагамович Х.Я. — концепція і дизайн; Базилевич А.Я. — дизайн, аналіз та інтерпретація даних; Дроник І.С. — збір даних, інтерпретація даних, аналіз літератури; Дробінська Н.В., Кобак Л.О. — концепція і дизайн, редагування, аналіз літератури; Леонт'єва З.Р. — збір даних, аналіз літератури; Діденко О.З. — збір даних, концепція і дизайн; Івасівка Р.С. — збір даних, редагування; Федечко М.Й., Матушак О.М. — статистичний аналіз, інтерпретація даних.

Список літератури

1. Mutruc V, Bologna C, Șorodoc V, Ceasovschih A, Morărașu BC, Șorodoc L, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: A New Paradigm in Clinical Medicine or Going Back to Basics? *J Clin Med*. 2025 Apr 19;14(8):2833. doi: 10.3390/jcm14082833. PMID: 40283662; PMCID: PMC12028252.
2. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Feb;49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38103820.
3. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, Wada J. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Dec;24(12):2283–2296. doi: 10.1111/dom.14829. Epub 2022 Aug 25. PMID: 35929483; PMCID: PMC9804928.
4. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jul 31;22(1):195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x. PMID: 37525273; PMCID: PMC10391899.

5. Young JB, Eknayan G. Cardiorenal Syndrome: An Evolutionary Appraisal. *Circ Heart Fail*. 2024 Jun;17(6):e011510. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011510. Epub 2024 May 17. PMID: 38757274.
6. Bungau SG. Cardio-Renal Metabolic Syndrome: Interdisciplinary Diagnostic Methods. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 11;13(2):265. doi: 10.3390/diagnostics13020265. PMID: 36673075; PMCID: PMC9858236.
7. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. High Triglycerides Are Associated with Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A Real-World Administrative Claims Analysis of Statin-Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 7;7(15):e008740. doi: 10.1161/JAHA.118.008740. PMID: 30371242; PMCID: PMC6201477.
8. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
9. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, Coresh J, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14;148(20):1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184. Epub 2023 Oct 9. Erratum in: *Circulation*. 2024 Mar 26;149(13):e1023. doi: 10.1161/CIR.0000000000001241. PMID: 37807924.
10. 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.
11. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 24;15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292. PMID: 39114288; PMCID: PMC11304055.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002. PMID: 39651986; PMCID: PMC11635041.
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
14. Banks WA, Farr SA, Salameh TS, Niehoff ML, Rhea EM, Morley JE, et al. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Mar;42(3):391-397. doi: 10.1038/ijo.2017.231. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990588; PMCID: PMC5880581.
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;3(65):59-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
16. Lui DTW, Tan KCB. High-density lipoprotein in diabetes: Structural and functional relevance. *J Diabetes Investig*. 2024 Jul;15(7):805-816. doi: 10.1111/jdi.14172. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38416054; PMCID: PMC11215696.
17. Roever L, Resende ES, Diniz ALD, Penha-Silva N, O'Connell JL, Gomes PFS, et al.; Brazilian Network of Research in Meta-analysis (BRAMETIS). High-density lipoprotein-cholesterol functionality and metabolic syndrome: Protocol for review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(24):e11094. doi: 10.1097/MD.00000000000011094. PMID: 29901625; PMCID: PMC6023647.
18. Rohatgi A, Westertorp M, Eckardstein A von, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century. *Circulation*. 2021;143(23):2293-309. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221.
19. Yalcinkaya M, Kerkisiek A, Gebert K, Annema W, Sibling R, Radosavljevic S, et al. HDL inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of pancreatic β -cells in vitro by activation of Smoothed. *J Lipid Res*. 2020 Apr;61(4):492-504. doi: 10.1194/jlr.RA119000509. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907205; PMCID: PMC7112150.
20. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 22;21(3):732. doi: 10.3390/ijms21030732. PMID: 31979129; PMCID: PMC7037660.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
22. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020 Jun 21;41(24):2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962. PMID: 32052833; PMCID: PMC7308544.
23. Fotakis P, Kothari V, Thomas DG, Westertorp M, Molusky MM, Altin E, et al. Anti-Inflammatory Effects of HDL (High-Density Lipoprotein) in Macrophages Predominate Over Proinflammatory Effects in Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Dec;39(12):e253-e272. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313253. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31578081; PMCID: PMC6879856.
24. Heydarzadeh F, Mohammadi F, Yadegar A, Mohammadi Naeini A, Nabipoorashrafi SA, Rabizadeh S, et al. Increased high-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and its correlates: a cross-sectional, matched case-control survey. *Eur J Med Res*. 2024 Jul 2;29(1):355. doi: 10.1186/s40001-024-01950-0. PMID: 38956709; PMCID: PMC11218062.
25. Siam NH, Snigdha NN, Tabasumma N, Parvin I. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Exploring Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies. *Rev Cardiovasc Med*. 2024 Dec 11;25(12):436. doi: 10.31083/j.rcm2512436. PMID: 39742220; PMCID: PMC11683709.
26. Costantino S, Mohammed SA, Paneni F. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes: the truth is in the blood. *J Clin Invest*. 2025 May 15;135(10):e193128. doi: 10.1172/JCI193128. PMID: 40371651; PMCID: PMC12077886.
27. Karakasis P, Theofilis P, Patoulis A, Vlachakis PK, Antoniadis AP, Fragakis N. Diabetes-Driven Atherosclerosis: Updated Mechanistic Insights and Novel Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 28;26(5):2196. doi: 10.3390/ijms26052196. PMID: 40076813; PMCID: PMC11900163.
28. Jonas RA, Crabtree TR, Jennings RS, Marques H, Katz RJ, Chang HJ, et al. Diabetes, Atherosclerosis, and Stenosis by AI. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):416-424. doi: 10.2337/dc21-1663. PMID: 36577120; PMCID: PMC9887618.

Отримано/Received 14.08.2025
 Рецензовано/Revised 06.10.2025
 Прийнято до друку/Accepted 14.10.2025 ■

Information about authors

Nataliia Chmyr, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +380 (96) 837-69-67; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

Roman Dutka, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: roman.dutka48@gmail.com; phone: +380 (67) 747-90-84; <https://orcid.org/0000-0002-2130-9811>

Iryna Dronyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: dronyk@gmail.com; phone: +380 (96) 153-52-35; <http://orcid.org/0000-0002-2274-4022>

Khrystyna Abrahamovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nef_kristina@ukr.net; phone: +380 (67) 548-60-87; <https://orcid.org/0000-0002-0557-0227>

Oksana Didenko, PhD in Medicine, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: oksanadiz1980@gmail.com; phone: +380 (97) 711-77-31; <https://orcid.org/0000-0002-5690-5429>

Nataliia Drobinska, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: doktornataliia@gmail.com; phone: +380 (93) 112-59-91; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>

Mariana Fedechko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marianafed70@gmail.com; phone: +380 (67) 810-66-87; <https://orcid.org/0000-0002-9688-3420>

Liubov Kobak, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: k_liubov@ukr.net; phone: +380 (98) 062-98-49; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>

Roksoliana Ivasivka, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: rivasivka91@gmail.com; phone: +380 (68) 143-77-32; <https://orcid.org/0009-0005-1051-2581>

Zoriana Leontieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: leontieva_s@ukr.net; phone: +380 (96) 941-69-79; <https://orcid.org/0000-0003-4041-9749>

Olha Matushchak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: omatushchak@ukr.net; phone: +380 (67) 679-18-11; <https://orcid.org/0000-0003-4142-6692>

Andrii Bazylevych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: abazylevych@ukr.net; phone: +380 (67) 447-32-21; <https://orcid.org/0000-0001-5053-2548>

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 honorarium declared. Funding organizations played no role in the writing of the article or in the decision to submit the report for publication. The study is part of the research work of the Department of Propedeutics of Internal Medicine of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Lviv: "Peculiarities of the Clinical Course of Chronic Pathology Taking into Account Comorbidity". UDC 616.1+616.3)—056.52—039.51. Code IN.25.01.0002.016.

Authors' contribution. N.V. Chmyr — concept and design, data collection, literature review, data analysis and interpretation, text writing, editing; R.Ya. Dutka — concept and design, data analysis and interpretation; Kh.Ya. Abrahamovych — concept and design; A.Ya. Bazylevych — design, analysis and interpretation of data; I.S. Dronyk — data collection, data interpretation, literature review; N.V. Drobinska, L.O. Kobak — concept and design, editing, literature review; Z.R. Leontieva — data collection, literature analysis; O.Z. Didenko — data collection, concept and design; R.S. Ivasivka — data collection, editing; M.Y. Fedechko, O.M. Matushchak — statistical analysis, data interpretation.

N.V. Chmyr, R.Ya. Dutka, I.S. Dronyk, Kh.Ya. Abrahamovych, O.Z. Didenko, N.V. Drobinska, M.Y. Fedechko, L.O. Kobak, R.S. Ivasivka, Z.R. Leontieva, O.M. Matushchak, A.Ya. Bazylevych
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Comparative characteristics of lipid spectrum in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome depending on its stage and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome (CKMS) is a multifactorial pathological condition, the pathogenesis of which combines mutually reinforcing mechanisms of cardiovascular, renal and metabolic disorders that significantly increases the risk of progression of coronary heart disease (CHD), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD). The aim of the study was to compare blood lipids in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome depending on its stage and the presence of type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** All patients with CKMS underwent a general clinical examination with confirmation of the diagnosis of T2DM and CHD. They were divided into six main clinical groups depending on the presence/absence of CHD and T2DM (taking into account the degree of compensation), as well as a control group. The study was conducted in four stages: analysis of lipid metabolism in patients with CKMS without CHD and T2DM, study of blood lipids in patients with CKMS in the presence of CHD, assessment of lipid profile in patients with CKMS and T2DM, analysis of changes in lipid metabolism in CKMS in the presence of CHD and T2DM. **Results.** In patients with CKMS without CHD and T2DM, there was a significant increase in triglycerides (TG), very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol, indicating an early activation of atherogenesis. In the combination of CKMS with CHD, changes in lipid metabolism are more pronounced — total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol increases, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol decreases.

In patients with CKMS with T2DM, regardless of the level of compensation, there was an increase in TG, total and VLDL cholesterol compared to the control group, with the highest values of these parameters noted in T2DM decompensation combined with CHD. In the presence of CKMS, nonspecific atherogenic changes in the lipid levels occur, which progress with the addition of CHD and/or T2DM that creates a high proatherosclerotic threat. **Conclusions.** In patients with CKMS without CHD and T2DM, lipid disorders are detected in the form of a significant increase in TG, VLDL cholesterol and atherogenic index, which indicates the activation of atherogenesis. In patients with CKMS and CHD, the progression of insulin resistance is accompanied by more pronounced disorders of lipid metabolism — a significant increase in TG and VLDL cholesterol, as well as an increase in total cholesterol by 12.7 % ($p = 0.001$), LDL cholesterol by 20.37 % ($p = 0.002$) and a decrease in HDL cholesterol by 28.8 % ($p = 0.0009$). The presence of T2DM in patients with CKMS, regardless of the degree of its compensation, is associated with a probable increase in TG, total and VLDL cholesterol, and atherogenic index. Patients with CKMS are characterized by the dependence of the degree of atherogenic changes in lipoproteins on the presence and severity of CHD, as well as on the state of T2DM compensation.

Keywords: cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; lipid metabolism

Пилипчук В.І.¹, Генюк І.І.¹, Шевчук І.М.¹, Гаврилюк В.М.², Кузенко Р.Т.¹
¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

² Обласна клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

Вплив цукрового діабету на перебіг та результати лікування рідинних скупчень у пацієнтів з гострим панкреатитом

Резюме. Актуальність. Гострий панкреатит (ГП) часто ускладнюється формуванням рідинних скупчень (РС), що потребують індивідуалізованого підходу до лікування. За останні роки доведено значення мініінвазивних методів (перкутаних, ендоскопічних, лапароскопічних, комбінованих) у поетапному лікуванні ГП. Важливим клінічним аспектом є цукровий діабет (ЦД), який впливає на перебіг захворювання та ефективність лікування. **Мета:** дослідити вплив порушень вуглеводного обміну на перебіг, ускладнення та результати лікування пацієнтів із ГП. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 354 учасники із ГП, із яких у 154 (43,5 %) захворювання ускладнилося формуванням РС. У 51 (14,4 %) особи відзначався ЦД, з них у 18 (11,7 %) — вперше діагностований. Діагностика включала клінічні, лабораторні та інструментальні методи з обов'язковим визначенням глікованого гемоглобіну (HbA1c), глікемії натще та проведенням глюкозотолерантного тесту. Тактика відповідала концепції: первинне консервативне лікування при невеликих та безсимптомних скупченнях, у випадку неефективності — мініінвазивні методи, у складних випадках — комбіновані підходи або відкрите дренування з лапаротомного доступу. **Результати.** Перкутанне дренування РС виконане у 25 (27,7 %) осіб, у 38 (42,2 %) застосоване лапароскопічне дренування. Ендоскопічне трансмуральне дренування проведено 10 (11,1 %) хворим. Дренування заочеревинного простору через люмботомію було застосоване у 17 (18,8 %) пацієнтів, відкрите дренування з лапаротомного доступу виконано у 15 (14,3 %) осіб. У 58 (64,5 %) осіб було застосовано одне з мініінвазивних втручань як остаточний метод лікування, тоді як у 32 (35,5 %) застосовано поетапні втручання. Летальність у хворих на ГП становила 11,6 % (41 пацієнт). Інфікований панкреонекроз частіше спостерігався у пацієнтів із супутнім ЦД — у 28 із 51 (54,9 %), тоді як у групі без ЦД — лише у 97 із 303 (32 %; $p < 0,05$). **Висновки.** Мініінвазивні методи лікування РС при ГП є ефективними у 64,5 % та дозволяють у частини пацієнтів уникнути відкритих втручань. Цукровий діабет асоціюється з тяжчим перебігом захворювання, статистично вірогідним підвищенням частоти ускладнень та подовженням термінів госпіталізації, що зумовлює необхідність систематичного скринінгу та контролю вуглеводного обміну у даній категорії пацієнтів. **Ключові слова:** гострий панкреатит; цукровий діабет; рідинні скупчення; мініінвазивні методи

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) залишається однією з найпоширеніших ургентних патологій шлунково-кишкового тракту у світі, причому за останні десятиліття відзначається тенденція до зростання його поширеності [1]. Попри вдосконалення інтенсивної терапії тяжкого ГП, у 15–20 % хворих розвиваються місцеві ускладнення, серед яких провідне місце посідають рідинні скупчення (РС), що суттєво підвищують рівень захворюваності та летальності [2].

Відповідно до переглянутої Атлантської класифікації (2012), РС поділяють на гострі перипанкреатичні рідинні скупчення (APFC) та гострі некротичні скупчення (ANC) у перші чотири тижні від початку захворювання, тоді як псевдокісти підшлункової залози та відмежований панкреонекроз (WON) зазвичай формуються після чотирьох тижнів [3]. Ці утворення різняться за патогенезом, клінічним перебігом та терапевтичними підходами. Хоча частина з них може спонтанно регресувати, значна кількість потребує втручання через інфікування,

персистуючий больовий синдром, розвиток синдрому шлунково-кишкової непрохідності або біліарної компресії [4, 5].

Відкрите хірургічне дренування супроводжується високими показниками ускладнень та летальності. Упродовж останніх десятиліть відбувся значний прогрес у напрямку мініінвазивних технологій: перкутанне дренування, ендоскопічне трансмуральне дренування, лапароскопічні методи та поетапні (step-up) стратегії довели свою ефективність у зниженні травматичності та поліпшенні результатів лікування [6]. Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій мініінвазивні підходи повинні застосовуватися як метод першої лінії, водночас відкрите хірургічне втручання зберігає важливу роль у терапевтичному алгоритмі й показане пацієнтам, у яких мініінвазивні методики не дозволяють досягти належного результату [7].

Окрім місцевих ускладнень, у частини пацієнтів спостерігаються порушення вуглеводного обміну. Важливим метаболічним чинником у розвитку ГП є гіпертригліцеридемія, яка часто поєднується з ЦД. У дослідженні I.M. Shevchuk та співавт. (2025) продемонстровано, що гіпертригліцеридемія може бути як безпосереднім етіологічним фактором ГП, так і супутнім метаболічним порушенням, що поглиблює тяжкість перебігу захворювання [10].

За даними систематичного огляду і метааналізу, у 23 % осіб після першого епізоду ГП розвивається ЦД, у 15 % з них — впродовж першого року; відносний ризик розвитку ЦД в межах п'яти років зростає приблизно у 2,7 раза [11].

Частота розвитку ЦД суттєво зростає за тяжкого перебігу ГП та за наявності панкреонекрозу: у 39 % хворих при тяжкому ГП, у 14 % — при легкому його перебігу [12, 13].

ЦД, що розвивається у хворих після перенесеного ГП та хірургічних втручань, належить до ЦД 3c типу (панкреатогенний діабет). Він характеризується втраченою як інсуліносекреторною, так і глюкагоносекреторною функцією підшлункової залози, що зумовлює більшу лабільність глікемії та інший спектр ускладнень порівняно з ЦД 2-го типу [14].

Через ризик пізньої маніфестації порушення вуглеводного обміну рекомендується персоналізоване спостереження, зокрема скринінг хворих на ЦД щонайменше протягом двох років після виявлення ГП, особливо у групах високого ризику (тяжкий перебіг, панкреонекроз, етіологія, пов'язана з алкоголем або гіпертригліцеридемією, рецидивні епізоди) [15].

Мета роботи: дослідити вплив порушень вуглеводного обміну на перебіг, ускладнення та результати лікування пацієнтів із ГП.

Матеріали та методи

Проведено одноцентрове дослідження на базі хірургічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» у період з січня 2022 року до серпня 2025 року, до якого включено 354 пацієнти з підтвердженим діагнозом ГП. Середній вік

учасників становив $53,6 \pm 6,1$ року. Чоловіків було 290 (81,9 %), жінок — 64 (18,1 %).

Критерії включення: діагностовані рідинні скупчення (перипанкреатичні рідинні скупчення (ППС)), гострі некротичні скупчення (ГНС), псевдокісти підшлункової залози, відмежовані некрози (WON), наявність симптоматики (біль, диспепсія, ознаки компресії суміжних органів), неефективність консервативної терапії.

Окремо аналізувалася наявність ЦД як фактора, що впливає на перебіг захворювання.

Діагностика включала: клінічний огляд, лабораторні тести (загальний та біохімічний аналіз крові, рівні амілази та ліпази, С-реактивний білок (CRP), прокальцитонін/пресепсин для підтвердження інфікування, визначення глікованого гемоглобіну (HbA1c), глікемії натще та проведення глюкозотолерантного тесту (ГТТ)), візуалізаційні методи (рентгенологічні, ультразвукографічні, комп'ютерно-томографічні), ендоскопічні (езофагогастродуоденоскопія) обстеження відповідно до протоколу лікування.

Ступінь тяжкості ГП визначали за переглянutoю Атлантською класифікацією [3]. Оцінку органної недостатності проводили за модифікованою шкалою Marshall, загального стану — за APACHE II.

Методи лікування включали перкутанне дренування, ендоскопічне трансмуральне дренування, лапароскопічне дренування, люмботомію, відкрите дренування (лапаротомний доступ). Тактика відповідала концепції: первинне консервативне лікування при невеликих (< 6 см) та безсимптомних скупченнях, у разі неефективності — мініінвазивні методи, у складних випадках — комбіновані підходи або відкрите дренування з лапаротомного доступу.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак із нормальним розподілом. Описова статистика включала обчислення середніх арифметичних величин (М), середньоквадратичного відхилення (SD) та 95% довірчого інтервалу (ДІ). Відмінності між середніми величинами вважали статистично значущими при рівні ймовірності не менше 95 % ($p < 0,05$).

Дослідження проведене з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень (1996 р.) згідно з біометричними нормами та з дотриманням принципів конфіденційності й етики. Комісія з біомедичної етики Івано-Франківського національного медичного університету порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Отримана інформована згода учасників.

Результати

Легкий перебіг ГП спостерігався у 200 (56,5 %) осіб, середньотяжкий — у 109 (30,8 %), тяжкий — у 45 (12,7 %). Із 354 (100 %) пацієнтів з ГП у 154 (43,5 %) захворювання ускладнилося формуванням рідинних скупчень.

Учасників було розподілено на дві групи: з наявністю ЦД — 51 (14,4 %), а також без нього — 303 (85,6 %). У 36 (70,6 %) осіб на момент госпіталізації встановлено ЦД 2-го типу, у 15 (29,4 %) — ЦД 1-го типу. Виявлено кореляцію між тяжкістю ГП та ЦД.

При легкому ГП цукровий діабет розвивався у 20 (10,0 %) осіб, при середньотяжкому — у 20 (18,3 %), а при тяжкому — в 11 (24,4 %). Вперше виявлений ЦД протягом першого року після гострого епізоду діагностовано у 18 (11,7 %) хворих.

У пацієнтів з ЦД частіше відзначалися ускладнення ГП (табл. 1).

Підвищення рівня глюкози в крові зафіксовано у 98 (27,6 %) пацієнтів. Аналіз глікемічного статусу показав, що хворі з РС значно частіше мали підвищений рівень глюкози та ЦД, ніж хворі без РС.

Безпосередні результати хірургічного лікування у двох групах відрізнялися (табл. 2).

У пацієнтів з гострим панкреатитом на тлі ЦД середня тривалість перебування у стаціонарі була вірогідно вищою, ніж у хворих без ЦД — $28,4 \pm 6,7$ проти $21,3 \pm 5,9$ доби ($p < 0,01$). У хворих з ЦД та підвищеним рівнем глюкози інфікований панкреонекроз спостерігався у 28 (54,9 %) проти 97 (32 %) у групі без ЦД, що впливало на безпосередні та віддалені результати лікування.

Ускладнення розвинулися у 22 (43,1 %) осіб із ЦД, що майже удвічі перевищувало частоту ускладнень у групі без ЦД (66; 21,7 %).

Загальна летальність серед усіх хворих становила 11,6 % (41 випадок). У групі осіб з ЦД померло 11 (21,5 %) пацієнтів, тоді як у групі без нього — 30 (10 %). Це свідчить про значний ризик несприятливого результату в осіб із порушенням вуглеводного обміну.

У 105 (68,2 %) хворих з РС було проведено оперативне лікування, при цьому мініінвазивні методи застосовано у 90 (85,7 %) з них.

Перкутанне дренування (ПД) під контролем ультразвукового дослідження із використанням дренажів типу Pigtail (10–12 Fr) виконано у 25 (27,7 %) пацієнтів. Основними показаннями були: симптомні РС з проявами жовтяниці чи гастродуоденостазу — у 16 (64 %) пацієнтів, підозра на інфікування (лейкоцитоз, підвищений прокальцитонін, гектична температура протягом ≥ 5 діб) — у 9 (36 %). У 19 (76 %) випадках ПД було остаточним методом лікування, у 6 (24 %) — етапом лікування з подальшими втручаннями (люмботомія, лапаротомія). 2 (8 %) хворих цієї групи померли внаслідок тотального панкреонекрозу.

Ендоскопічне трансмуральне дренування (ЕТД) застосовано у 10 (11,1 %) пацієнтів. Показаннями були парагастральне розташування РС з явищами компресії шлунка та стійким больовим синдромом — у 6 (60 %), відмежовані некрози, недоступні для ПД, — у 4 (40 %). У семи (70 %) пацієнтів ЕТД було остаточним методом лікування, у трьох (30 %) — проміжним із подальшим застосуванням відкритого дренування з лапаротомного доступу. В одного (10 %) хворого процедура ускладнилася активною кровотечею зі стінки шлунка, що потребувало термінового лапаротомного втручання.

Лапароскопічне дренування (ЛД) виконано у 38 (42,2 %) пацієнтів. Показаннями до застосування були ферментативний перитоніт із наявністю > 500 мл рідини в черевній порожнині — у 18 (47,4 %) пацієнтів та РС чи некрози, недоступні для ПД і ЕТД, — у 20 (52,6 %) осіб. У 25 (65,8 %) хворих ЛД стало остаточним методом, у 13 (34,2 %) — проміжним, у подальшому з використанням відкритого дренування з лапаротомного доступу.

Люмботомія виконана у 17 (18,8 %) осіб. У семи (41,2 %) випадках вона була остаточним методом, у 10 (58,8 %) — проміжним, після чого проводили відкрите дренування. В одному випадку люмботомія поєднувалася з ПД та лапаротомією, що завершилося летальним

Таблиця 1. Кореляція між цукровим діабетом та наявністю рідинних скупчень, n (%)

Показник	Із РС, n = 154	Без РС, n = 200	p-value*
Підвищений рівень глюкози	60 (38,9)	38 (19)	$< 0,001$
ЦД, всього	31 (20,1)	20 (10)	$< 0,009$
ЦД 1-го типу	10 (6,5)	5 (2,5)	$< 0,08$
ЦД 2-го типу	21 (13,6)	15 (7,5)	$< 0,07$
Вперше виявлений ЦД після ГП	18 (11,7)	0	$< 0,001$

Примітки: * — p-значення розраховані за χ^2 -тестом (або точним тестом Фішера при $p < 5$); РС — рідинні скупчення.

Таблиця 2. Порівняння перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із цукровим діабетом та без нього

Показник	Пацієнти з ЦД (n = 51)	Пацієнти без ЦД (n = 303)	p-value
Середня тривалість перебування у стаціонарі, діб	$28,4 \pm 6,7$	$21,3 \pm 5,9$	$< 0,01$
Потреба у поетапному втручанні (≥ 2 етапи), n (%)	24 (47,1)	72 (23,8)	$< 0,001$
Інфікований панкреонекроз, n (%)	28 (54,9)	97 (32,0)	$< 0,001$
Системні ускладнення, n (%)	22 (43,1)	66 (21,7)	$< 0,001$
Летальність, n (%)	11 (21,5)	30 (10,0)	$< 0,02$

наслідком через прогресування інфікованого панкреонекрозу та поліорганної недостатності.

Відкрите дренування з лапаротомного доступу як первинний метод оперативного лікування застосовано у 15 (14,3 %) пацієнтів, показаннями до нього були тотальний інфікований панкреонекроз, абдомінальний компартмент-синдром, тяжкі гнійно-септичні ускладнення.

Загалом у 58 (64,5 %) хворих мініінвазивні втручання стали остаточним етапом лікування, тоді як у 32 (35,5 %) через прогресування панкреонекрозу довелося виконати відкриті втручання з лапаротомного доступу.

Обговорення

Отримані нами дані підтверджують негативний вплив ЦД на перебіг ГП, що проявляється більшою кількістю місцевих ускладнень, частішим розвитком інфікування. У проведеному дослідженні ЦД діагностовано у 14,4 % осіб, із них вперше виявлений ЦД після епізоду ГП — у 11,7 %.

Така частота є нижчою порівняно з середніми показниками, наведеними у систематичних оглядах та метааналізах. Наприклад, М. Zhi та співавт. (2019) повідомляють, що після ГП приблизно у 23 % пацієнтів розвивається ЦД протягом періоду спостереження, а серед тяжких випадків частота може сягати 39 % [11]. Метааналіз О. J. Zahariev та співавт. (2024) підтверджує значно вищий ризик розвитку предіабету після середньотяжких та тяжких форм ГП, а також у випадках панкреонекрозу [12]. Тому частка нових випадків ЦД в нашому дослідженні може бути зумовлена відносно коротким періодом спостереження.

У хворих із ЦД частота інфекційних ускладнень була майже вдвічі вищою, ніж у осіб без діабету (54,9 % проти 32 %; $p < 0,001$), що супроводжувалося суттєвим подовженням тривалості госпіталізації ($28,4 \pm 6,7$ проти $21,3 \pm 5,9$ днів). Отримані дані узгоджуються із сучасними дослідженнями, у яких доведено, що ЦД та стійка гіперглікемія виступають незалежними предикторами інфікування некротичних тканин та септичних ускладнень при ГП [13, 14].

У рандомізованому дослідженні PANTER було продемонстровано, що застосування підходу step-up знижує частоту тяжких ускладнень, однак у підгрупах пацієнтів із супутнім ЦД ефективність мініінвазивних стратегій може бути обмеженою через підвищений ризик інфекції та органної дисфункції [15, 16].

Мініінвазивні методи стали остаточним етапом лікування у 58 (64,5 %) випадках. Це узгоджується з результатами досліджень, у яких поетапний підхід продемонстрував значне зниження частоти тяжких ускладнень або смерті порівняно з відкритим дренуванням з лапаротомного доступу [17, 18]. У дослідженні, яке порівнювало поетапну тактику та відкриту некректомію, відносний ризик для кінцевого показника (смерть або тяжкі ускладнення) при використанні step-up був 0,57 (95% ДІ 0,38–0,87; $p = 0,006$) [19]. Також у спостережному дослідженні С. Valentin і співавт. підхід step-up показав клініко-біологічну ефективність близько 80 % серед пацієнтів із інфікованим панкреонекрозом [18].

Таким чином, наявність ЦД слід розглядати як вагомий фактор стратифікації ризику, що визначає не лише прогноз, але й необхідність більш пильного моніторингу та персоналізованого підбору лікувальної тактики у пацієнтів із ГП.

Висновки

Мініінвазивні методи лікування РС при ГП є ефективними у 64,5 % та дозволяють у частини пацієнтів уникнути відкритих втручань. ЦД асоціюється з тяжчим перебігом захворювання, статистично вірогідним підвищенням частоти ускладнень та подовженням госпіталізації, що зумовлює необхідність систематичного скринінгу та контролю вуглеводного обміну у даній категорії пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Дослідження було проведене без зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Пилипчук В.І. — дизайн дослідження, ведення пацієнтів; Генюк І.І. — дизайн дослідження, ведення пацієнтів, збір даних та їх статистичний аналіз, написання рукопису; Шевчук І.М. — рецензування рукопису, затвердження статті; Гаврилюк В.М., Кузенко Р.Т. — ведення пацієнтів, збір даних та їх статистичний аналіз.

Список літератури

1. IAP/APA/EPC/IPC/JPS Working Group. International Association of Pancreatologists Revised Guidelines on Acute Pancreatitis 2025: Supported and Endorsed by the American Pancreatic Association, European Pancreatic Club, Indian Pancreas Club, and Japan Pancreas Society. *Pancreatol.* 2025 Sep;25(6):770–814. doi: 10.1016/j.pan.2025.04.020. Epub 2025 Jul 10. PMID: 40651900.
2. Ali H, Inayat F, Rasheed W, Afzal A, Chaudhry A, Patel P, Rehman AU, et al. Association between acute peripancreatic fluid collections and early readmission in acute pancreatitis: A propensity-matched analysis. *World J Exp Med.* 2024 Jun 20;14(2):92052. doi: 10.5493/wjem.v14.i2.92052. PMID: 38948418; PMCID: PMC11212740.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102–11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216.
4. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1400–15; 1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218. Epub 2013 Jul 30. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2014 Feb;109(2):302. PMID: 23896955.
5. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022 Aug;82(12):1251–1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074322; PMCID: PMC9454414.

6. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2024 Mar 1;119(3):419-437. doi: 10.14309/ajg.0000000000002645. Epub 2023 Nov 7. PMID: 38857482.
7. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018 May;50(5):524-546. doi: 10.1055/a-0588-5365. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29631305.
8. Tang P, Ali K, Khizar H, Ni Y, Cheng Z, Xu B, et al. Endoscopic versus minimally invasive surgical approach for infected necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2023;55(2):2276816. doi: 10.1080/07853890.2023.2276816. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37930932; PMCID: PMC10629416.
9. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Endoscopic transgastric step-up approach vs minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotizing pancreatitis (TENSION): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10115):51-58. doi: 10.1186/1471-230X-13-161.
10. Shevchuk IM, Kuzenko RT, Snizhko SS, Novytskyi OV, Shapoval AL. Features of surgical treatment of hypertriglyceride-induced acute pancreatitis. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2025;92(4). doi: <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2025.4.15>.
11. Zhi M, Zhu X, Lugea A, Waldron RT, Pandolfi SJ, Li L. Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019 May 31;10:637. doi: 10.3389/fphys.2019.00637. PMID: 31231233; PMCID: PMC6558372.
12. Zahariev OJ, Bunduc S, Kovács A, Demeter D, Havelda L, Budai BC, et al. Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jan 9;10:1257222. doi: 10.3389/fmed.2023.1257222. PMID: 38264039; PMCID: PMC10803425.
13. Akbar W, Unnisa M, Tandan M, Murthy HVV, Nabi Z, Basa J, et al. New-onset prediabetes, diabetes after acute pancreatitis: A prospective cohort study with 12-month follow-up. *Indian J Gastroenterol*. 2022 Dec;41(6):558-566. doi: 10.1007/s12664-022-01288-7. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36580265.
14. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):S165-S169. <https://doi.org/10.2337/dc08-s244>.
15. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
16. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Diabetes following acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(4):311-321. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00019-4.
17. Hollemans RA, van Brunschot S, Besselink MG, et al. Superiority of step-up approach versus open necrosectomy in infected necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):1015-1029.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.045.
18. Valentin C, Le Cosquer G, Tuyeras G, Culetto A, Barange K, Hervieu PE, et al. Step-up approach for the treatment of infected necrotizing pancreatitis: real life data from a single-centre experience with long-term follow-up. *BMC Gastroenterol*. 2024 Jun 28;24(1):213. doi: 10.1186/s12876-024-03289-6. PMID: 38943052; PMCID: PMC11214239.
19. Mohapatra N, Sasturkar SV, Falari S, Sandhyav R, Kumar N, Agrawal N, et al. Strategic approach to minimally invasive necrosectomy for necrotizing pancreatitis: technique, complications and predictors of outcome. *ANZ J Surg*. 2021 Mar;91(3):E104-E111. doi: 10.1111/ans.16619. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33522687.

Отримано/Received 01.08.2025

Рецензовано/Revised 15.10.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2025 ■

Information about authors

Volodymyr Pylypchuk, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Surgery and Cardiac Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vpypchuk@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3754-4592>

Ivan Heniuk, MD, PhD student, Department of Surgery and Cardiac Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: heniukivan@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-5858-2027>

Ihor Shevchuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery and Cardiac Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ishevchuk@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0002-8135-1728>

Volodymyr Havryliuk, MD, PhD, Head of the department of endocrinology Municipal Non-profit Enterprise "Regional clinical hospital" of Ivano-Frankivsk regional council, Endocrinology Department, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: gavrylyuk.v1968@gmail.com

Roman Kuzenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery and Cardiac Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: rkuzenko@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1031-8787>

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.

Funding information. The study was conducted without external funding.

Authors' contribution. V.I. Pylypchuk — study design, patient management; I.I. Heniuk — study design, patient management, data collection and statistical analysis, manuscript writing; I.M. Shevchuk — manuscript review, article approval; V.M. Havryliuk, R.T. Kuzenko — patient management, data collection and statistical analysis.

V.I. Pylypchuk¹, I.I. Heniuk¹, I.M. Shevchuk¹, V.M. Havryliuk², R.T. Kuzenko¹

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

² Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Impact of diabetes mellitus on the course and outcomes of fluid collections in patients with acute pancreatitis

Abstract. Background. Acute pancreatitis (AP) is often complicated by the formation of fluid collections, which require individualized treatment strategies. Recently, minimally invasive procedures (percutaneous, endoscopic, laparoscopic, combined) have proven

effective within the step-up approach for necrotizing AP. Diabetes mellitus (DM) represents an important comorbidity affecting AP severity and outcomes. The purpose of the study was to investigate the impact of carbohydrate metabolism disorders on the clinical course,

complications, and treatment outcomes in patients with AP. **Materials and methods.** The study included 354 patients with AP. Fluid collections developed in 154 (43.5 %) of them; 51 (14.4 %) had DM, including 18 (11.7 %) with newly diagnosed DM. Diagnosis included clinical, laboratory, and imaging assessments with mandatory determination of glycated hemoglobin (HbA1c), fasting glucose and oral glucose tolerance testing. Treatment strategies followed the step-up approach: primary conservative treatment for small and asymptomatic collections, in case of failure — minimally invasive methods, in complex cases — combined approaches or open drainage from laparotomic access. **Results.** Percutaneous drainage was performed in 25 (27.7 %), laparoscopic drainage in 38 (42.2 %), and endoscopic transmural drainage in 10 (11.1 %) cases. Retroperitoneal drainage via lumbotomy was used in 17 (18.8 %) patients, open drainage

via laparotomy in 15 (14.3 %). In 58 (64.5 %) patients, one of the minimally invasive procedures was used as the definitive treatment method, while in 32 (35.5 %) — step-up approach. Mortality in patients with AP was 11.6 % (41 patients). Infected pancreatic necrosis was more frequent in patients with concomitant DM — in 28 of 51 (54.9 %), while in the group without diabetes — only in 97 of 303 (32 %; $p < 0.05$). **Conclusions.** Minimally invasive techniques in fluid collections are effective in 64.5 % of cases and allow avoidance of open surgery in some patients. Diabetes mellitus is associated with more severe disease, a statistically significant increase in complication rates, and longer hospital stay, highlighting the need for systematic screening and glycemic control in this cohort.

Keywords: acute pancreatitis; diabetes mellitus; fluid collections; minimally invasive techniques

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1639>

Thikra Majid Muhammed¹, Aliaa Hashim Farag², Zina Lafta Hassan³, Osama A. Mohsein⁴
¹ College of Education for Pure Sciences, University of Anbar, Iraq

² Uruk Private University, Dentistry College, Iraq

³ College of Applied Sciences, University of Samarra, Iraq

⁴ Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Comparative analysis of PSMA, PSA3, and TMPRSS2-ERG as diagnostic and prognostic biomarkers in prostate cancer patients

Abstract. Background. Prostate cancer is one of the most common male malignancies and a significant global health concern. Existing prostate cancer diagnosis methods, like digital rectal exams, biopsy, and imaging, are often limited in terms of invasiveness, cost, and variability of results. Thus, identifying minimally invasive, sensitive biomarkers may aid in improving early diagnosis, prognosis evaluation, and treatment effects monitoring. This study purposed to compare the diagnostic accuracy of PSMA and PSA levels to improve early detection and clinical decision-making. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted at Al Habbobi Teaching Hospital from May 2024 to March 2025, including 150 prostate cancer patients and 50 healthy male controls (aged 40–60 years, body mass index (BMI) 22–30 kg/m²). PSMA expression was assessed using immunohistochemistry, PSA levels via enzyme-linked immunosorbent assay, urinary PCA3 and TMPRSS2-ERG using transcription-mediated amplification. **Results.** Mean age did not differ significantly between patients (53.0 ± 5.2 years) and controls (52.0 ± 4.8 years), $P = 0.08$. Patients had higher BMI ($P = 0.03$), lower education levels ($P = 0.02$), and higher smoking rates ($P = 0.01$). Biomarkers (PSA, PSMA, PCA3, TMPRSS2-ERG) were significantly elevated in cancer patients ($P < 0.001$). Common symptoms included frequent urination (80 %), pelvic pain (67 %), and difficulty urinating (60 %), $P < 0.01$. Hormone therapy lasted longer (14.0 ± 3.5 months) than radiation therapy (8.5 ± 2.2 months), $P < 0.01$. **Conclusions.** PSMA, PSA, PCA3, and TMPRSS2-ERG show strong diagnostic potential for prostate cancer. Elevated BMI and smoking may increase cancer risk via inflammatory and hormonal mechanisms. Hormone therapy demonstrated longer duration, suggesting superior therapeutic efficacy. Longer hormone therapy duration indicates its role in sustained disease control. These findings highlight the importance of early biomarker-based screening and lifestyle modifications in prostate cancer management.

Keywords: prostate cancer; biomarkers; PSMA; PSA; PCA3; TMPRSS2-ERG

Introduction

Prostate cancer ranks fourth worldwide among the most common malignancies in men, especially in developed countries, and the second leading cause of cancer-related death in men. It is identified by the uncontrolled growth of prostate cells that causes metastasis and affects several body systems. Prostate cancer is the second most commonly diagnosed cancer in the world. Existing prostate cancer diagnosis methods, like digital rectal exams (DRE), biopsy, and imaging, are often limited in terms of invasiveness, cost, and variability of results. Thus, identifying minimally invasive, sensitive biomarkers may aid in improving early diagnosis, prognosis evaluation, and treatment effects monitoring [1, 2].

Of the biomarkers being studied, prostate-specific antigen (PSA) has long been the gold standard for prostate cancer screening, with over three decades of clinical use. PSA is a glycoprotein produced by the prostate gland and is commonly used as a biomarker for prostate cancer, benign prostatic hyperplasia (BPH), and other prostate-related conditions. Fair enough, but the PSA test has been very good at picking up potential cases of prostate cancer, it just has low specificity. However, elevated PSA levels can also arise from benign diseases, leading to false-positive results, needless biopsies, and overdiagnosis [3]. Moreover, it has been controversial to use PSA for predicting aggressive behavior of prostate cancer, and incidence of metastasis. This indicates

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

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

For correspondence: Osama A. Mohsein, Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq; e-mail: osamaakram889@gmail.com

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

that the need for new biomarkers that can complement PSA testing, improve diagnostic accuracy, and provide more informative prognoses [4].

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is another highly promising biomarker for the diagnosis of prostate cancer. PSMA is a transmembrane glycoprotein predominantly expressed on the prostate epithelial cell surface, and it is highly overexpressed on prostate cancer cells compared to benign prostate tissues. Involved in functions including folate transport and cell signaling, PSMA can potentially help with the detection of aggressive, metastatic tumors as it is overexpressed [5]. Due to its high specificity for prostate cancer cells, PSMA represents an attractive target for both its imaging and therapeutic use through targeted imaging (radiolabeled molecules that bind PSMA) and radiolabeled therapy. Numerous studies have demonstrated that the expression of PSMA is significantly higher in prostate cancer patients than in healthy subjects, and that upregulated levels are associated with progressive/advanced disease, making PSMA an attractive candidate for a biomarker for therapeutic monitoring and disease status/progression evaluation [6].

TMPRSS2-ERG is the most common gene fusion event in prostate cancer, it results from the fusion between the TMPRSS2 gene, which encodes a type II transmembrane serine protease, and the ERG gene, a member of the ETS family of transcription factors. Some of these fusions is a fusion with the ERG oncogene that causes overexpression of the ERG protein, which is central to the regulation of a number of cellular processes that are key to the pathogenesis of prostate cancer, such as cell growth and survival and invasion. As one of the most common molecular alterations in prostate cancer, the TMPRSS2-ERG fusion represents a major molecular signature of this disease [7, 8]. It is associated with around 40–50 % of prostate cancer cases, providing hope as a potential biomarker for diagnosis and prognosis. TMPRSS2-ERG fusion and aggressive prostate cancer the identification of this fusion gene has become important in clinical practice, where it helps to supplement other available biomarkers for improved clinical diagnosis and management of prostate cancer. Research of the patho-physiology behind TMPRSS2-ERG fusion and its therapeutic implications in prostate cancer remains ongoing [8, 9].

Clinical diagnosis of prostate cancer is an important factor in treatment planning and patient care. Common techniques for diagnosis, like biopsy, are invasive and can have complications or even miss the diagnosis due to sampling error. Although blood-based biomarker studies (e.g., PSA for prostate cancer) aid in the initial screening, they are often regarded as limited; therefore, biomarker strategies for screening prostate cancer, including PSMA, are rapidly gaining attention as complementary diagnostic tools. It will also allow for more precise staging of disease, enhanced risk stratification and tailor-made therapy for each patient, which in the end will lead to improved outcomes for patients [10, 11].

The purpose of this study is to evaluate and compare the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen and prostate-specific antigen levels in patients with prostate cancer, with the ultimate goal of improving early detection and supporting informed clinical decision-making.

Materials and methods

This comparative cross-sectional study aimed to evaluate the diagnostic potential of PSMA, PSA, Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3), and TMPRSS2-ERG in prostate cancer patients.

Conducted at the Cancer Center of Al Habbobi Teaching Hospital between May 1, 2024, and March 1, 2025, the study included 150 patients with histopathologically confirmed prostate cancer and 50 age-matched healthy male controls aged 40 to 60 years, with a body mass index (BMI) ranging from 22 to 30 kg/m².

Inclusion criteria consisted of newly diagnosed, untreated prostate cancer patients, while individuals with prior prostate surgery, ongoing cancer therapy, or other malignancies were excluded. Prostate tissue samples were collected through transrectal ultrasound-guided biopsy or surgical resection, then fixed in formalin and embedded in paraffin for immunohistochemical (IHC) analysis of PSMA expression using a semi-quantitative scoring system based on staining intensity and extent.

Venous blood samples were obtained from all participants to measure serum PSA levels using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), with absorbance values recorded by a microplate reader and concentrations calculated against a standard curve. Additionally, first-catch urine samples were collected immediately after digital rectal examination (DRE) to enhance prostate cell shedding for PCA3 and TMPRSS2-ERG RNA detection, which was performed using Transcription-Mediated Amplification (TMA) technology. PCA3 scores were calculated as the ratio of PCA3 RNA to PSA RNA, with values above 35 indicating a higher likelihood of malignancy. TMPRSS2-ERG presence was assessed via signal amplification and its expression was analyzed in relation to tumor aggressiveness.

Statistical analysis was conducted to characterize and interpret both continuous and categorical data. Data were summarized as frequencies and percentages. For normally distributed variables, independent and dependent two-tailed t-tests were applied. For non-normally distributed variables, Chi-square, Wilcoxon, and Mann-Whitney U tests were used. A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical approval. The study was approved by the Human Ethics Commission of Al Habbobi Teaching Hospital under approval number 293 on May 1, 2024. All participants received clear instructions about the study and were requested to sign a consent form. They were also informed that their personal information would remain confidential and not be disclosed to anyone.

Results

Sociodemographic characteristics of cancer patients and healthy controls

The study results showed no statistically significant difference in the mean age between prostate cancer patients (53.0 ± 5.2 years) and healthy controls (52.0 ± 4.8 years) (P = 0.08). However, the study revealed statistically significant differences in some demographic and behavioral characteristics (Table 1, Fig. 1). The educational level of patients was lower compared to the control group, with 23 % of patients having higher education compared to 40 %

Table 1. Distribution by age groups and mean age comparison

Parameter	Cancer patients (n = 150)	Healthy controls (n = 50)	P-value
Age (years), mean ± SD	53.0 ± 5.2	52.0 ± 4.8	0.08 (NS)
Age group (years), n			
40–50	60	20	–
51–60	90	30	–
Educational level, n (%)			
Primary	45 (30)	10 (20)	0.05
Secondary	70 (47)	20 (40)	0.07
Higher education	35 (23)	20 (40)	0.02
Smoking status, n (%)			
Smoker	85 (57)	18 (36)	0.01
Non-smoker	65 (43)	32 (64)	0.01
BMI (kg/m²)	27.5 ± 3.2	25.0 ± 2.8	0.03

Notes: the chi-square test and independent samples t-test were used to assess differences between cancer patients and healthy controls. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

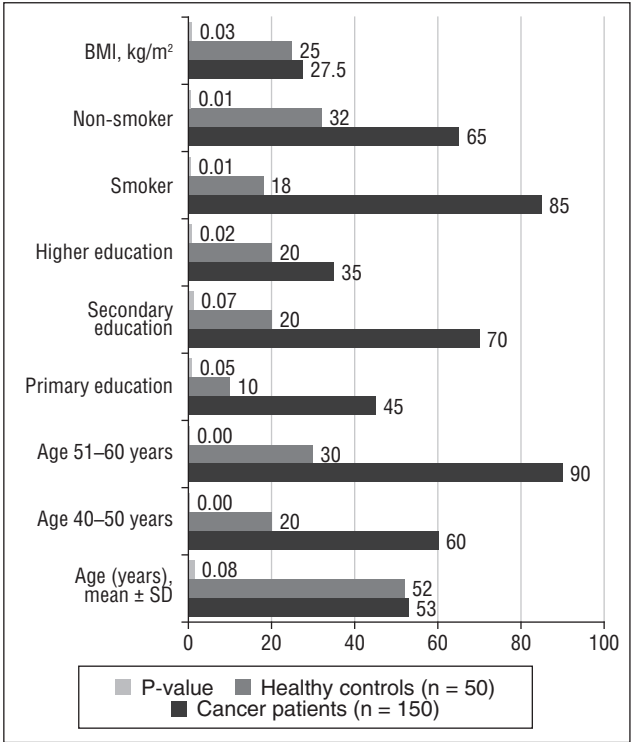


Figure 1. Sociodemographic characteristics of study population

Table 2. PSA level (ng/mL) and statistical analysis, mean ± SD

Group	Mean PSA	P-value
Cancer patients	12.5 ± 4.2	< 0.01
Healthy controls	1.8 ± 0.7	

Notes: an independent samples t-test was used to compare mean PSA levels between groups. A P-value < 0.01 indicates a statistically significant difference.

of the control group ($P = 0.02$). Smoking prevalence was higher among patients (57 %) than among healthy controls (36 %), with a clear statistical significance ($P = 0.01$). In addition, the mean body mass index (BMI) was higher in patients ($27.5 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$) than in healthy controls ($25.0 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$), with a statistically significant difference ($P = 0.03$), which may indicate that obesity is associated with an increased risk of prostate cancer.

Comparison of PSA levels between cancer patients and healthy controls

Table 2 results showed a comparison between PSA levels in cancer patients and healthy individuals. The mean PSA level in the patient group was $12.5 \pm 4.2 \text{ ng/mL}$, while in the healthy group it was $1.8 \pm 0.7 \text{ ng/mL}$, with a statistically significant difference ($P < 0.01$), indicating that PSA levels were significantly higher in cancer patients than in healthy individuals.

Comparison of novel biomarkers between cancer patients and healthy controls

The comparison of new biomarkers with cancer patients and healthy individuals is given in Table 3. In patients (4.2 ± 1.1 , $P < 0.001$), a significantly higher level of PSMA was detected when compared to healthy individuals (1.0 ± 0.3). Patients had PCA3 levels of 10.8 ± 2.5 as opposed to 2.5 ± 1.0 in healthy people ($P < 0.001$). For TMPRSS2-ERG, the patients' levels were 6.0 ± 1.8 vs 1.2 ± 0.4 in healthy individuals ($P < 0.001$) (Table 3).

Prevalence of common symptoms in prostate cancer patients

Table 4 results indicated the results of common symptoms that occur to cancer patients. Eight patients (8 %) ex-

Table 3. PSMA, PCA3, and TMPRSS2-ERG levels, mean ± SD

Biomarker	Cancer patients	Healthy controls	P-value
PSMA	4.2 ± 1.1	1.0 ± 0.3	< 0.001
PCA3	10.8 ± 2.5	2.5 ± 1.0	< 0.001
TMPRSS2-ERG	6.0 ± 1.8	1.2 ± 0.4	< 0.001

Notes: an independent samples t-test was used to compare biomarker levels between cancer patients and healthy controls. All biomarkers showed statistically significant higher levels in cancer patients ($P < 0.001$).

Table 4. Number and percentage of patients experiencing urinary frequency, pelvic pain, and difficulty urinating

Symptom	Number of patients with symptoms	Percentage	P-value
Urinary frequency	120	80	< 0.01
Pain in pelvis	100	67	< 0.01
Difficulty urinating	90	60	< 0.01

Notes: the chi-square test was used to analyze the frequency of symptoms among patients. All symptoms showed statistically significant occurrence ($P < 0.01$).

perienced this side effect in the non-depactive group, and 232 patients (14.4 %) experienced it in the depactive group, with a P-value of < 0.01, which is statistically significant. Only 67 % of patients experienced pelvic pain (100 patients) (P < 0.01). The rate of patients with difficulty urinating was also 60 % (90 patients) with significance (P < 0.01).

Treatment duration comparison in prostate cancer therapies

Across the study population, the average duration of treatment was longer for hormone therapy (14.0 ± 3.5 months) than for the radiation therapy (8.5 ± 2.2 months) as depicted in Table 5. The differences between the groups were statistically significant as well, with P-values of < 0.01 for hormone therapy and < 0.02 for radiation therapy, respectively, confirming that one of the treatment changes about the other type (Table 5).

Treatment durations in cancer patients

Hormonal therapy and radiotherapy were given to patients, and Table 6 showed the time both modalities were prescribed. Hormonal therapy was 14.0 ± 3.5 months (P < 0.01) and radiotherapy was 8.5 ± 2.2 months (P = 0.02). These results show that hormone therapy is slower than radiotherapy (Table 6).

Discussion

Results show a higher mean age of patients with prostate cancer (53.0 ± 5.2 years) compared to age-matched healthy controls (52.0 ± 4.8 years), not statistically significant (P = 0.08). This is consistent with studies like J.Y.C. Teoh et al. that showed no significant age differences of prostate cancer patients compared to controls [12]. However, other studies like A. Bleyer et al. reported a higher mean age in cancer patients, attributing it to delayed diagnosis in older populations. Regarding educational level, a significantly lower proportion of prostate cancer patients had higher education (P = 0.02) compared to controls [13]. This supports findings by H. van Poppel et al. who reported an inverse relationship between education and cancer risk due to better awareness and early screening [14]. However, C.N. Pernar et al. found no significant association, suggesting that genetic and lifestyle factors play a more dominant role [15].

A significantly higher percentage of cancer patients were smokers (57 %) compared to controls (36 %) (P = 0.01), supporting evidence from B. Foerster et al., which linked smoking to an increased risk of aggressive prostate cancer due to tobacco-related oxidative stress and inflammation [16]. Contrarily, S.H.J. Jochems et al. found no strong association, attributing discrepancies to differences in smoking intensity and duration across study populations [17]. The BMI of cancer patients (27.5 ± 3.2 kg/m²) was significantly higher than that of controls (25.0 ± 2.8 kg/m²) (P = 0.03), reinforcing studies like B.A. Adesunloye et al. that demonstrated a link between obesity and increased prostate cancer risk through hormonal imbalances and chronic inflammation [18]. However, J. Schiffmann et al. suggested that BMI alone is not a definitive risk factor and that metabolic syndrome components should be considered for a clearer association [19].

Table 5. Mean treatment durations and statistical significance of hormone and radiation therapy, months (mean ± SD)

Treatment type	Mean duration of treatment	P-value
Hormone therapy	14.0 ± 3.5	< 0.01
Radiation therapy	8.5 ± 2.2	0.02

Notes: an independent t-test was used to compare treatment durations. Both hormone therapy and radiation therapy durations showed statistically significant differences (P < 0.05).

Table 6. Comparative analysis of hormone and radiation therapy

Biomarker	Associated symptom	Level, mean ± SD	P-value
PSMA	Pain in pelvis	4.2 ± 1.1	< 0.01
PCA3	Urinary frequency	10.8 ± 2.5	< 0.01
TMPRSS2-ERG	Difficulty urinating	6.0 ± 1.8	< 0.01

Notes: an independent t-test was performed to assess the association between biomarker levels and symptoms. All biomarkers (PSMA, PCA3, TMPRSS2-ERG) showed significant correlations with their respective symptoms (P < 0.01).

Overall, the findings suggest that smoking, lower education levels, and higher BMI may contribute to prostate cancer risk. Differences in study outcomes could be due to variations in sample size, genetic predisposition, lifestyle factors, and regional differences in healthcare accessibility [19]. As observed in Table 2, there is a noticeable difference in the mean PSA levels between prostate cancer patients (12.5 ± 4.2 ng/mL) and healthy controls (1.8 ± 0.7 ng/mL) that was statistically significant (P-value of 10 ng/mL were highly predictive of prostate cancer in men qualifying for biopsy, confirming that PSA testing is still a valid screening method when properly utilized).

Additionally, D. Ilic et al. highlighted the promise of combining PSA with other biomarkers, such as PSMA, to enhance diagnostic accuracy and minimize false positive results [20]. So, although the higher PSA levels in cancer patients in this study are consistent with previous findings, the major challenge related to PSA is that PSA is not able to provide a clear distinction between cancer and other forms of prostate-conditions, which is why there is a need for more specific biomarkers and other strategies to combine testing [21, 22].

The levels of three specific biomarkers PSMA, PCA3, and TMPRSS2-ERG show statistically significant differences between prostate cancer patients compared with healthy controls as shown in Table 3, all having P-value < 0.001. In cancer patients, the mean value of PSMA (4.2 ± 1.1), PCA3 (10.8 ± 2.5), and TMPRSS2-ERG (6.0 ± 1.8) were significantly higher than the corresponding values (respectively 1.0 ± 0.3; 2.5 ± 1.0; 1.2 ± 0.4) in healthy controls, indicating that these biomarkers can effectively differentiate cancer patients from healthy subjects. Moreover, these results

agree with other studies describing the diagnostic power of PSMA, PCA3, and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis [23].

For instance, M.C. Hupe et al. found significantly higher levels of PSMA in patients with prostate cancer supporting its potential diagnostic value as a biomarker for prostate cancer [24]. Similarly, F. Chen et al. found that PCA3 (prostate cancer gene 3), a non-coding RNA molecule, was overexpressed more than 100-fold in prostate cancer cells and confirmed its specificity as a prostate marker that is not affected by the presence of benign conditions, unlike PSA [25, 26].

The results of this study are consistent with E. Zhou et al. who reported that TMPRSS2-ERG gene fusion expression is a particularly good predictor of prostate cancer, especially if aggressive [27, 28]. Nevertheless, despite supporting the concept of PSMA, PCA3 and TMPRSS2-ERG as potential diagnostic biomarkers, the results of this study and others Z. Xu et al. noted that there could still be limitations, including fluctuations in biomarker levels due to cancer stage and grade in some patients [29]. Additionally, M. Matuszczak et al. stressed that these biomarkers, however, are not enough for a definitive diagnosis themselves and should be used in conjunction with conventional methods, such as PSA testing and imaging, to provide a more comprehensive picture for better diagnostic accuracy [30].

In general, the major variations in biomarker levels that were seen in this study support the increasing evidence that PSMA, PCA3, and TMPRSS2-ERG could offer diagnostic value for prostate cancer, though the clinical rollout of these tests will need to account for cancer stage, patient characteristics, and risk of false positives or negatives [31]. The key symptoms that prostate cancer patients experienced were shown in Table 4, including the prevalence and statistical result. Urinary frequency was the most common symptom, affecting 80 % of the patients, followed by pelvic pain (67 %), and difficulty urinating (60 %). These findings are in line with the literature that identifies urinary symptoms as common and notable predictors of prostate cancer.

Similar findings were reported by S. Hong et al. who stated that urinary frequency and extreme funneling are often seen in patients with prostate cancer as a result of tumor growth obstructing the urinary tract [32]. The high prevalence of pelvic pain found in this study agrees with Y. Liu et al., highlighting pelvic discomfort as a potential complication in advanced prostate cancer, usually resulting from tumor invasion of adjacent tissues [33].

Moreover, A.F.G. Cicero et al. also reported similar symptoms in their study and highlighted the importance of these as early warning signs that clinicians may take into account when predicting prostate cancer [34]. But these same symptoms can occur in other diseases, including its benign counterpart benign prostatic hyperplasia (BPH), but this can result in a diagnostic overlap. B. Mallin et al. warned that these symptoms can indicate prostate cancer, but they are not the only diagnostic tool and further testing for prostate cancer is typically done through PSA screening or imaging [35].

For prostate cancer patients, the mean duration of treatment (hormone therapy, radiation) is described in Table 5. Hormone therapy time was 14.0 ± 3.5 months and time on

radiation therapy was 8.5 ± 2.2 months. Both differences were statistically significant with P-values of < 0.01 and 0.02 , respectively. These findings align with the existing clinical guidelines, which state that hormone therapy is a long-term treatment approach for prostate cancer in most patients, particularly those with advanced disease or metastatic disease.

K. Desai et al. noted androgen deprivation therapy (ADT), which is the most common type of hormone therapy, is commonly prescribed for extended durations to control disease progression [36]. The length of hormone therapy in this study mirrors its purpose of controlling the growth of prostate cancer through testosterone suppression, which helps keep the tumor alive [36, 37]. On the other hand, the reduced number of days of radiation therapy follows from previous studies [38].

External beam therapy is typically administered over a few weeks to months, depending on the cancer stage and treatment protocol. Both treatment durations were statistically significant in this study, strongly supporting that these are critical component therapies for prostate cancer. Indeed, a patient may undergo treatment for longer or shorter depending on how their disease is responding, what stages it may be at in their care, and how they react to possible side effects. These data highlight the critical need for individualized treatment approaches based on the patients' clinical circumstances, supporting previous recommendations [38, 39]. Baseline biomarker status (PSMA, PCA3, and TMPRSS2-ERG) significantly associated with key symptoms (pain in the pelvis, urinary frequency, difficulty urinating) in prostate cancer patients (Table 6).

Cancer patients had significantly higher mean levels of PSMA (4.2 ± 1.1), PCA3 (10.8 ± 2.5), and TMPRSS2-ERG (6.0 ± 1.8) than healthy controls (all $P < 0.01$). Such results are consistent with studies like [40] who associated PSMA with pelvic pain.

These findings are confirmation of their potential we could use going forward for diagnosis, and also for monitoring and symptoms. This study also provides a more complete picture of where the disease is heading and how the body responds to treatment [40].

Conclusions

The study concludes that PSMA, PSA, PCA3, and TMPRSS2-ERG are effective biomarkers for prostate cancer diagnosis, as their levels were significantly higher in patients. Elevated BMI and smoking prevalence suggest potential risk factors, possibly due to chronic inflammation and hormonal imbalances. Frequent urination, pelvic pain, and difficulty urinating were common symptoms, reflecting tumor pressure on the urinary tract. Longer hormone therapy duration indicates its role in sustained disease control. These findings highlight the importance of early biomarker-based screening and lifestyle modifications in prostate cancer management.

Acknowledgements. The authors would like to thank the environmental health units workers in Teaching Hospital of southern governorates. The authors most grateful to the laboratory staff of the Department to protect and improve the environmental in Thi-Qar Governorate.

References

- Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021 Dec;4(6):877-892. doi: 10.1016/j.euo.2021.09.006.
- Bilal M, Javaid A, Amjad F, Youssif TA, Afzal S. An overview of prostate cancer (PCa) diagnosis: Potential role of miRNAs. *Transl Oncol*. 2022 Dec;26:101542. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101542.
- Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, Creavin S, Walter FM, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022 Feb 7;20(1):54. doi: 10.1186/s12916-021-02230-y.
- Ferraro S, Bussetti M, Bassani N, Rossi RS, Incarbone GP, et al. Definition of Outcome-Based Prostate-Specific Antigen (PSA) Thresholds for Advanced Prostate Cancer Risk Prediction. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 6;13(14):3381. doi: 10.3390/cancers13143381.
- Jiang Z, Kadeerhan G, Zhang J, Guo W, Guo H, Wang D. Advances in prostate-specific membrane antigen-targeted therapeutics: from radionuclides to near-infrared fluorescence technology. *Front Immunol*. 2025 Jan 10;15:1533532. doi: 10.3389/fimmu.2024.1533532.
- Corpetti M, Müller C, Beltran H, de Bono J, Theurillat JP. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Therapies for Prostate Cancer: Towards Improving Therapeutic Outcomes. *Eur Urol*. 2024 Mar;85(3):193-204. doi: 10.1016/j.eururo.2023.11.018.
- McGrath CB, Shreves AH, Shanahan MR, Guard HE, Nhliziyo MV, et al. Etiology of prostate cancer with the TMPRSS2:ERG fusion: A systematic review of risk factors. *Int J Cancer*. 2025 May 15;156(10):1898-1908. doi: 10.1002/ijc.35279.
- Kobelyatskaya AA, Pudova EA, Snezhkina AV, Fedorova MS, Pavlov VS, et al. Impact TMPRSS2-ERG Molecular Subtype on Prostate Cancer Recurrence. *Life (Basel)*. 2021 Jun 21;11(6):588. doi: 10.3390/life11060588.
- Fang L, Li D, Yin J, et al. TMPRSS2-ERG promotes the initiation of prostate cancer by suppressing oncogene-induced senescence. *Cancer Gene Ther*. 2022;29:1463-1476. doi: 10.1038/s41417-022-00454-5.
- Dejous C, Krishnan UM. Sensors for diagnosis of prostate cancer: Looking beyond the prostate specific antigen. *Biosens Bioelectron*. 2021;173:112790. doi: 10.1016/j.bios.2020.112790.
- Sánchez-Salcedo R, et al. Electrochemical sensors using oligonucleotides as recognition ligands for liquid biopsy in prostate cancer. *Biosens Bioelectron X*. 2022;12:100227. doi: 10.1016/j.biosx.2022.100227.
- Teoh JYC, Hirai HW, Ho JMW, Chan FCH, Tsoi KKF, Ng CF. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. *PLoS One*. 2019 Oct 24;14(10):e0221775. doi: 10.1371/journal.pone.0221775.
- Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer*. 2020;126(1):46-57. doi: 10.1002/ncr.32498.
- Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol*. 2021 Dec;80(6):703-711. doi: 10.1016/j.eururo.2021.07.024.
- Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Dec 3;8(12):a030361. doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
- Foerster B, Pozo C, Abufaraj M, Mari A, Kimura S, et al. Association of Smoking Status with Recurrence, Metastasis, and Mortality Among Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy or Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Jul 1;4(7):953-961. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1071.
- Jochems SHJ, Fritz J, Häggström C, Järnholm B, Stattin P, Stocks T. Smoking and Risk of Prostate Cancer and Prostate Cancer Death: A Pooled Study. *Eur Urol*. 2023 May;83(5):422-431. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.033.
- Adesunloye BA. Mechanistic insights into the link between obesity and prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3935. doi: 10.3390/ijms22083935.
- Schiffmann J, Karakiewicz PI, Rink M, Manka L, Salomon G, et al. Obesity paradox in prostate cancer: increased body mass index was associated with decreased risk of metastases after surgery in 13,667 patients. *World J Urol*. 2018 Jul;36(7):1067-1072. doi: 10.1007/s00345-018-2240-8.
- Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
- Nativ O, Malshy K, Kastin A, Kravtsov A, Sabo E, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020 Dec;80(16):1444-1449. doi: 10.1002/pros.24078.
- Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3581. doi: 10.1136/bmj.k3581.
- Wang F, Li Z, Feng X, Yang D, Lin M. Advances in PSMA-targeted therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022 Mar;25(1):11-26. doi: 10.1038/s41391-021-00394-5.
- Hupei MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol*. 2018 Dec 20;8:623. doi: 10.3389/fonc.2018.00623.
- Chen F, Jiang J, Peng Y, Wang L, Lan J, et al. A machine learning model incorporating ¹⁸F-prostate-specific membrane antigen-1007 positron emission tomography/computed tomography and multiparametric magnetic resonance imaging for predicting prostate-specific antigen persistence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *Quant Imaging Med Surg*. 2025 Jan 2;15(1):30-41. doi: 10.21037/qims-24-1149.
- Kim SJ, Lee SW, Ha HK. Diagnostic performance of radiolabeled PSMA PET/CT for primary lymph node staging in newly diagnosed intermediate to high-risk prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2019;102(1):27-36. doi: 10.21037/qims-24-1149.
- Zhou E, Zhang B, Zhu K, Schaafsma E, Kumar RD, Cheng C. A TMPRSS2-ERG gene signature predicts prognosis of patients with prostate adenocarcinoma. *Clin Transl Med*. 2020 Dec;10(8):e216. doi: 10.1002/ctm2.216.
- Song C, Chen H. Predictive significance of TMPRSS2-ERG fusion in prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2018;18:12. doi: 10.1186/s12935-018-0672-2.
- Xu Z, Wang Y, Xiao ZG, Zou C, Zhang X, et al. Nuclear receptor ERRA and transcription factor ERG form a reciprocal loop in the regulation of TMPRSS2:ERG fusion gene in prostate cancer. *Oncogene*. 2018 Nov;37(48):6259-6274. doi: 10.1038/s41388-018-0409-7.

30. Matuszczak M, Schalken JA, Salagierski M. Prostate cancer liquid biopsy biomarkers' clinical utility in diagnosis and prognosis. *Cancers*. 2021;13(13):3373. doi: 10.3390/cancers13133373.

31. Lorenzin F, Demichelis F. Past, current, and future strategies to target ERG fusion-positive prostate cancer. *Cancers*. 2022;14(5):1118. doi: 10.3390/cancers14051118.

32. Hong SS, Bae SH, Hwang J, Lee EJ. Transperineal versus transrectal prostate fiducial insertion in radiation treatment of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasonography*. 2024 Jul;43(4):229-237. doi: 10.14366/usg.23229.

33. Liu Y, Mikrani R, Xie D, Wazir J, Shrestha S, et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Apr;34(2):160-172. doi: 10.1111/fcp.12517.

34. Cicero AFG, Allkanjari O, Busetto GM, Cai T, Larganà G, et al. Nutraceuical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2019 Oct 2;91(3). doi: 10.4081/aiua.2019.3.139.

35. Mallin B, Røder MA, Lindh M, Frevert S, Brasso K, Lönn L. Palliative Prostate Artery Embolization for Prostate Cancer: A Case Series. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Oct;42(10):1405-1412. doi: 10.1007/s00270-019-02227-4.

36. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal therapy for prostate cancer. *Endocr Rev*. 2021;42(3):354-373. doi: 10.1210/edrv/bnab002.

37. Tucci M, Leone G, Buttiglieri C, Zichi C, Di Stefano RF, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidence. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Apr;70(2):144-151. doi: 10.23736/S0393-2249.17.03066-1.

38. De Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P, Muracciole X, Pène F, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Dec 1;102(5):1420-1429. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.2006.

39. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-risk Prostat Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Jun 14;4(6):e180039. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0039.

40. Guldvik IJ. LRG1 as a non-invasive biomarker for improved precision in prostate cancer assessment. 2022. doi: 10.1016/j.euros.2022.09.002.

Received 05.08.2025

Revised 10.10.2025

Accepted 14.10.2025 ■

Information about authors

Thikra Majid Muhammed, Biology Department, College of Education for Pure Sciences, University of Anbar, Iraq; e-mail: thikra.m.m@uoanbar.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0006-1332-8605>
Aliaa Hashim Farag, Department of Basic Sciences, Dentistry College, Uruk Private University, Iraq; e-mail: aliaa.almosawi@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-8732-2690>
Zina Lafta Hassan, PhD, Department of Pathological Analysis, College of Applied Sciences, University of Samarra, Iraq; e-mail: zenaph933@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4953-6194>
Osama A. Mohsein, Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq; e-mail: osamaakram889@gmail.com; <https://orcid.org/0009000456282328>

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.

Authors' contribution. Thikra Majid Muhammed — study design, data collection, drafting of the manuscript; Aliaa Hashim Farag — data analysis and interpretation; Zina Lafta Hassan — laboratory work and critical revision of the manuscript; Osama A. Mohsein — supervision of the research process, final approval of the manuscript.

Thikra Majid Muhammed¹, Aliaa Hashim Farag², Zina Lafta Hassan³, Osama A. Mohsein⁴

¹ College of Education for Pure Sciences, University of Anbar, Iraq

² Uruk Private University, Dentistry College, Iraq

³ College of Applied Sciences, University of Samarra, Iraq

⁴ Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Порівняльний аналіз PSMA, PCA3 та TMPRSS2-ERG як діагностичних і прогностичних біомаркерів у хворих на рак передміхурової залози

Резюме. Актуальність. Рак передміхурової залози є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень у чоловіків та значною глобальною проблемою охорони здоров'я. Існуючі методи діагностики цієї хвороби, як-от ректальне дослідження, біопсія та візуалізація, часто обмежені з точки зору інвазивності, вартості і мінливості результатів. Таким чином, ідентифікація мінімально інвазивних, чутливих біомаркерів може поліпшити ранню діагностику, оцінку прогнозу й моніторинг ефектів лікування. **Мета:** порівняти діагностичну точність рівнів PSMA та PSA щодо поліпшення раннього виявлення та прийняття клінічних рішень. **Матеріали та методи.** Перехресне дослідження було проведено в лікарні Al Habbobi з травня 2024 року до березня 2025 року за участю 150 пацієнтів із раком передміхурової залози та 50 здорових чоловіків контрольної групи (вік 40–60 років, індекс маси тіла (ІМТ) 22–30 кг/м²). Експресію PSMA оцінювали за допомогою імуногістохімічного методу, рівні PSA — з використанням імуноферментного аналізу, PCA3 та TMPRSS2-ERG у сечі — транскрипційно-опосередкованої ампліфікації. **Результати.** Середній вік суттєво не відрізнявся між пацієнтами (53,0 ± 5,2 року) та контрольною

групою (52,0 ± 4,8 року), P = 0,08. Хворі мали вищий ІМТ (P = 0,03), нижчий рівень освіти (P = 0,02) та вищі показники куріння (P = 0,01). Уміст біомаркерів (PSA, PSMA, PCA3, TMPRSS2-ERG) був значно підвищений в онкологічних пацієнтів (P < 0,001). До поширених симптомів належали часте сечовипускання (80 %), біль у ділянці таза (67 %) та утруднене сечовипускання (60 %), P < 0,01. Гормональна терапія тривала довше (14,0 ± 3,5 місяця), ніж променева (8,5 ± 2,2 місяця), P < 0,01. **Висновки.** PSMA, PSA, PCA3 та TMPRSS2-ERG демонструють значний діагностичний потенціал при раку передміхурової залози. Підвищений ІМТ та куріння можуть збільшити ризик раку через запальні й гормональні механізми. Гормональна терапія продемонструвала більш тривалу дію, що свідчить про вищу терапевтичну ефективність. Довша гормональна терапія вказує на її роль у стійкому контролі захворювання. Ці результати підкреслюють важливість раннього скринінгу на основі біомаркерів та зміни способу життя при лікуванні раку передміхурової залози.

Ключові слова: рак передміхурової залози; біомаркери; PSMA; PSA; PCA3; TMPRSS2-ERG

M.A. Derbak, V.V. Timashev, O.T. Hanych, V.V. Svistak, Ye.O. Dankanych
State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

Prevalence of gastroduodenal disorders in patients with thyroid dysfunction

Abstract. Background. The functional state of the digestive system depends on complex neurohumoral regulatory mechanisms. Given the ability of thyroid hormones to influence gastrointestinal homeostasis, it is essential to assess the functional state of the thyroid gland and its role in the development of various gastrointestinal diseases. The aim of the research was to investigate the prevalence of major digestive system disorders (gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease, gastritis, and functional dyspepsia) in patients with impaired thyroid function. **Materials and methods.** The study included 294 patients with thyroid dysfunction. Among them, drug-induced euthyroidism maintained with levothyroxine therapy was observed in 196 patients (66.7 %). In 24 individuals (8.2 %), incomplete compensation of thyroid hypofunction with levothyroxine was noted, since the mean thyroid-stimulating hormone (TSH) level was 5.42 ± 0.55 mIU/mL and clinical symptoms were present. Hypothyroidism with TSH levels ranging from 6.0 to 10.0 mIU/mL was found in 35 patients (11.9 %), while TSH levels > 10.0 mIU/mL were registered in 18 (6.1 %). Hyperthyroidism was observed in 21 out of 294 patients (7.1 %). Elevated antithyroid antibody levels (more than twofold above the reference range) were detected in 70 patients (23.8 %). **Results.** Gastroenterological symptoms among individuals with thyroid dysfunction were identified in 81.6 % (240/294) of patients and were characterized by heartburn in 66.3 % (195/294), a sensation of heaviness in the epigastric region in 80.9 % (238/294), loss of appetite in 21.4 % (63/294), belching in 31.9 % (94/294), nausea in 27.9 % (82/294), and vomiting in 11.9 % (35/294). Flatulence was reported by 13.6 % (40/294), constipation by 14.3 % (42/294), pain along the esophagus by 11.9 % (35/294), epigastric pain by 21.4 % (63/294), and palpitations by 8.2 % (24/294) people. *Helicobacter pylori* infection was detected in 59.5 % (175/294) of patients. Gastroesophageal reflux disease was diagnosed in 36.7 % (108/294), functional dyspepsia in 31.3 % (92/294), chronic gastritis in 32.6 % (96/294), and peptic ulcer disease in 12.9 % (38/294) of patients. **Conclusions.** It was found that patients with hypothyroidism more frequently presented with gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia (16.7 and 13.5 %, respectively), those with drug-induced euthyroidism were more likely to develop functional dyspepsia (23.0 %), while patients with hyperthyroidism more commonly had peptic ulcer disease (15.7 %). Further studies should evaluate the relationships between thyroid hormone, gastrin, and pepsinogen levels, as well as clarify the influence of thyroid hormones on esophageal motility. **Keywords:** thyroid gland; hypothyroidism; hyperthyroidism; euthyroidism; gastroesophageal reflux disease; chronic gastritis; functional dyspepsia; peptic ulcer disease

Introduction

One of the pressing public health issues in Ukraine at the present stage is the increasing incidence of digestive system diseases. According to the analysis of several researchers [1], the leading conditions among gastrointestinal disorders are gastroesophageal reflux disease (GERD), gastritis, duodenitis, and peptic ulcer disease (PUD) [2].

The most common cause of these diseases is *Helicobacter pylori* infection, which can lead to inflammation and ulcer formation [3]. However, a number of other factors contri-

bute to the development of gastroduodenal diseases. These include lifestyle, stress, medication use, genetic predisposition, impaired gastrointestinal motility, liver, gallbladder, and pancreatic disorders, as well as dysfunctions of the endocrine system [4].

The functional state of the digestive system is governed by complex neurohumoral regulatory mechanisms. Among these, a key role is played by the close interplay between hormones of the endocrine glands and gastrointestinal hormones secreted by enteroendocrine cells of the intestine [5, 6].

The duodenum is considered a “pituitary gland” of the gastrointestinal tract (GIT), as its hormones contribute to the regulation of secretion, motility, intestinal trophic processes, and the activity of other endocrine glands. Thyroid disorders are highly prevalent, affecting more than 10 % of the adult population [7].

Given the capacity of thyroid hormones to modulate gastrointestinal homeostasis, it is crucial to evaluate thyroid function and its contribution to the pathogenesis of various gastrointestinal disorders [8].

Thyroid pathology exerts deleterious effects on the gastroduodenal mucosa via two principal mechanisms: directly, by altering epithelial metabolism and regeneration, and indirectly, through interactions with gastrointestinal hormones and modification of their effects [9].

In turn, the course of endocrine diseases is frequently accompanied by gastrointestinal involvement of various types. Gastrointestinal (GI) symptoms may sometimes represent the primary complaints of patients with endocrine disorders [10]. Digestive tract pathology is observed in thyroid dysfunction and diabetes mellitus; however, clinicians are generally less familiar with the gastroenterological manifestations of these conditions [11].

The issue of interactions between thyroid and non-thyroid pathology has gained particular relevance in the last decade, largely due to advances in diagnostic methods for thyroid diseases and the increasing prevalence of these disorders. According to various authors, overt hyperthyroidism — defined by suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) levels together with elevated free triiodothyronine (ft_3) and/or free thyroxine (ft_4) concentrations — affects approximately 0.2 to 1.4 % of the global population. Subclinical hyperthyroidism, defined by low TSH levels with normal ft_3 and ft_4 concentrations, is reported to affect approximately 0.7 to 1.4 % of individuals worldwide [12].

In addition, recent data have demonstrated alterations in thyroid status in the setting of non-thyroidal illness (NTI) [13]. Nevertheless, subclinical thyroid diseases without apparent gland enlargement often remain undetected. Evidence from several studies indicates that subclinical thyroid pathology plays a significant role in the development and unfavorable progression of a range of common and severe conditions, including cardiovascular, gastroenterological, neuropsychiatric, reproductive, autoimmune, and other disorders [14–16].

The increasing incidence of combined thyroid dysfunction and gastrointestinal pathology necessitates in-depth investigation of the underlying mechanisms linking these processes, which may help reduce the risk of organic gastrointestinal lesions and enable the timely implementation of comprehensive therapeutic interventions.

The purpose of the study is to investigate the prevalence of major digestive system diseases (GERD, peptic ulcer disease, gastritis, and functional dyspepsia) in patients with impaired thyroid functional status.

Materials and methods

The study included 294 patients with thyroid functional disorders, of whom 156 were treated at the diagnostic and treatment medical center UZHMED (Uzhhorod) and 138

at the Kvitka Polonyny sanatorium (Suzirya LLC) during 2024–2025. The cohort consisted of 35.7 % ($n = 105$) men and 64.3 % ($n = 189$) women.

Inclusion criteria were: age between 18 and 70 years, presence of thyroid functional impairment confirmed by pituitary-thyroid axis hormone levels, and informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria included acute infectious diseases; pregnancy and lactation; alcohol abuse; smoking; drug use; corticosteroid or immunosuppressive therapy; malignant neoplasms; neurological disorders and mental illnesses that could interfere with study procedures; presence of decompensated comorbid diseases of internal organs; and patient refusal to participate.

Following baseline examination, all patients were stratified into groups according to the diagnosed condition: group 1 ($n = 108$) — GERD; group 2 ($n = 96$) — chronic gastritis; group 3 ($n = 38$) — peptic ulcer disease; group 4 ($n = 52$) — functional dyspepsia. The control group comprised 40 practically healthy individuals without gastrointestinal or endocrine pathology. Most participants were of working age (31–60 years), totaling 220 of 294 (74.8 %). The mean age of patients was 54.5 ± 1.5 years. Urban residents predominated (198/294; 67.3 %), while rural residents accounted for 96/294 (32.7 %).

To assess thyroid function, all patients underwent measurement of serum levels of TSH, ft_4 , free triiodothyronine (ft_3), anti-thyroid peroxidase antibodies (TPO-Ab), and anti-thyroglobulin antibodies (Tg-Ab) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits from Enzo Life Sciences (BCM Diagnostics, USA).

Clinical examination and diagnosis verification were performed in accordance with current regulatory documents, diagnostic and treatment protocols, the Maastricht V/Florence Consensus Report, and ICD-10 guidelines [17–21].

To confirm diagnoses, 225 patients underwent fibrogastroduodenoscopy (FGDS) using an Olympus GIF-XP170N or Olympus GIF-H170 gastrointestinal videoscope (2018). Endoscopic examination assessed pathological changes of the esophagus and/or stomach, as well as the degree of esophageal varices. The Los Angeles classification (1998) was applied for grading esophageal lesions.

Helicobacter pylori infection was diagnosed by rapid urease testing (CLO-test) and stool antigen testing (CITO TEST, Pharmasco LLC, USA). Additionally, 24-hour pH monitoring was performed according to the method of Prof. V.V. Chernobrovny [22].

All patients underwent ultrasound examination of the thyroid gland and abdominal organs (HDI-1500 system, USA). General clinical, biochemical, and serological investigations were performed in accredited commercial laboratories (Astra-Dia, Dila, and ONELAB, Uzhhorod).

This research was conducted within the framework of the departmental project “Combined pathology and correction of homeostatic disorders in residents of the Carpathian region under the influence of adverse factors” (state registration number 0121U110808), Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University.

All participants provided written informed consent, structured in accordance with official standards. The study adhered to the principles of the Declaration of Helsinki (1975), the In-

ternational Code of Medical Ethics (1983), relevant Ukrainian legislation, and WHO regulations. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Uzhhorod National University (Protocol No. 7/3, June 30, 2025).

Data analysis and statistical processing were performed using Jamovi v.2.3.21, Microsoft Excel, and Statistica for Windows v.7.0 (StatSoft Inc., USA), applying both parametric and non-parametric methods. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In the assessment of thyroid functional status among 294 examined patients, medicated euthyroidism under levothyroxine therapy was recorded in 196 (66.7 %) individuals. In 24 patients (8.2 %), incomplete compensation of thyroid hypofunction with levothyroxine was observed, as reflected by a mean TSH level of 5.42 ± 0.55 mIU/mL in the presence of clinical symptoms. Hypothyroidism with TSH levels ranging from 6.0 to 10.0 mIU/mL was identified in 35 patients (11.9 %), while TSH levels > 10.0 mIU/mL were registered in 18 (6.1 %). Hyperthyroidism was observed in 21 of 294 individuals (7.1 %).

Analysis of antithyroid antibodies revealed that TPO-Ab levels were more than twofold elevated in 70 patients (23.8 %), with a mean concentration of 340.12 ± 44.23 U/mL. Isolated elevation of TPO-Ab was detected in 37 patients (12.6 %). Elevated Tg-Ab levels were observed in a small proportion of cases, with more than twofold increases found in 4 of 294 patients (1.4 %); isolated elevation of Tg-Ab was not recorded in any patient.

Detailed history-taking and clinical evaluation revealed the most frequent endocrine-related complaints: weight changes (loss — 6.8 %; 20/294; gain — 12.9 %; 38/294), irritability (11.9 %; 35/294), palpitations (11.9 %; 35/294), somnolence (7.1 %; 21/294), cold intolerance (8.2 %; 24/294), neck discomfort (4.0 %; 12/294), dry skin and brittle nails (11.2 %; 33/294), muscle pain (4.0 %; 12/294), and fatigue (13.6 %; 40/294).

With regard to gastrointestinal symptoms, 240 of 294 patients (81.6 %) exhibited dyspeptic manifestations, including heartburn (66.3 %; 195/294), epigastric heaviness (80.9 %; 238/294), decreased appetite (21.4 %; 63/294), belching (31.9 %; 94/294), nausea (27.9 %; 82/294), vomiting (11.9 %; 35/294), flatulence (13.6 %; 40/294), constipation (14.3 %; 42/294), esophageal pain (11.9 %; 35/294), epigastric pain (21.4 %; 63/294), and palpitations related to functional complaints (8.2 %; 24/294).

Fibrogastroduodenoscopy with biopsy of the gastric antrum and rapid urease testing for *Helicobacter pylori* revealed positive results in 59.5 % (175/294) of patients. Chronic gastritis was diagnosed in 96 patients (32.6 %), including atrophic gastritis in 28.1 % (27/96), erosive gastritis in 65.6 % (63/96), and hyperplastic gastritis in 6.25 % (6/96). Peptic ulcer disease was identified in 38 patients (12.9 %): gastric ulcers located in the antrum and along the greater curvature were present in 63.2 % (24/38), while duodenal ulcers were found in 36.8 % (14/38). The most frequent pathology was gastroesophageal reflux disease, detected in 108 patients (36.7 %), followed by functional dyspepsia in 92 patients (31.3 %) (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of the examined patients, abs./%

Clinical manifestations	Patient groups				
	GERD (n = 108)	Chronic gastritis (n = 96)	Peptic ulcer disease (n = 38)	Functional dyspepsia (n = 52)	Total (n = 294)
Gastroenterological					
Heartburn	103/95.3	50/52.0	24/63.1	18/34.6	195/66.3
Acid regurgitation	22/20.3	37/38.5	18/47.3	17/32.6	94/31.9
Epigastric heaviness	68/62.9	88/91.6	32/84.2	50/96.1	238/80.9
Nausea	4/3.7	36/37.5	30/78.9	12/23.0	82/27.8
Retrosternal pain (along the esophagus)	25/23.1	8/8.3	2/5.2	0	35/11.9
Cardiac rhythm disturbances/palpitations	18/16.6	2/2.0	2/5.2	0	24/8.1
Epigastric pain	10/9.2	15/15.6	38/100.0	0	63/21.4
Flatulence	8/7.4	5/5.2	5/13.1	22/42.3	40/13.6
Constipation	5/4.6	4/4.1	26/68.4	7/13.4	42/14.2
Loss of appetite	2/1.8	18/18.7	28/73.6	15/28.8	63/21.4
Increased appetite	8/7.4	15/15.6	12/31.5	8/15.3	43/14.6
Others					
Weight loss	4/3.7	6/6.2	8/21.0	2/3.8	20/6.8
Weight gain	7/6.4	12/12.5	10/26.3	9/17.3	38/12.9
Emotional lability, irritability	2/1.8	3/3.1	28/73.6	2/3.8	35/11.9
Neck discomfort	0	7/7.2	5/13.1	0	12/4.0
Dry skin, brittle nails	2/1.8	16/16.6	12/31.5	3/5.7	33/11.2
Myalgia	5/4.6	3/3.1	4/10.5	0	12/4.0
Drowsiness	0	6/6.2	8/21.0	7/13.4	21/7.1
Weakness, easy fatigability	0	8/8.3	30/78.9	2/3.8	40/13.6

It was determined that patients with hypothyroidism exhibited a higher prevalence of GERD and functional dyspepsia (16.7 and 13.5 %, respectively). Among individuals with drug-induced euthyroidism, functional dyspepsia predominated (23.0 %), whereas in patients with hyperthyroidism, peptic ulcer disease was more prevalent (15.7 %). Furthermore, in patients with detectable TPO-Ab, indicative of autoimmune processes, the prevalence of GERD and functional dyspepsia was significantly higher (27.8 and 19.6 %, respectively).

Conversely, we assessed the frequency of thyroid dysfunction in patients with gastrointestinal disorders. Hyperthyroidism was more frequently observed in patients with peptic ulcer disease, accounting for 21.0 % (8 of 38). In patients with functional dyspepsia, drug-induced euthyroidism was more common, observed in 13.0 % (12 of 92). Among patients with chronic gastritis, the prevalence rates of hypothyroidism and hyperthyroidism did not differ significantly (10.4 and 7.3 %, $p \geq 0.05$). Notably, an autoimmune component, reflected by the presence of TPO-Ab, was detected in 70 of 298 patients (23.8 %). The isolated detection of TPO-Ab was most frequently documented in patients with functional dyspepsia, comprising 17 of 92 cases (18.5 %) (Table 2).

Discussion

Analysis of the obtained results demonstrated that patients with reduced thyroid function more frequently exhibited functional esophageal motility disorders (16.7 %), whereas patients with thyroid hyperfunction were more often diagnosed with organic lesions, namely chronic gastritis and peptic ulcer disease (7.3 and 15.7 %, respectively). Our findings are consistent with those reported by other investigators (M. İlhan et al.), who noted that hypothyroidism may affect esophageal motility through shortening of relaxation duration and a decrease in relaxation percentage, even in patients without gastrointestinal symptoms [23].

The high prevalence of hyperthyroidism (21.0 %) observed among patients with peptic ulcer disease in our study is in agreement with the results of several researchers who demonstrated that parasympathetic dysfunction in hyperthyroidism leads to increased gastric peristalsis and tone, enhanced delivery of acidic gastric contents into the duodenum, elevated hydrochloric acid secretion by parietal cells

and pepsin production by chief cells, as well as augmented gastrin secretion, which in turn further stimulates hydrochloric acid secretion [24, 25].

Several authors have also reported that excessive thyroid hormone levels enhance the acid- and pepsin-producing capacity of the stomach, while simultaneously impairing regenerative processes in the gastroduodenal mucosa, which may contribute to the development of erosions and ulcers. Some researchers have even distinguished a gastrointestinal form of thyrotoxicosis. Nausea and vomiting (in the absence of a thyrotoxic crisis) are considered manifestations of severe thyrotoxicosis [26].

There is a view that any gastrointestinal disturbance (particularly diarrhea and vomiting) represents a harbinger of the onset of thyrotoxic crisis [10].

In addition, evidence exists suggesting that relapses of thyrotoxicosis may contribute to the exacerbation of peptic ulcer disease in the gastroduodenal region.

At the same time, an alternative and contradictory perspective has been proposed, indicating a suppressive effect of thyroid hormones on gastric secretion during long-term disease progression. In cases of short disease duration and mild forms of thyrotoxicosis (grades I and II), gastric acidity and enzymatic activity are increased, whereas after 3–5 years a pronounced decline in the secretory activity of the gastric glands is observed, particularly in severe forms of thyrotoxicosis. In such instances, gastric secretory insufficiency develops much earlier and may ultimately result in achylia [25].

The reduction in acid-producing function of the stomach in thyrotoxicosis is usually attributed to functional alterations in the gastric secretory apparatus associated with sympathetic nervous system hyperreactivity in this condition [27]. However, convincing evidence in support of this hypothesis remains limited. A more substantiated view suggests that decreased vagal activity (parasympathetic nervous system) is the key factor underlying gastric secretory suppression, rather than a direct effect of the sympathetic nervous system alone [28].

According to some authors, in patients with duodenal peptic ulcer disease and primary hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis (AIT), the functional state of the stomach is characterized by hypogastrinemia and reduced pepsinogen concentrations in 70.4 % of cases. A direct correlation was observed between IgG antibody titers to *H.pylori* and the duration of AIT [29].

Table 2. Functional status of the thyroid gland in the examined patients, abs/%

Nosological category or altered hormone levels	Patient groups				
	Total (n = 294)	GERD (n = 108)	Chronic gastritis (n = 96)	Peptic ulcer disease (n = 38)	Functional dyspepsia (n = 52)
Altered TSH levels: — hypothyroidism; — hyperthyroidism	56/19.0 35/11.9 21/7.1	24/22.2 18/16.7 6/5.5	17/17.7 10/10.4 7/7.3	8/21.0 2/5.3 6/15.7	7/13.5 5/9.6 2/3.8
Pharmacologically maintained euthyroidism (hypothyroidism)	24/8.2	7/6.5	4/4.2	1/2.6	12/23.0
Presence of TPO-Ab $\geq$ 2-fold, including: — TPO-Ab + altered TSH levels; — TPO-Ab – isolated elevation	70/23.8 33/11.2 37/12.6	30/27.8 20/18.5 10/9.3	17/17.7 10/10.4 7/7.3	5/13.2 2/5.3 3/7.9	18/19.6 1/1.1 17/18.5
Tg-Ab + altered TSH levels	4/1.4	2/1.9	1/1.04	1/2.6	0

The aforementioned findings suggest that patients with gastroduodenal pathology in the context of thyroid dysfunction may exhibit specific clinical and pathogenetic features. The clinical manifestations, which are superimposed on the classical symptomatology of chronic gastritis and peptic ulcer disease, may also complicate the diagnostic process for gastric and duodenal disorders.

Thus, the thyroid gland, through hormonal alterations, exerts an influence on the functioning of the digestive system both under conditions of deficiency and excess of thyroid hormones, highlighting the need to further clarify the principal pathogenetic mechanisms. It appears reasonable to assume that the conflicting assessments by different authors regarding the effects of thyroid hormones on gastric secretion are attributable to heterogeneity in the patient populations studied, variability in therapeutic approaches, and the wide range of methodologies employed to evaluate gastric secretion, which precludes drawing definitive conclusions.

Conclusions

Dyspeptic manifestations were recorded in 81.6 % of patients with thyroid dysfunction, predominantly presenting as epigastric heaviness (80.1 %) and heartburn (66.3 %).

Patients with hypothyroidism more frequently demonstrated functional esophageal motility disorders (GERD in 16.7 %), whereas those with thyroid hyperfunction were more commonly diagnosed with organic lesions, namely chronic gastritis and peptic ulcer disease (7.3 and 15.7 %, respectively). Future studies should investigate the interrelationships between thyroid hormone levels, gastrin, and pepsinogens. Additional research is also required to elucidate the effects of thyroid hormones on esophageal motility.

References

- Stepanov Y, Skirda I, Petishko O. Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine. *Gastroenterology*. 2021;53(1):1-6. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450 (in Ukrainian).
- Bychkov MA, Yakhnytska MM. Gastroesophageal reflux disease: a modern view on the problem. *Bukovinian Medical Herald*. 2019;3(91):118-122. doi: 10.24061/2413-0737.xxiv.3.91.2019.71 (in Ukrainian).
- Tuerk E, Doss S, Polsley K. Peptic ulcer disease. *Prim Care*. 2023;50(3):351-362. doi: 10.1016/j.pop.2023.03.003.
- Yegen BC. Lifestyle and peptic ulcer disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(18):2034-2040. doi: 10.2174/1381612824666180510092303.
- Xu GM, Hu MX, Li SY, Ran X, Zhang H, Ding XF. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association. *Front Physiol*. 2024;15:1389113. doi: 10.3389/fphys.2024.1389113.
- Sui X, Jiang S, Zhang H, Wu F, Wang H, et al. The influence of extended fasting on thyroid hormone: local and differentiated regulatory mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1443051. doi: 10.3389/fendo.2024.1443051.
- Paschou SA, Bletsas E, Stampoulou PK, Tsigkou V, Valatsou A, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine*. 2022;75(3):672-683. doi: 10.1007/s12020-022-02982-4.
- Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Baber R, Witte V, et al. Free triiodothyronine (T3) is negatively associated with fasting ghrelin serum levels in a population sample of euthyroid subjects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(12):2655-2664. doi: 10.1007/s40618-021-01578-5.
- Namulema J, Nansunga M, Kato CD, Kalange M, Olaleye SB. Thyroid hormones increase stomach goblet cell numbers and mucin expression during indomethacin induced ulcer healing in Wistar rats. *Thyroid Res*. 2018;11:6. doi: 10.1186/s13044-018-0050-0.
- Shim S, Ryu HS, Oh HJ, Kim YS. Thyrotoxic vomiting: a case report and possible mechanisms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(4):428-432. doi: 10.5056/jnm.2010.16.4.428.
- Lee JSG, Brown IE, Semrad AM, Zeki AA. Getting around the gut: a unique management challenge of thyroid storm precipitated by amphetamine-associated duodenal ischaemia leading to compromised enteric absorption. *BMJ Case Rep*. 2021;14(8):e238889. doi: 10.1136/bcr-2020-238889.
- 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.
- Hussein S, Alblooshi N, Kandakurti P, Osman H, Mostafa A, et al. Serum TSH, FT3, FT4, and fasting blood glucose levels to investigate the association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med News*. 2025;362:209-213.
- Zhu S, Wang Y, Liu H, Wei W, Tu Y, et al. Thyroxine affects lipopolysaccharide-induced macrophage differentiation and myocardial cell apoptosis via the NF- κ B p65 pathway both in vitro and in vivo. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:2098972. doi: 10.1155/2019/2098972.
- Dore MP, Fanciulli G, Manca A, Pes GM. Association of *Helicobacter pylori* infection with autoimmune thyroid disease in the female sex. *J Clin Med*. 2023;12(15):5150. doi: 10.3390/jcm12155150.
- Figura N, Di Cairano G, Moretti E, Iacoponi F, Santucci A, et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases: the role of virulent strains. *Antibiotics (Basel)*. 2019;9(1):12. doi: 10.3390/antibiotics9010012.
- Hedegaard H, Johnson RL, Garnett MF, Thomas KE. The 2020 International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification Injury Diagnosis Framework for categorizing injuries by body region and nature of injury. *Natl Health Stat Rep*. 2020;150:1-27.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, et al.; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus Panel. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, Kanno T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):303-322. doi: 10.1007/s00535-021-01769-0.
- Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):899-917. doi: 10.14309/ajg.0000000000001245.
- Chernobrov VV. Gastroduodenal diseases: nosologic and age-sex peculiarity of the express-gastro-pH-monitoring indexes. *Bulletin of Scientific Research*. 2007;4(49):47-50. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2007_4\(49\)_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2007_4(49)_23).
- İlhan M, Arabaci E, Turgut S, Karaman O, Danalioglu A, Tasan E. Esophagus motility in overt hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(7):639-644. doi: 10.1007/s40618-014-0085-6.
- Nakazawa N, Sohda M, Ogata K, et al. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointes-

tinal hormones in conscious dogs. *Sci Rep.* 2021;11:9975. doi: 10.1038/s41598-021-89378-y.

25. Günsar F, Yılmaz S, Bor S, Kumanlioğlu K, Cetinkalp S, et al. Effect of hypo- and hyperthyroidism on gastric myoelectrical activity. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):706–712. doi: 10.1023/a:1022876423487.

26. Nogami M, Constantine S, Sai S. Neurological and gastrointestinal symptoms as an initial presentation of pediatric thyroid storm: report of three cases. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(9):1197–1200. doi: 10.1515/jpem-2021-0219.

27. Adeniyi OS, Emikpe BO, Olaleye SB. Accelerated gastric ulcer healing in thyroxine-treated rats: roles of gastric acid, mucus, and in-

flammatory response. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018;96(6):597–602. doi: 10.1139/cjpp-2017-0399.

28. Arin RM, Gorostidi A, Navarro-Imaz H, Rueda Y, Fresnedo O, Ochoa B. Adenosine: direct and indirect actions on gastric acid secretion. *Front Physiol.* 2017;8:737. doi: 10.3389/fphys.2017.00737.

29. Yaylali O, Kirac S, Yılmaz M, Akin F, Yuksel D, et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:529802. doi: 10.1155/2009/529802.

Received 05.08.2025

Revised 09.10.2025

Accepted 14.10.2025 ■

Information about authors

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

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

Oksana Hanych, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: oxana.ganych@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8213-1829>

Vasilina Svistak, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: vasilina.svistak@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9552-6456>

Yevheniia Dankanych, Assistant Professor, Department of Microbiology & Infectious Diseases, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; Clinical Research Coordinator, Integrative Clinical Trials, Brooklyn, NY, USA; e-mail: jane.dankanych@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7304-5945>

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 research was performed within the departmental topic of the Department of Faculty Therapy of the Uzhhorod National University "Combined pathology and correction of homeostasis disorders of the residents of the Carpathian region, taking into account the effects of adverse factors", state registration number 0121U110808.

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

Дербак М.А., Тімашев В.В., Ганич О.Т., Свистак В.В., Данканич Є.О.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Поширеність захворювань гастроудоденальної ділянки в пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією

Резюме. Актуальність. Функціональний стан органів травної системи залежить від складних нейрогуморальних регуляторних механізмів. Зважаючи на здатність гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) впливати на гастроінтестинальний гомеостаз, необхідно оцінювати функціональний стан залози та її роль у розвитку різних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Мета: вивчити частоту основних захворювань травної системи (гастроезофагеальний рефлюкс, виразкова хвороба, гастрит та функціональна диспепсія) у пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 294 хворі з порушеннями функціонального стану ЩЗ. Медикаментозний еутиреоз на тлі прийому препаратів левотироксину зареєстровано у 196 (66,7 %) осіб, у 24 (8,2 %) відзначали неповну компенсацію гіпофункції ЩЗ препаратами левотироксину, оскільки середнє значення тиреотропного гормону (ТТГ) становило $5,42 \pm 0,55$ мМО/мл та були наявні клінічні симптоми. Гіпотиреоз із рівнем ТТГ від 6,0 до 10,0 мМО/мл діагностовано в 35 (11,9 %) хворих, а рівні $> 10,0$ мМО/мл зареєстровані у 18 (6,1 %) осіб. Гіпертиреоз спостерігався у 21 з 294 пацієнтів (7,1 %). Підвищення рівнів антитиреоїдних антитіл більше ніж удвічі виявлено в 70 (23,8 %) випадках.

Результати. Гастроентерологічну симптоматику відзначено у 81,6 % (240/294) осіб із дисфункцією ЩЗ, вона характеризува-

лася печією у 66,3 % (195/294) пацієнтів, відчуттям важкості в епігастральній ділянці — у 80,9 % (238/294), погіршенням апетиту — у 21,4 % (63/294), відрижкою — у 31,9 % (94/294), нудотою — у 27,9 % (82/294), блюванням — у 11,9 % (35/294). На метеоризм скаржилися 13,6 % (40/294) обстежених, схильність до запорів — 14,3 % (42/294), біль по ходу стравоходу — 11,9 % (35/294) осіб, біль в епігастральній ділянці — 21,4 % (63/294), перебої в роботі серця — 8,2 % (24/294). У 59,5 % (175/294) хворих виявлено *Helicobacter pylori*. Гастроезофагеальний рефлюкс зареєстровано в 36,7 % (108/294) пацієнтів, у 31,3 % (92/294) — функціональну диспепсію. Хронічний гастрит діагностовано у 32,6 % (96/294) осіб, а виразкову хворобу — у 12,9 % (38/294).

Висновки. Встановлено, що в пацієнтів із гіпотиреозом частіше реєструють гастроєзофагеальний рефлюкс та функціональну диспепсію (відповідно 16,7 та 13,5 %), в осіб із медикаментозним еутиреозом — функціональну диспепсію (23,0 %), а при гіпертиреозі — виразкову хворобу (15,7 %). У подальших дослідженнях необхідно оцінити взаємозв'язки між рівнями тиреоїдних гормонів, гастрину й пепсиногенів та з'ясувати вплив гормонів ЩЗ на моторику стравоходу.

Ключові слова: щитоподібна залоза; гіпотиреоз; гіпертиреоз; еутиреоз; гастроєзофагеальний рефлюкс; хронічний гастрит; функціональна диспепсія; виразкова хвороба

S. Fediaieva¹, S. Melenko², M. Farmaha¹, Ya. Leshchuk¹, V. Yatsiuk¹, S. Lomeiko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Assessment of the efficacy of a low-carbohydrate and low-fat diet with additional use of amino acids for body weight reduction

Abstract. Background. Obesity is one of the most acute health care problems. Numerous methods of combating excess body weight have been developed, but the existing strategies do not lead to permanent and proportional weight loss, some of them have a number of contraindications and side effects, so new methods of body weight correction are constantly being sought. A short-term low-carbohydrate and low-fat diet with additional use of amino acids is promising. The purpose of the study was to evaluate the efficacy of a 21-day low-carbohydrate and low-fat diet with the additional use of an amino acid complex for weight loss. **Materials and methods.** Thirty-seven women with a diagnosis of obesity were involved. They were randomly divided into two groups — experimental (19 women) and control (18 women), with the same age, body weight and results of bioimpedance analysis. The patients of the control group were put on a hypocaloric Mediterranean diet, and the patients of the experimental group — on a low-carbohydrate, low-fat diet with the additional use of an amino acid complex. Duration of observation was 21 days. Before and after completion of observation, all patients underwent anthropometric measurements. **Results.** After 21 days, the experimental group had a greater decrease in body weight compared to the control group ($6.7 \pm 0.4\%$ vs. $3.8 \pm 0.7\%$, $p < 0.05$), in body volumes (chest volume: $4.3 \pm 0.4\%$ vs. $1.9 \pm 0.4\%$, waist volume: $5.2 \pm 0.2\%$ vs. $2.2 \pm 0.4\%$, hip volume: $5.1 \pm 0.3\%$ vs. $2.3 \pm 0.5\%$, all $p < 0.05$). In this group, there was also a greater decrease in adipose tissue ($13.6 \pm 0.8\%$ vs. $7.0 \pm 2.0\%$, $p < 0.05$), and in the degree of visceral obesity (2.0 ± 0.2 units vs. 0.9 ± 0.3 units, $p < 0.05$); the amount of muscle tissue, on the contrary, increased ($-2.3 \pm 0.6\%$ vs. $2.6 \pm 0.7\%$, $p < 0.05$). **Conclusions.** There was a significantly greater decrease in body weight, in main body volumes, a greater reduction in adipose tissue and the degree of visceral obesity in patients who were on a low-carbohydrate and low-fat diet with additional use of amino acids compared to patients who ate according to the conventional method.

Keywords: obesity; normalization of body weight; ketogenic diet; bioimpedance analysis

Introduction

The obesity epidemic is rapidly growing in the world, which has become one of the most acute problems in the field of health care today [1]. Obesity is not just an aesthetic defect, but a “silent killer” that significantly increases the risk of developing numerous diseases, such as arterial hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus (T2DM), coronary artery disease, cerebral vasculopathy, gallstone disease, arthropathy, polycystic ovary syndrome, sleep apnea

syndrome and some types of cancer [2]. According to data from the World Health Organization (WHO), in 2022 one in eight people on the planet was overweight, which in absolute numbers amounts to approximately 2.5 billion adults (aged 18 and over) who are overweight, of which 890 million suffered from obesity [3].

Given that obesity has become a global problem, new and new methods of combating it are constantly being developed. These methods include dietary recommendations, behavior

modification programs and lifestyle changes, and physical exercise [4]. Pharmacological agents that reduce appetite or increase energy expenditure are also used, and bariatric surgery is proposed as a treatment option for patients with high degrees of obesity [5, 6]. However, despite the development of numerous strategies for body weight correction, the prevalence of obesity is increasing, and the search for new methods continues, because the existing ones do not lead to a constant and proportional loss of body weight, since the process of reducing body weight requires, in the long term, constant corrections [7].

Today, there is no single, universal nutrition strategy [8, 9], but it has been proven that reducing calorie intake is equally important as the quality of the diet [10]. Among the existing dietary recommendations, it is interesting to use a low-carbohydrate and low-fat diet with the activation of the ketogenesis process, which begins with the lipolysis of fatty acids into free fatty acids and the development of nutritional ketosis, a metabolic state in which the body uses ketone bodies instead of glucose as the main source of energy. Such a nutritional strategy may have significant therapeutic potential. It's worth noting that not every low-carb diet is ketogenic, and that there is no "standard" ketogenic diet with a specific macronutrient ratio. An important condition for the development of nutritional ketosis is a decrease in the amount of carbohydrates in the diet below 50 g [11]. The results of using different options of ketogenic diets, lasting from 2 weeks to 30 days, indicate that this approach can be effective in the treatment of obesity with minimal risk of side effects [12, 13].

When choosing a diet, one of the criteria is the preservation of lean (muscle) body weight, which is easier and more effective to achieve with a ketogenic diet compared to a low-calorie one [14, 15]. It has been shown that a protein intake of approximately 1.2 g/kg body weight may have benefits for muscle protection during weight loss by influencing the intracellular regulation of muscle anabolism and proteolysis [16]. It has also been established that the amino acid composition of food protein can influence the regulation of protein metabolism in skeletal muscles — an increase in the level of branched-chain amino acids during energy restriction can support gluconeogenesis, protein synthesis, and also weaken nitrogen excretion and proteolysis [17].

A 2017 study by C. Colica et al. [18] analyzed the short-term effects of a very low-carbohydrate diet, with half of the protein replaced by synthetic amino acids, on weight loss and its safety in 40 obese subjects over three weeks. As a result, a significant decrease in weight, fat mass and insulin levels was found. There was no effect on the expression of the receptor activated by peroxisomal proliferator- γ and indicators of cardiovascular diseases, which indicates the safety of this diet during the studied period.

Therefore, the use of a short-term low-carbohydrate and low-fat diet with additional use of amino acids to reduce body weight can be an effective and promising method of body weight correction.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of a 21-day low-carbohydrate and low-fat diet with the additional use of an amino acid complex for weight loss.

Materials and methods

After receiving a signed informed consent form for enrollment to a randomized controlled trial, 37 women aged from 19 to 42 years (average age is 32.8 ± 1.4 years) were involved in the study, who came for consultation at the Department of Rehabilitation and Alternative Medicine of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University during 2022–2023. Inclusion criteria for the study were: female sex; presence of excess body weight ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), associated with a sedentary lifestyle (< 150 minutes of physical activity per week) and unhealthy eating habits (high intake of saturated fats, sugar, and insufficient consumption of vegetables and fruits); absence of menopause; age between 18 and 45 years; absence of severe comorbidities or mental disorders that could affect body weight or eating behavior.

All patients suffered from obesity (body mass index (BMI) $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$), obesity I (BMI $30.0\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$) and II degrees (BMI $35.0\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$).

The patients were examined in accordance with the protocols of the Ministry of Health of Ukraine and diagnosed with obesity due to excess calories (E66.0). After that the patients were divided into two groups — the experimental group (EG) and the control group (CG). 19 women were included in the EG, and 18 in the CG. Both groups were the same age, body weight, and bioimpedance analysis results (the relevant patient criteria were analyzed using Student's t-test). CG patients were offered weight loss with the help of a hypocaloric Mediterranean diet (moderate calorie deficit — $10.0\text{--}20.0 \%$ of the daily caloric intake, which was calculated individually). EG patients were offered weight loss with the help of a low-carbohydrate, low-fat diet with the additional use of an amino acid complex. Patients were developed a nutrition strategy with an individual amount of protein at the rate of 1.2 g/kg , where half of the protein is recommended to be consumed from food products (beef, veal, rabbit, turkey, chicken, sea bass, pike, cod, flounder, hake, pollock), and half — in the form of an amino acid complex. One sachet of amino acids contained milk protein (7.0 g), amino acids isoleucine, leucine, valine, lysine, methionine, threonine, tryptophan, histidine, arginine, alanine, asparagine, glutamine, glycine, proline, perine, tyrosine, taurine, cystine, pyridoxine (all 3.0 g), also potassium, magnesium, L-carnitine, vanilla. Before use, it was recommended to dissolve the contents of the sachet in water at room temperature. The patients were also recommended to consume at least 600.0 g of vegetables per day, divided into three meals. Daily moderate physical activity was recommended to both groups of patients. Duration of observation was 21 days.

The exclusion criteria of the study were normal body weight, individual sensitivity to the components of the protein preparation, type 1 diabetes mellitus, gout, kidney disease or any severe uncontrolled concomitant diseases, the period of pregnancy or lactation.

Before and after the end of observation, anthropometric measurements (weight and height), measurements of the main body volumes (chest volume (CV), waist volume (WV), hip volume (HV)) were performed for all patients. Also, each patient underwent a bioimpedance analysis using Tanita BC-587 body composition analyzer scales (Tanita, Japan) with determination of the patient's body weight,

BMI (kg/m²), bone mass (kg), muscle mass (kg), water content (%), fat content (%), level of visceral (internal) fat (units), basic metabolism (kcal), biological age (calculated on the basis of the body's metabolic rate) (years). For the study, we used indicators such as body fat percentage, amount of muscle mass (kg) and level of visceral fat (units). The upper normal limits for the percentage of adipose tissue in the body in the studied age group are 25.0 % and less, the level of visceral (internal) fat is 12 units and less were accepted by using bioimpedance analysis.

Control of the presence and activity of ketosis in EG patients was assessed in the urine using Acetontest (Norma, Ukraine) test strips every day from the 3rd to the 21st day of observation.

The obtained results were processed in Excel (Microsoft) using descriptive statistics, the chi-square test for normality assessment, and Student's t-test (for comparing both absolute value samples and percentage value samples). The results were presented as M ± m, where M is the arithmetic mean, m is the standard error of the mean, and n is the number of patients in the group. The difference was considered statistically significant if p < 0.05.

Results

The average body weight of EG patients at the beginning of observation was 81.1 ± 3.3 kg, which was not significantly different from the average weight of CG patients (84.7 ± 5.8 kg). After 21 days, the body weight of EG patients was 75.8 ± 3.2 kg, and CG was 81.4 ± 5.7 kg. On average, in 21 days, the body weight of EG patients decreased by 5.4 ± 0.4 kg, which is significantly more than that of CG patients (3.3 ± 0.6 kg, p < 0.05). In terms of percentage, body weight loss in CG patients was 6.7 ± 0.4 %, which is significantly more than in CG (3.8 ± 0.7 %) (Table 1).

We found that the CV at the beginning of the observation was 98.8 ± 2.7 cm, which is not significantly different from the CV in CG patients (102.1 ± 4.6 cm, p > 0.05). At

the end of the follow-up, the CV in female patients was equal to 94.6 ± 2.7 cm, and in the CG — 100.1 ± 4.5 cm. The WV was statistically the same in both observation groups (respectively, 81.4 ± 4.1 cm and 90.1 ± 4.8 cm, p > 0.05). At the end of observation, the WV in patients with EG and CG was equal to 77.2 ± 4.0 cm and 88.1 ± 4.6 cm, respectively. HV in patients with EG was 104.3 ± 2.8 cm versus 112.5 ± 3.1 cm in CG patients (p > 0.05). After the end of the observation period, the HV was equal to 98.9 ± 2.6 cm versus 109.8 ± 3.0 cm in EG and CG, respectively.

To evaluate the efficacy of the weight loss program, we studied the change in the main body volumes in EG and CG during the observation period (Table 2). CV in EG patients decreased by 4.2 ± 0.2 cm (4.3 ± 0.4 %), which is significantly more than in CG patients (1.9 ± 0.5 cm (1.9 ± 0.4 %), p < 0.05). The change of WV in EG patients was equal to 4.2 ± 0.3 cm (5.2 ± 0.2 %), which is significantly more than in CG patients (2.0 ± 0.4 cm (2.2 ± 0.4 %), p < 0.05). HV decreased in EG by 5.4 ± 0.4 cm (5.1 ± 0.3 %), which is significantly less than in CG (2.7 ± 0.7 cm (2.3 ± 0.5 %), p < 0.05).

The amount of fat in the body according to the results of bioimpedance analysis in EG patients was 39.7 ± 1.8 % (33.1 ± 2.9 kg), in CG patients it was 39.2 ± 1.7 % (34.6 ± 3.8 kg). These indicators in both groups of patients were not significantly different from each other (p > 0.05). After completing the weight loss program, the amount of fat in the body of EG patients was 36.8 ± 1.7 % (28.6 ± 2.5 kg), and in CG patients it was 37.7 ± 1.6 % (32.1 ± 3.7 kg). The degree of visceral obesity in both groups practically did not differ and amounted to 8.1 ± 0.6 units against 8.3 ± 0.8 units (p > 0.05). After completion of observation, the degree of visceral obesity in EG patients was equal to 6.1 ± 0.5 units, and in CG patients it was 7.4 ± 0.8 units. Muscle mass in both groups of patients was almost equal and was 46.9 ± 1.4 kg versus 48.1 ± 2.1 kg in EG and CG

Table 1. Body weight at the beginning and at the end of observation and its change during observation

Indicator	Experimental group, n = 19	Control group, n = 18	p
Initial body weight, kg	81.1 ± 3.3	84.7 ± 5.8	> 0.05
Final body weight, kg	75.8 ± 3.2	81.4 ± 5.7	—
Change of body weight, kg	5.4 ± 0.4	3.3 ± 0.6	< 0.05
Change of body weight, %	6.7 ± 0.4	3.8 ± 0.7	< 0.05

Table 2. Changes of the main body volumes of patients during the observation period

Indicator	Experimental group, n = 19	Control group, n = 18	p
Change of chest volume, cm	4.2 ± 0.2	1.9 ± 0.5	< 0.05
Change of chest volume, %	4.3 ± 0.4	1.9 ± 0.4	< 0.05
Change of waist volume, cm	4.2 ± 0.3	2.0 ± 0.4	< 0.05
Change of waist volume, %	5.2 ± 0.2	2.2 ± 0.4	< 0.05
Change of hip volume, cm	5.4 ± 0.4	2.7 ± 0.7	< 0.05
Change of hip volume, %	5.1 ± 0.3	2.3 ± 0.5	< 0.05

Table 3. Changes of the results of bioimpedance analysis of patients during the observation period

Indicator	Experimental group, n = 19	Control group, n = 18	p
Change of the amount of body fat, kg	4.5 ± 0.5	2.5 ± 0.8	< 0.05
Change of the amount of body fat, %	13.6 ± 0.8	7.0 ± 2.0	< 0.05
Change of muscle mass, kg	−1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.3	< 0.05
Change of muscle mass, %	−2.3 ± 0.6	2.6 ± 0.7	< 0.05
Change of the degree of visceral obesity, units	2.0 ± 0.2	0.9 ± 0.3	< 0.05

patients, respectively ($p > 0.05$). After 21 days, the muscle mass of EG and CG patients was 47.9 ± 1.4 kg versus 46.9 ± 2.1 kg, respectively.

Evaluating the change in the amount of fat in the body based on the results of bioimpedance analysis, we found that in 21 days, it decreased on average by 4.5 ± 0.5 kg (13.6 ± 0.8 %) in patients with EG, which is significantly more than in CG patients (2.5 ± 0.8 kg (7.0 ± 2.0 %), $p < 0.05$). Muscle mass, on the contrary, in EG patients tended to increase — it increased by an average of 1.0 ± 0.3 kg (2.3 ± 0.6 %). In CG patients, muscle mass mainly decreased by 1.2 ± 0.3 kg (2.6 ± 0.7 %). The difference between the obtained results in both groups was significant ($p < 0.05$). The degree of visceral obesity among EG patients decreased on average by 2.0 ± 0.2 units, which is significantly more than among CG patients (0.9 ± 0.3 units, $p < 0.05$). The results are shown in Table 3.

Discussion

Obesity, as a disease, remains one of the most pressing issues in modern medicine, as evidenced by its significant impact on global health [19]. Despite a general consensus regarding the negative consequences of obesity, the effective treatment of this condition continues to be a subject of debate among researchers [20]. According to WHO, obesity is defined as “excessive or abnormal fat accumulation that presents a risk to health” [21], and it is a major risk factor for the development of cardiovascular diseases, T2DM, and other conditions [22].

Current guidelines emphasize a comprehensive approach that includes reducing caloric intake, increasing physical activity, and changing lifestyle habits [23]. However, numerous studies show that these approaches often fail to deliver rapid weight loss, which is critical for maintaining patient motivation. This creates a demand for alternative, short-term diets that yield quick results. One such diet is a low-carbohydrate, high-protein diet, which promotes rapid glycogen mobilization and induces ketosis [24].

In our study, it was shown that the use of a low-carbohydrate diet combined with an amino acid supplement resulted in significantly greater weight loss and reduction in body measurements over 21 days compared to the Mediterranean hypocaloric diet. This is consistent with other studies, which also highlight the advantages of low-carbohydrate diets for short-term weight correction [25]. However, it is important to note that such a diet may have its limitations and side effects, including negative effects on blood lipid profiles or micronutrient deficiencies [26, 27].

Long-term adherence to a low-carbohydrate diet may also present challenges due to potential social restrictions and the difficulty of maintaining such a regimen in real life [28]. This raises the question of developing combined diets that include “slow” carbohydrates to balance rapid weight loss with the sustainability of long-term results. Additionally, individual patient characteristics play an important role in diet selection. For patients with insulin resistance or metabolic syndrome, low-carbohydrate diets may be more effective in controlling glucose and insulin levels [29], while others may respond better to more balanced approaches, such as the Mediterranean diet, which reduces cardiovascular risks [30].

Furthermore, bioimpedance analysis results indicated that the low-carbohydrate diet not only reduced body fat but also promoted an increase in muscle mass, which is important for maintaining physical activity during weight loss. This is a significant advantage compared to classic hypocaloric diets, where muscle mass loss often occurs [1]. However, additional studies are needed to determine the long-term effects and safety of such a diet, particularly concerning its impact on metabolic markers and overall health.

Thus, the short-term use of a low-carbohydrate diet with an amino acid complex may be an effective tool for rapid weight correction; however, its long-term safety and effectiveness require further research.

Conclusions

Over 21 days, a statistically significant reduction in body weight was observed in patients following a low-carbohydrate, low-fat diet with high protein intake. The average weight loss in this group was 5.4 ± 0.4 kg, which was significantly greater than in the group of patients following the Mediterranean diet (3.3 ± 0.6 kg).

Additionally, the experimental group showed a substantial reduction in body measurements, including chest circumference (-4.2 cm), waist circumference (-4.2 cm), and hip circumference (-5.4 cm), which were significantly greater compared to the control group (-1.9 , -2.0 , and -2.7 cm, respectively). Bioimpedance analysis results also revealed a significant reduction in fat mass (-4.5 kg) and visceral fat index (-2.0 units) in the experimental group, while there was an increase in muscle mass by 1.0 kg compared to baseline measurements. These results were significantly greater than those observed in the control group.

Thus, the 21-day low-carbohydrate, low-fat diet with additional amino acid supplementation proved to be effective in reducing body weight and improving body composition, particularly by decreasing fat mass and preserving muscle mass.

References

1. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10481):785–812. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00397-6.
2. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008.
3. Islam ANMS, Sultana H, Nazmul Hassan Refat M, Farhana Z, Abdulbasah Kamil A, Meshbahur Rahman M. The global burden of overweight-obesity and its association with economic status, benefiting from STEPs survey of WHO member states: A meta-analysis. *Prev Med Rep*. 2024 Sep 5;46:102882. doi: 10.1016/j.pmedr.2024.102882.
4. Berry EM. The Obesity Pandemic — Whose Responsibility? No Blame, No Shame, Not More of the Same. *Front Nutr*. 2020 Jan 31;7:2. doi: 10.3389/fnut.2020.00002.
5. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med*. 2019 May 22;17(1):169. doi: 10.1186/s12967-019-1919-y.
6. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA*. 2023 Nov 28;330(20):2000–2015. doi: 10.1001/jama.2023.19897.
7. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
8. Pedersen SD, Manjoo P, Dash S, Jain A, Pearce N, Poddar M. Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. *CMAJ*. 2025 Aug 10;197(27):E797–E809. doi: 10.1503/cmaj.250502.
9. Yanovski SZ, Yanovski JA. Approach to Obesity Treatment in Primary Care: A Review. *JAMA Intern Med*. 2024 Jul 1;184(7):818–829. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8526.
10. Blüher M, Aras M, Aronne LJ, Batterham RL, Giorgino F, et al. New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Aug;25(8):2058–2072. doi: 10.1111/dom.15077.
11. Monnier L, Schlienger JL, Colette C, Bonnet F. The obesity treatment dilemma: Why dieting is both the answer and the problem? A mechanistic overview. *Diabetes Metab*. 2021 May;47(3):101192. doi: 10.1016/j.diabet.2020.09.002.
12. Baylie T, Ayelet T, Tiruneh M, Tesfa KH. Effect of Ketogenic Diet on Obesity and Other Metabolic Disorders: Narrative Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Mar 21;17:1391–1401. doi: 10.2147/DMSO.S447659.
13. Bachar A, Birk R. Ketogenic Diet Intervention for Obesity Weight-Loss — A Narrative Review, Challenges, and Open Questions. *Curr Nutr Rep*. 2025 Mar 8;14(1):43. doi: 10.1007/s13668-025-00634-3.
14. Towers S, Cole S, Iboi E, Montalvo C, Navas-Zuloaga MG, et al. How long do people stick to a diet resolution? A digital epidemiological estimation of weight loss diet persistence. *Public Health Nutr*. 2020 Dec;23(18):3257–3268. doi: 10.1017/S1368980020001597.
15. Anton SD, Hida A, Heekin K, Sowalsky K, Karabetian C, et al. Effects of Popular Diets without Specific Calorie Targets on Weight Loss Outcomes: Systematic Review of Findings from Clinical Trials. *Nutrients*. 2017 Jul 31;9(8):822. doi: 10.3390/nu9080822.
16. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1):e140065. doi: 10.1172/JCI140065.
17. Drabińska N, Wiczowski W, Konrad Piskula M. Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. *Trends in Food Science and Technology*. 2021;110:28–38. doi: 10.1016/j.tifs.2021.01.080.
18. Colica C, Merra G, Gasbarrini A, De Lorenzo A, Cioccoloni G, et al. Efficacy and safety of very-low-calorie ketogenic diet: a double blind randomized crossover study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 May;21(9):2274–2289.
19. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinologii*. 2024 Mar 14;81(1):77–83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
20. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10481):813–838. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1.
21. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):485–497. doi: 10.1038/s41591-020-0803-x.
22. 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.
23. Gaskin CJ, Cooper K, Stephens LD, Peeters A, Salmon J, Porter J. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity published internationally: A scoping review. *Obes Rev*. 2024 May;25(5):e13700. doi: 10.1111/obr.13700.
24. Di Rosa C, Lattanzi G, Taylor SF, Manfrini S, Khazrai YM. Very low calorie ketogenic diets in overweight and obesity treatment: Effects on anthropometric parameters, body composition, satiety, lipid profile and microbiota. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Nov-Dec;14(6):491–503. doi: 10.1016/j.orcp.2020.08.009.
25. Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, Trein B, Spina L, et al. Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients with Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 14;11:607. doi: 10.3389/fendo.2020.00607.
26. Gwin JA, Church DD, Wolfe RR, Ferrando AA, Pasiakos SM. Muscle Protein Synthesis and Whole-Body Protein Turnover Responses to Ingesting Essential Amino Acids, Intact Protein, and Protein-Containing Mixed Meals with Considerations for Energy Deficit. *Nutrients*. 2020 Aug 15;12(8):2457. doi: 10.3390/nu12082457.
27. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 27;79:103020. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103020.
28. Ghush W, Hurtado MD. Glucagon-like receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. *Obes Pillars*. 2024 Aug 31;12:100127. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100127.
29. Valladares AC, Astudillo MA, Drinnon AR, Dowlatshahi S, Kansara A, et al. Medical Management of Obesity: Current Trends and Future Perspectives. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2025 Feb 18;21(2):62–73. doi: 10.14797/mdcvj.1503.
30. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Pugliese G, Salzano C, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *J Transl Med*. 2019;17(1):356. doi: 10.1186/s12967-019-2104-z.

Received 25.07.2025

Revised 03.10.2025

Accepted 10.10.2025 ■

Information about authors

Svitlana I. Fediaeva, PhD, Associate Professor, Rehabilitation Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: svfedyaeva@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7408-5359>
Svitlana R. Melenko, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: ladymc84@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4920-5843>

Marta L. Farmaha, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: martaformaha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1298-4644>

Yaryna L. Leshchuk, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yaryna66@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9214-5762>

Volodymyr M. Yatsiuk, PhD, Associate Professor, Rehabilitation Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: tkmed@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0253-8811>
Svitlana M. Lomeiko, PhD, Associate Professor, Rehabilitation Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: svtlana.krupa@i.ua; <https://orcid.org/0009-0008-0196-3032>

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.

Федяєва С.¹, Меленко С.², Фармага М.¹, Лещук Я.¹, Яцюк В.¹, Ломейко С.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Оцінка ефективності низьковуглеводної та низькожирової дієти з додатковим використанням амінокислот для зниження маси тіла

Резюме. Актуальність. Ожиріння є однією з найгостріших проблем охорони здоров'я. Розроблено численні методи боротьби з надмірною масою тіла, але існуючі стратегії не приводять до постійної та пропорційної втрати ваги, деякі з них мають низку протипоказань і побічних ефектів. Тому постійно ведуться пошуки нових методів корекції маси тіла. Перспективною є короткострокова низьковуглеводна та низькожирова дієта з додатковим використанням амінокислот. **Мета:** оцінити ефективність 21-денної низьковуглеводної та низькожирової дієти з додатковим використанням амінокислотного комплексу для схуднення. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 37 жінок із діагнозом ожиріння. Пацієнток випадковим чином розділили на дві групи — експериментальну (n = 19) та контрольну (n = 18); вік, маса тіла й результати біоімпедансного аналізу в них були однакові. У контрольній групі призначали гіпокалорійну середземноморську дієту, в експериментальній — низьковуглеводну та низькожирову дієту з додатковим використанням амінокислотного комплексу. Тривалість спостереження становила 21 день. До та після його

завершення всім пацієнтам проводили антропометричні вимірювання. **Результати.** Через 21 день в експериментальній групі спостерігалось більше зниження маси тіла порівняно з контрольною ($6,7 \pm 0,4$ % проти $3,8 \pm 0,7$ %, $p < 0,05$) та параметрів тіла (окружність грудей: $4,3 \pm 0,4$ % та $1,9 \pm 0,4$ %, окружність талії: $5,2 \pm 0,2$ % і $2,2 \pm 0,4$ %, окружність стегон: $5,1 \pm 0,3$ % проти $2,3 \pm 0,5$ %, усі $p < 0,05$). У цій групі також відзначено більше зменшення жирової тканини ($13,6 \pm 0,8$ % і $7,0 \pm 2,0$ %, $p < 0,05$) та ступеня вісцерального ожиріння ($2,0 \pm 0,2$ одиниці й $0,9 \pm 0,3$ одиниці, $p < 0,05$), а кількість м'язової тканини, навпаки, зросла ($-2,3 \pm 0,6$ % проти $2,6 \pm 0,7$ %, $p < 0,05$). **Висновки.** Спостерігалось вірогідно більше зниження маси тіла, основних параметрів тіла, більше зменшення жирової тканини й ступеня вісцерального ожиріння в пацієнтів, які дотримувалися низьковуглеводної та низькожирової дієти з додатковим використанням амінокислот, порівняно з особами, які харчувалися за загальноприйнятою методикою.

Ключові слова: ожиріння; нормалізація маси тіла; кетогенна дієта; біоімпедансний аналіз

Zainab Khalid Shehab Almkhtar
College of Medicine, University of Baghdad, Iraq

Assessment of histopathologic response to neoadjuvant treatment in rectal adenocarcinoma

Abstract. Background. There is a significant variability in histopathologic response in patients with rectal carcinoma treated by neoadjuvant therapy and total mesorectal excision. Patients achieving pathologic complete response generally have improved survival outcomes and reduced recurrence rates. Accurate assessment of treatment response is therefore essential to guide subsequent therapeutic decisions, including organ-preserving strategies or local excision. The purpose of this retrospective study is to assess histopathologic response in correlation with several clinicopathologic prognostic factors in patients with rectal carcinoma who received neoadjuvant therapy followed by total mesorectal resection. **Materials and methods.** A retrospective study included patients with localized rectal carcinoma treated by neoadjuvant therapy followed by total mesorectal excision. Multinomial logistic regression was performed with tumor regression grade as the dependent variable and clinicopathologic features as predictors. A p -value < 0.05 was considered statistically significant. **Results.** A total of 112 patients were encompassed, 64 % were men. The mean age was 61.1 years (SD 12.0). Pathologic complete response was observed in 17.86 % of patients. Significant associations were found between tumor regression grade and circumferential margin status ($p = 0.009$), histologic grade ($p = 0.001$), post-operative T stage ($p = 0.001$), perineural invasion ($p = 0.001$), and preoperative T stage ($p = 0.008$). Recurrence was seen in 12.5 % of patients, with significant associations for post-neoadjuvant T stage ($p = 0.001$), circumferential margin status ($p < 0.0001$), histological grade ($p = 0.04$), perineural invasion ($p = 0.004$), treatment interval ($p = 0.02$), and tumor regression grade ($p = 0.002$). **Conclusions.** Circumferential margin status, histologic grade, perineural invasion, preoperative T stage, and post-neoadjuvant T stage are significant independent predictors of different pathologic responses.

Keywords: rectal cancer; pathologic complete response; neoadjuvant therapy; pathologic prognostic factors

Introduction

Rectal cancer is a major global health concern. It is the second most common malignancy of the large intestine after colonic cancer and remains a leading cause of cancer-related mortality. In 2022, an estimated 729,833 new cases of rectal cancer were reported worldwide, ranking it as the eighth most prevalent cancer and the tenth most common cause of cancer-related death globally [1]. In Iraq, the incidence rates of colorectal carcinoma were 7.3 per 100,000 in women and 10.8 per 100,000 in men. According to the GLOBOCAN project, colorectal cancer was the third most common cancer in Iraq in 2022, with 2,320 newly diagnosed cases [2, 3].

Currently, neoadjuvant therapy is recommended for patients with rectal adenocarcinoma, particularly those presenting with T3 or T4 tumors or suspected regional lymph node metastasis [4]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines recommend preoperative neo-

adjuvant treatment in high-risk patients with operable rectal cancer. This approach, with an interval before surgery, reduces tumor size and improves surgical outcomes [5].

Preoperative chemoradiotherapy is now considered the standard treatment for locally advanced middle and lower rectal cancers. It is associated with significant tumor shrinkage, inhibition of local invasion, higher resectability rates, greater chances of sphincter preservation, reduced iatrogenic dissemination, lower local recurrence rates, and an increased probability of achieving pathologic complete response (pCR) [6]. Current evidence suggests that pCR after neoadjuvant chemoradiation and surgery correlates with improved long-term survival in rectal adenocarcinoma patients, although the risks of recurrence and mortality remain [7].

Several classification systems have been established to evaluate histopathologic response after neoadjuvant treatment. These systems, such as the Mandart and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classifications, assess

tumor regression from complete response to poor response, thus providing valuable prognostic information regarding survival and recurrence [8]. The AJCC classification remains the most widely applied system [9]. It defines the response categories as follows: 0) complete response, with no detectable cancer cells; 1) moderate response, with only small nests or isolated cancer cells; 2) minimal response, with residual tumor and predominant fibrosis; and 3) poor response, with minimal or no regression.

Patients achieving pCR generally have improved survival outcomes and reduced recurrence rates. Accurate assessment of treatment response is therefore essential to guide subsequent therapeutic decisions, including organ-preserving strategies or local excision [10].

The purpose of this study is to assess the pathologic response and its correlation with various prognostic histopathologic parameters in patients with rectal adenocarcinoma who received neoadjuvant therapy.

Materials and methods

A retrospective study was done for patients with locally advanced rectal cancer that were managed in Baghdad Teaching Hospital during 2019 and 2020. All patients were diagnosed by rectal adenocarcinoma with clinical stage II (T3-T4 and no lymph node involvement) or stage III (any T with lymph node involvement), verified by radiologic tests, received pre-neoadjuvant therapy and then removed surgically by total mesorectal resection and confirmed by histopathologic examination and all the patients are on follow-up routinely.

Patients with unresectable rectal tumor, distant metastasis and concomitant malignancies were excluded from study. The revision of all hematoxylin and eosin and immunohistochemistry slides of all selected cases were reviewed by three histopathologist, subsequently several prognostic factors were evaluated like age of patients, gender, post-neoadjuvant T and lymph node statements, perivascular and perineural invasions, circumferential resection margins, histopathologic grading and assessment of tumor regression grade.

The clinical preoperative staging was taken from archives of patients in Baghdad Teaching Hospital after approval of protocol by Baghdad Faculty of Medicine ethics committee. The American Joint Committee on Cancer classification was depended in classification and evaluation of pathologic response as (0, 1, 2 and 3), arrange from complete to poor response by assessment presence or absence of cancer cells, if present assess them whether single, nests or sheets and evaluation of fibrosis at site of tumor. Grading of rectal adenocarcinoma is set on the proportion of tumor cells that make glands and composed of G1, G2, G3 and G4 (> 95 % gland formation, 50–95 % gland formation, < 50 % gland formation and no glands formation or mucin) respectively naming well, moderately, poorly differentiated and undifferentiated subsequently [11]. Lymphovascular and perineural invasions are well defined prognostic factors and related with metastasis and recurrence of tumor. All perineural and vessels invasion (lymphatic, arterial and venous) had been reported with all sizes of vascular involvements and whether intramural or extramural [12].

The radial margin is evaluated and it is represented soft tissue adventitia nearest to the deepest point of tumor penetration. The lower part of rectum is completely extraperi-

toneal and here the radial margin is extending circumferentially and it is called as the circumferential radial margin. Re-assessment of radial margins was done and it is considered as positive if the tumor cells is < or 1 mm from inked non-peritonealized surface and negative if > 1 mm from inked non-peritonealized surface. Evaluation of post-neoadjuvant pathologic tumor extension (yp) (T0, Tis, T1, T2, T3 and T4) and harvested lymph nodes (ypN). Detecting recurrence of tumor in these patients was made by serum measuring of carcinoembryonic antigen (CEA), the level of this tumor marker is critical for early detection of recurrent rectal tumor, both Europe and North America national guidelines advised measuring CEA for follow up of patients with rectal carcinoma [13].

Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) is an important tool for clinical staging of rectal carcinoma, giving full details about extension of tumor, relation to mesorectal fascia, whether surrounding structures are involved or not and identification of lymph node involvement, also it is important in detection of metastasis and recurrence, so it affects therapeutic strategies. Computed tomography of the abdomen, chest, and pelvis also had been used for recognition of metastasis and recurrence. The clinical T stage, N stage and sites of recurrence and metastasis were assessed by a radiologist with 5 years of experience or more [14].

Statistical analyses was performed using Jamovi and R and they were performed using Fisher's exact test for categorical variables due to small subgroup counts. Continuous variables were compared using independent sample t-test and analyzed using Spearman's rank correlation to assess associations. Multinomial logistic regression was applied to identify independent predictors of tumor regression grade. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical approval. The study was approved by the human ethics committee of College of Medicine, University of Baghdad. Everyone who took part in the study was told about it and asked to sign a consent form. The patient was also guaranteed that his information would be kept private.

Results

Baseline clinicopathologic characteristics of patients with rectal adenocarcinoma

The results showed that the average age of patients was 61.1 ± 12.0 years, with a range between 22–82 years, as males constituted 64.2 % and females 35.8 %. As for the stage before the operation, it was 42.9 % of patients in the second stage, compared to 57.1 % in the third stage (Table 1). As for the stage T, it appeared that 6.3 % were in the T1 stage, 16 % in T2, 58.9 % in T3, and 18.8 % in T4. After the initial treatment (neoadjuvant), the percentage decreased clearly as it was 17 % in T0, 18.8 % in T1, 23.2 % in T2, and 35.7 % in T3, while T4 reached 5.3 %. As for the lymph nodes after treatment, it showed that 52.7 % were negative (N0) and 47.3 % positive (N1).

It was also found that the vascular lymphatic invasion was negative in 67.9 % of patients and positively at 32.1 %, while the neurological-ocean invasion was negative in 81.3 % and positively in 18.7 %. In terms of the degree of textile differentiation, 17.8 % showed a full response without residue and residues, 42.9 % high-discrimination tumors, 33.9 %

medium differentiation, and 5.4 % weak differentiation. As for the condition of the peripheral margin, it was negative in 90.2 % of patients and positive in 9.8 %.

Distribution of clinical and histopathologic features by gender with corresponding p-values

The results of the statistical analysis showed that there are no moral differences between males and females in most clinical and strategic properties, including the stage before the operation, the T stage before and after the initial treatment, the condition of the lymph nodes after treatment, the lymphatic-vascular invasion, the neurological-ocean

invasion, the degree of tissue distinction, and the state of the peripheral margin ($p > 0.05$). On the other hand, there was a moral statistical difference in the variable of treatment-surgical period, as the percentage of patients who underwent surgery in less than 8 weeks after initial treatment was 100 % of males in exchange for not registering any female condition, while the percentage in the category (8–12 weeks) reached 60.8 % in males and 39.2 % in females ($p = 0.013$). These results indicate that the gender differences were not prominent except for the period between initial treatment and surgery, which may reflect differences in the response or the clinical procedures followed (Table 2).

Table 1. Distribution of demographic and histopathologic variables before and after neoadjuvant therapy

Variable	Summary
Age (years)	Mean $\pm$ SD: 61.1 $\pm$ 12.0; median (range): 61 (22–82)
Sex	Male: 72 (64.2 %), female: 40 (35.8 %)
Preoperative stage	Stage 2: 48 (42.9 %), stage 3: 64 (57.1 %)
Preoperative T stage	T1: 7 (6.3 %), T2: 18 (16 %), T3: 66 (58.9 %), T4: 21 (18.8 %)
Post-neoadjuvant T stage	T0: 19 (17.0 %), T1: 21 (18.8 %), T2: 26 (23.2 %), T3: 40 (35.7 %), T4: 6 (5.3 %)
Post-neoadjuvant N status	N0: 59 (52.7 %), N1: 53 (47.3 %)
Lymphovascular invasion	Negative: 76 (67.9 %), positive: 36 (32.1 %)
Perineural invasion	Negative: 91 (81.3 %), positive: 21 (18.7 %)
Histologic grade	No residual: 20 (17.8 %), well differentiated: 48 (42.9 %), moderately differentiated: 38 (33.9 %), poorly differentiated: 6 (5.4 %)
Circumferential margin	Negative: 101 (90.2 %), positive: 11 (9.8 %)

Table 2. Association between clinicopathologic variables and patient sex, n (%)

Variable	Subcategory	Male	Female	p-value
Preoperative stage	2	31 (64.6)	17 (35.4)	1.000
	3	41 (64.1)	23 (35.9)	
Preoperative T	1	4 (57.1)	3 (42.9)	0.930
	2	11 (61.1)	7 (38.9)	
	3	44 (66.7)	22 (33.3)	
	4	13 (61.9)	8 (38.1)	
Post-neoadjuvant T	T0	12 (63.2)	7 (36.8)	0.191
	T1	12 (57.1)	9 (42.9)	
	T2	21 (80.8)	5 (19.2)	
	T3	25 (62.5)	15 (37.5)	
	T4	2 (33.3)	4 (66.7)	
Post-neoadjuvant N	N0	37 (62.7)	22 (37.3)	0.866
	N1	35 (66.0)	18 (34.0)	
Lymphovascular invasion	Negative	47 (61.8)	29 (38.2)	0.528
	Positive	25 (69.4)	11 (30.6)	
Perineural invasion	Negative	57 (62.6)	34 (37.4)	0.614
	Positive	15 (71.4)	6 (28.6)	
Grade	No residual	13 (65.0)	7 (35.0)	0.063
	Well differentiated	29 (60.4)	19 (39.6)	
	Moderate differentiated	28 (79.2)	10 (20.8)	
	Poorly differentiated	2 (33.3)	4 (66.7)	
Circumferential margin	Negative	65 (64.4)	36 (35.6)	1.000
	Positive	7 (63.6)	4 (36.4)	
Interval	< 8 weeks	10 (100.0)	0 (0.0)	0.013
	8–12 weeks	62 (60.8)	40 (39.2)	

Distribution of tumor regression grades (G0-G3) in relation to histopathologic and staging parameters

The results showed that there are moral connections between the degree of tumor response and a number of textile and clinical variables (Table 3). It was found that the condition of the peripheral margin was clearly linked to the degree of response, as patients with negative margins showed higher proportions than the full or partial response compared to positive margins ($p = 0.009$). The degree of histological distinction was also associated with the degree of response strongly, as almost all patients with a full response were within the “No remains” group, while medium and weak tumors showed higher levels of partial or weak response ($p = 0.001$). The peripheral nervous invasion was also an effective factor, as it was morally associated with the response ($p = 0.001$). Likewise, both T stage and T phase and after the operation showed a clear correlation with the degree of response.

The full response was more common in patients classified T0 after initial treatment, while weak response rates increased with the higher stages ($p = 0.001$ and $p = 0.008$, respectively). On the other hand, both the lymphatic-vascular invasion, the lymph nodes after the operation and the tumor stage before the operation did not appear statistically significant differences ($p > 0.05$).

Correlation coefficients and significance levels (R/p-value) for tumor regression grade in relation to selected parameters

The results of the cycle analysis showed that the degree of tumor slope showed a strong moral relationship with the T preoperative stage ($R = 0.367$, $p < 0.001$) and T phase after initial treatment ($R = 0.601$, $p < 0.001$), indicating that both phases represent major indicators on the tumor response to treatment. On the other hand, the age, N, did not appear after treatment, or lymphatic-vascular invasion with statistical significance with the degree of response ($p > 0.05$). It also turned out that the peripheral nervous invasion and the treatment period-surgical period were not morally related to the degree of response (Table 4). These results support the role of the tissue properties associated with the tumor stage as more important predictive factors compared to other clinical factors.

Comparison of predictors for near complete (G1), partial (G2), and poor (G3) responses relative to complete response (G0)

The results of the multiple logistical slope showed that the response close to the full (G1) was morally associated with the tumor stage before the operation, where the T2 and T3 stages were less likely to achieve a close response from the full compared to T1 ($p < 0.001$), while the age, gender or

Table 3. Association between clinicopathologic variables and tumor regression grade, n (%)

Category	Subcategory	G0: complete response	G1: near complete response	G2: partial response	G3: poor response	p-value
Circumferential margin	Negative	19 (18.8)	27 (26.7)	49 (48.5)	6 (5.9)	0.009
	Positive	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (36.4)	
Grade	No residual	17 (89.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0.001
	Well differentiated	2 (4.2)	15 (31.2)	30 (62.5)	1 (2.1)	
	Moderate differentiated	1 (2.6)	14 (35.9)	18 (46.2)	6 (15.4)	
	Poorly differentiated	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	
Perineural invasion	Negative	20 (22.0)	25 (27.5)	44 (48.4)	2 (2.2)	0.001
	Positive	0 (0.0)	4 (19.0)	9 (42.9)	8 (38.1)	
Lymphovascular invasion	Negative	14 (18.4)	18 (23.7)	38 (50.0)	6 (7.9)	0.7701
	Positive	6 (16.7)	11 (30.6)	15 (41.7)	4 (11.1)	
Post-operative N	N0	11 (18.6)	19 (32.2)	26 (44.1)	3 (5.1)	0.2306
	N1	9 (17.0)	10 (18.9)	27 (50.9)	7 (13.2)	
Post-operative T	T0	18 (94.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.001
	T1	1 (4.8)	9 (42.9)	11 (52.4)	0 (0.0)	
	T2	0 (0.0)	10 (38.5)	12 (46.2)	4 (15.4)	
	T3	0 (0.0)	8 (20.0)	28 (70.0)	4 (10.0)	
	T4	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	
Preoperative T	T1	1 (14.3)	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	0.0083
	T2	7 (38.9)	6 (33.3)	5 (27.8)	0 (0.0)	
	T3	12 (17.9)	18 (26.9)	32 (47.8)	5 (7.5)	
	T4	0 (0.0)	2 (10.0)	13 (65.0)	5 (25.0)	
Preoperative stage	Stage 2	8 (16.7)	18 (37.5)	20 (41.7)	2 (4.2)	0.0676
	Stage 3	12 (18.8)	11 (17.2)	33 (51.6)	8 (12.5)	

clinical stage before the operation had no moral effect. As for the partial response (G2), it showed an association with age ($p = 0.044$), as the increase in age was associated with an increase in the possibility of partial response, in addition to the effect of T2, T3 and T4 stages compared to T1 ($p < 0.001$). As for the weak response (G3), it was morally associated with sex ($p < 0.001$), as the patient was a female worker who was reducing the possibility of full response, as well as clearly associated with the stages T2, T3, and T4 before the operation ($p < 0.001$). These results confirm that the preoperation tissue stage represents the most important factor in predicting the degree of response of the tumor, followed by age and sex with a lesser extent (Table 5).

Comparison of preoperative, postoperative, and pathological factors with outcome (yes/no)

The results of the analysis showed that the preoperation (stage 2 against stage 3) as well as T preoperative classification was not morally related to the result, while the training T after the operation showed a clear moral relationship ($p = 0.0012$) as the positive rate increased significantly in patients with T4 (66.7 %). As for the lymph nodes after the operation, it showed a tendency to link without statistical significance ($p = 0.0840$). The vascular lymphatic invasion did not have any moral effect ($p = 1.000$), while the peripheral nervous invasion had a moral correlation ($p = 0.0045$) with a high rate of positivity when it was (33.3 compared to

Table 4. Correlation between tumor regression grade and clinicopathologic variables

Variables	Tumor regression grade	Age	Preoperative T	Post-neo-adjuvant T	Post-neo-adjuvant N	Lympho-vascular invasion	Perineural invasion	Interval
Tumor regression grade	–							
Age	0.138/0.171	–						
Preoperative T	0.367/< 0.001	0.067/0.508	–					
Post-neoadjuvant T	0.601/< 0.001	0.078/0.439	0.611/< 0.001	–				
Post-neoadjuvant N	0.128/0.204	–0.167/0.096	–0.114/0.260	0.081/0.424	–			
Lymphovascular invasion	0.035/0.731	–0.070/0.489	0.054/0.590	0.132/0.190	0.136/0.179	–		
Perineural invasion	0.031/0.763	0.065/0.530	0.135/0.179	0.027/0.789	0.065/0.520	0.065/0.520	–	
Interval	–0.038/0.706	–0.025/0.804	0.049/0.626	0.080/0.430	–0.056/0.582	–0.056/0.582	0.140/0.165	–

Table 5. Multinomial logistic regression analysis of predictors of tumor regression grade

Comparison	Predictor	Estimate	SE	Z	p-value
G1: near complete response — G0: complete response	Intercept	13.5457	1.4330	9.4525	< 0.001
	Age	0.0316	0.0276	1.1444	0.252
	Female-male	–0.0629	0.6910	–0.0910	0.927
	Stage 3–2	–0.6971	0.7403	–0.9417	0.346
	Preoperative T2–1	–15.0671	0.9309	–16.1854	< 0.001
	Preoperative T3–1	–14.7032	0.7697	–19.1021	< 0.001
	Preoperative T4–1	1.1267	0.7814	1.4419	0.149
G2: partial response — G0: complete response	Intercept	11.0966	1.3968	7.9440	< 0.001
	Age	0.0543	0.0269	2.0177	0.044
	Female-male	–0.3966	0.6643	–0.5971	0.550
	Stage 3–2	0.9576	0.7000	1.3680	0.171
	Preoperative T2–1	–15.4592	0.9810	–15.7581	< 0.001
	Preoperative T3–1	–13.6285	0.7587	–17.9623	< 0.001
	Preoperative T4–1	3.4657	0.7225	4.7966	< 0.001
G3: poor response — G0: complete response	Intercept	–16.8173	1.8770	–8.9598	< 0.001
	Age	0.0742	0.0478	1.5538	0.120
	Female-male	–19.8121	1.14e0	–8	< 0.001
	Stage 3–2	2.4473	1.3160	1.8597	0.063
	Preoperative T2–1	–18.1131	1.92e–11	–9.42e–11	< 0.001
	Preoperative T3–1	10.0221	1.2947	7.7410	< 0.001
	Preoperative T4–1	28.6110	0.7732	37.0034	< 0.001

7.7 %). The analysis also indicated that the degree of tumor distinction was statistically significant ($p = 0.0486$), as the highest proportions of positivity in the tumors were observed and weak (Table 6).

A strong moral effect of the circular margin ($p < 0.0001$) also appeared, as the positive edges were associated with a high rate of the result (63.6 %). The interval between surgical and radiotherapy indicated that the periods of less than 8 weeks were linked to the high rate of positivity (40 %) compared to the longer periods ($p = 0.0212$). Finally, the evaluation of the degree of tumor reflux (TRG) showed a statistically significant connection ($p = 0.0023$) with a significant increase in the rate of positive in patients with TRG3 (50 %) compared to other groups.

Discussion

Many studies have described histopathologic assessment in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy before surgical resection, in correlation with various clinicopathologic prognostic fac-

tors. The sociodemographic features of the current cohort are comparable to those reported in the literature, with a mean age of 61.1 years and a predominance of males (66 %) [15, 16]. There were no statistically significant gender-based differences in the pathological factors of interest ($p > 0.05$).

In this study, the frequency of pathologic complete response (pCR) was 18.8 %, which is in line with previously published studies. For instance, L. Cadili et al. [17], in a comparable cohort with 17-year follow-up, reported a pCR rate of 13.2 %. Other studies involving larger cohorts, such as F. Shahabi et al. [7] (696 patients) and Y. Tan et al. [18] (401, 323, and 6555 patients), demonstrated pCR rates of 23.7 and 20.5 %, respectively. Pathologic complete or near-complete responses have been strongly associated with improved survival outcomes and reduced local recurrence rates [17, 18].

Tumor regression in this study was significantly associated with circumferential resection margin (CRM) involvement ($p = 0.009$). Similar findings were reported by other authors, who showed that patients with complete or near-complete response had significantly lower CRM in-

Table 6. Association between clinicopathological characteristics and study outcome

Category	Subcategory	No, n (%)	Yes, n (%)	p-value
Preoperative stage	Stage 2	44 (91.7)	4 (8.3)	0.3873
	Stage 3	54 (84.4)	10 (15.6)	
Preoperative T	T1	7 (100.0)	0 (0.0)	0.2267
	T2	17 (94.4)	1 (5.6)	
	T3	60 (88.2)	8 (11.8)	
	T4	16 (76.2)	5 (23.8)	
Post-operative T	T0	18 (94.7)	1 (5.3)	0.0012
	T1	20 (95.2)	1 (4.8)	
	T2	23 (88.5)	3 (11.5)	
	T3	34 (87.2)	5 (12.8)	
	T4	2 (33.3)	4 (66.7)	
Post-operative N	N0	55 (93.2)	4 (6.8)	0.0840
	N1	43 (81.1)	10 (18.9)	
Lymphovascular invasion	Negative	66 (86.8)	10 (13.2)	1.0000
	Positive	32 (88.9)	4 (11.1)	
Perineural invasion	Negative	84 (92.3)	7 (7.7)	0.0045
	Positive	14 (66.7)	7 (33.3)	
Grade	No residual	19 (95.0)	1 (5.0)	0.0486
	Well differentiated	45 (93.8)	3 (6.2)	
	Moderately differentiated	29 (78.4)	8 (21.6)	
	Poorly differentiated	4 (66.7)	2 (33.3)	
Circumferential margin	Negative	94 (93.1)	7 (6.9)	0.0000
	Positive	4 (36.4)	7 (63.6)	
Interval	< 8 weeks	6 (60.0)	4 (40.0)	0.0212
	8–12 weeks	92 (90.2)	10 (9.8)	
Tumor regression grade	G0	19 (95.0)	1 (5.0)	0.0023
	G1	26 (89.7)	3 (10.3)	
	G2	48 (90.6)	5 (9.4)	
	G3	5 (50.0)	5 (50.0)	

volvement compared to those with no or partial response ($p = 0.003$) [19]. These results also agree with L. Zhou et al. [20], confirming that achieving negative margins is crucial to improving oncologic outcomes by reducing the risks of residual tumor, metastasis, and recurrence [21]. In this study, poor pathologic response was more frequent in patients with positive resection margins. It is worth noting the importance of proper specimen handling, such as pinning the rectal tumor specimen on a corkboard, to minimize shrinkage and ensure accurate margin assessment [22].

Poorly differentiated tumors in this study showed lower pathologic response rates to neoadjuvant treatment compared with well-differentiated tumors [23]. Although subjectivity in grading glandular formation can sometimes introduce observer bias, poorly differentiated tumors typically present less room for diagnostic error. Moreover, pathologic stage after neoadjuvant therapy was found to be a stronger predictor of recurrence and survival outcomes compared with clinical stage [24].

Preoperative chemoradiotherapy was associated with remarkable tumor downstaging in this cohort. Clinical T stages were distributed as cpT1 (6.3 %), cpT2 (16.0 %), cpT3 (58.9 %), and cpT4 (18.8 %), while the corresponding post-treatment pathologic stages were ypT0 (17.0 %), ypT1 (18.8 %), ypT2 (23.2 %), ypT3 (35.7 %), and ypT4 (5.3 %). These findings are in line with those of E. Kasheri et al. [25] and M. Duzova et al. [26]. Tumor downstaging has consistently been shown to correlate with improved survival outcomes [10]. Careful examination of the entire scarred area is essential, particularly when microscopic tumor cells are not readily detectable. In such cases, cutting additional levels of tissue blocks is recommended to exclude residual tumor foci [27].

In this study, tumor regression was significantly associated with both preoperative and postoperative tumor stage ($p = 0.0083$ and $p = 0.001$, respectively), findings that are consistent with prior studies [28]. Poor histopathologic responses were more frequently observed in patients with higher preoperative tumor stages. The variability in pCR and near-complete response rates reported across studies may be attributed to differences in tissue processing, dissection, and pathological assessment methods. Despite this variability, pCR status has consistently been associated with lower local recurrence rates and improved survival outcomes in multiple studies and randomized trials.

Lymphovascular invasion (LVI) and perineural invasion (PNI) are well-recognized adverse prognostic factors [29]. Several multivariate analyses have shown venous invasion as an independent prognostic factor in rectal adenocarcinoma [30]. Regardless of whether venous and lymphatic invasion are distinguished, LVI has been consistently reported as a significant prognostic marker [10, 31]. Interestingly, comparisons between rectal tumors with versus without LVI/PNI following neoadjuvant therapy suggest that neoadjuvant treatment may mitigate the aggressive potential of tumor cells in vascular structures, thereby delaying disease progression [32, 33].

In the present cohort, LVI and PNI were detected in 32.1 and 18.7 % of cases, respectively. Pathologic response was significantly associated with PNI ($p < 0.05$). Other studies have reported variable frequencies; for example, C.Z. Du et al. reported LVI in 21.4 % of cases, while Y.L. Tang et al.

found LVI in 7.9 % and PNI in 18.8 % of cases [32]. Consistent with the current findings, LVI and PNI were more frequent among patients with poor pathologic responses (52.8 and 81.0 %, respectively). Variability in LVI reporting may be due to interobserver differences or artifacts, such as fixation changes mimicking small vessel invasion. Accurate diagnosis requires identification of tumor cells within endothelial-lined channels. Detection can also be hindered by vascular fibrosis or endothelial damage caused by therapy, while sampling adequacy directly influences detection rates [34, 35].

Lymph node status remains one of the most crucial prognostic factors in rectal cancer. Neoadjuvant therapy significantly reduces lymph node yield during surgery, and positive lymph nodes post-treatment (ypN+) are associated with worse outcomes, higher recurrence risk, and increased metastasis [35]. In this study, lymph node involvement was low (17 %) among patients with complete pathologic response, comparable to the 14.2 % reported by M. Berho et al. who confirmed the association between pathologic response and postoperative lymph node stage, suggesting a favorable impact of neoadjuvant therapy on survival outcomes [36].

With advances in neoadjuvant therapy and total mesorectal excision, recurrence rates have markedly declined to 4–10 % in many series. In this study, recurrence was observed in 12.5 % of patients [37]. Positive CRM following surgery was significantly associated with increased recurrence risk [38]. Our data confirmed a significant association between recurrence and both CRM involvement ($p < 0.0001$) and poor pathologic response ($p = 0.0023$), which is consistent with findings by Q. Liu et al. [39], and Y.F. Peng et al. [40]. Conversely, F. Shahabi et al. [7] reported a recurrence rate of 16.1 % in 696 patients, with no significant difference in pathologic response between patients with and without recurrence ($p = 0.141$).

The importance of this study lies in being the first analysis of its kind conducted in Iraq, providing novel insights into the prognostic value of pathologic response in rectal adenocarcinoma. Although limitations such as small sample size, limited follow-up, and single-center design exist — and given that most studies, including ours, did not fully account for interobserver variability in histopathologic assessment — the findings remain consistent with international reports.

Conclusions

This study evaluated pathologic response in resected samples of rectal carcinoma and received preoperatively neoadjuvant treatment in correlation with clinicopathologic prognostic factors.

It is clear that preoperative clinical tumor, post-neoadjuvant operative tumor, circumferential margin, perineural invasion and histologic grade are significant independent predictors of pathologic response and regression of tumor and diversity in regression grades may call for tailored prognostic assessments.

Acknowledgements. The authors would like to thank the environmental health units' workers in College of Medicine, University of Baghdad. The authors are most grateful to the laboratory staff of the Department to protect and improve the environment in College of Medicine, University of Baghdad.

References

1. Fazeli MS, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *Med J Islam Repub Iran*. 2015 Jan 31;29:171.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.
3. Alhamadani SRS, Almkhitar ZKS. Immunohistochemical Expression of MLH1, PMS2 and P53 in Colorectal Carcinoma with Clinicopathologic Correlation. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences*. 2025;9(1):222-229. doi: 10.54133/ajms.v9i1.2181.
4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Oct;20(10):1139-1167. doi: 10.6004/jnccn.2022.0051.
5. Xynos E, Tekkis P, Gouvas N, et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2):103-126. doi: 10.20524/aog.2016.0003.
6. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, Hui B, et al. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2016;12(8):1022-1031. doi: 10.7150/ijbs.15438.
7. Shahabi F, Ansari M, Najafi Ghobadi K, et al. Significant Pathologic Response Following Neoadjuvant Therapy and Curative Resection in Patients with Rectal Cancer: Surgical and Oncological Outcomes From a Retrospective Cohort Study. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024;7(11):e70041. doi: 10.1002/cnr.2.70041.
8. Stefanou AJ, Dessureault S, Sanchez J, Felder S. Clinical Tools for Rectal Cancer Response Assessment following Neoadjuvant Treatment in the Era of Organ Preservation. *Cancers*. 2023;15:5535. doi: 10.3390/cancers15235535.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
10. Hav M, Libbrecht L, Ferdinande L, Geboes K, Pattyn P, Cuvelier CA. Pathologic Assessment of Rectal Carcinoma after Neoadjuvant Radio(chemo)therapy: Prognostic Implications. *Biomed Res Int*. 2015;2015:574540. doi: 10.1155/2015/574540.
11. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
12. Al-Kubati W. Vascular Invasion without Lymphatic Dissemination is an Independent Predictive Indicator of Relapse and Remote Metastasis in Colorectal Malignancy. *World Journal of Colorectal Surgery*. 2025;14(2):40-47. doi: 10.4103/wjcs.wjcs_3_25.
13. Dilek ON, Arslan Kahraman Dİ, Kahraman G. Carcinoembryonic antigen in the diagnosis, treatment, and follow-up of focal liver lesions. *World J Gastrointest Surg*. 2024;16(4):999-1007. doi: 10.4240/wjgs.v16.i4.999.
14. James J, Teo M, Ramachandran V, Law M, Stoney D, Cheng M. A critical review of the chest CT scans performed to detect asymptomatic synchronous metastasis in new and recurrent breast cancers. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):40. doi: 10.1186/s12957-019-1584-x.
15. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer*. 2018;18(1):906. doi: 10.1186/s12885-018-4786-7.
16. Barna R, Dema A, Jurescu A, Văduva AO, Lăzureanu D-C, et al. The Relevance of Sex and Age as Non-Modifiable Risk Factors in Relation to Clinical-Pathological Parameters in Colorectal Cancer. *Life* 2025;15:156. doi: 10.3390/life15020156.
17. Cadili L, Loree JM, Peacock M, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer in a real-world setting: a population-based study. *Front Oncol*. 2025;15:1573819. doi: 10.3389/fonc.2025.1573819.
18. Tan Y, Fu D, Li D, Kong X, Jiang K, et al. Predictors and Risk Factors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Population-Based Analysis. *Front Oncol*. 2019 Jun 13;9:497. doi: 10.3389/fonc.2019.00497.
19. Rullier A, Gourgou-Bourgade S, Jarlier M, Bibeau F, Chasagne-Clément C, et al. Predictive factors of positive circumferential resection margin after radiochemotherapy for rectal cancer: the French randomised trial ACCORD12/0405 PRODIGE 2. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):82-9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.06.028.
20. Zhou L, Cao G, Shi L, Fei C, Lao W. Risk factors of pathologic complete response for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Front Oncol*. 2025;15:1483065. doi: 10.3389/fonc.2025.1483065.
21. Gauci C, Ravindran P, Pillinger S, Lynch AC. Robotic surgery for multi-visceral resection in locally advanced colorectal cancer: Techniques, benefits and future directions. *Laparosc Endosc Robot Surg*. 2023;6:123-6. doi: 10.1016/j.lers.2023.11.001.
22. Lau SYC, Lu CT, Lam AK. Changes in surgical margins following formalin fixation and the incidence of local recurrence of colorectal cancer. *International Surgery Journal*. 2025;12(4):508-511. doi: 10.18203/2349-2902.isj20250806.
23. Novin K, Saneii M, Noori R, Shahin M, Berahman M, et al. Association Between Pathological Complete Response and Tumor Location in Patients with Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy, a Prospective Cohort Study. *Int J Cancer Manag*. 2021;14(5):e113135. doi: 10.5812/ijcm.113135.
24. Delitto D, George TJ Jr, Loftus TJ, et al. Prognostic Value of Clinical vs Pathologic Stage in Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(5):460-466. doi: 10.1093/jnci/djx228.
25. Kasheri E, Artinyan A, Oka K, et al. Downstaging after preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer is associated with better survival than pathologic stage 0–I disease treated with upfront surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2024;39(1):16. doi: 10.1007/s00384-023-04589-1.
26. Duzova M, Basaran H, Inan G, Gul OV, Eren OO, Korez MK. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Outcomes of survival, toxicity, sphincter preserving and prognostic factors. *Transpl Immunol*. 2021 Dec;69:101489. doi: 10.1016/j.trim.2021.101489.
27. Steinberg GD, Bivalacqua T, Daneshmand S, Shore ND, Joshi S, Dinney CPN. Updates to CORE-008: A phase 2 multi-arm, multi-cohort study to evaluate intravesical cimetidine/gelatin sponge in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16). doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.TPS4625.
28. Alexandrescu ST, Dumitru AV, Babiuc RD, Costea RV. Assessment of clinical and pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal adenocarcinoma and its therapeutic implications. *Rom J Morphol Embryol*. 2021;62(2):411-425. doi: 10.47162/RJME.62.2.07.
29. Stojkovic Lalosevic M, Milovanovic T, Micev M, et al. Perineural invasion as a prognostic factor in patients with stage I–III rectal cancer — 5-year follow up. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(5):592-600. doi: 10.4251/wjgo.v12.i5.592.

30. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013 Jul;15(7):788-97. doi: 10.1111/codi.12129.
31. Hasan FF, Fadhil MH, Almukhtar ZK. Assessment of Tissue Eosinophilic Infiltration in Invasive Mammary Carcinoma. *Int J Breast Cancer.* 2024;2024:1514147. doi: 10.1155/2024/1514147.
32. Du CZ, Xue WC, Cai Y, Li M, Gu J. Lymphovascular invasion in rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30): 3793-3798. doi: 10.3748/wjg.15.3793.
33. Tang YL, Li DD, Duan JY, Wang X. Prognostic analysis of rectal cancer patients after neoadjuvant chemoradiotherapy: different prognostic factors in patients with different TRGs. *Int J Colorectal Dis.* 2024 Jun 19;39(1):93. doi: 10.1007/s00384-024-04666-z.
34. Sternberg A, Mizrahi A, Amar M, Groisman G. Detection of venous invasion in surgical specimens of colorectal carcinoma: the efficacy of various types of tissue blocks. *Journal of Clinical Pathology.* 2006;59(2):207-210. doi: 10.1136/jcp.2004.023333.
35. Chen L, Huang X, Song Z. The value of lymph node ratio in the prediction of rectal cancer patient survival after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018 Dec 1;11(12):5992-6001.
36. Berho M, Oviedo M, Stone E, Chen C, Noguera J, et al. The correlation between tumour regression grade and lymph node status after chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2009;11:254-258. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01597.x.
37. Hakenberg P, Kalev G, Seyfried S, Reißfelder C, Hardt J. Recurrence patterns and management of locally recurrent rectal cancer: a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg.* 2025;410(1):116. doi: 10.1007/s00423-025-03692-x.
38. Cai Y, Li Z, Gu X, Fang Y, Xiang J, Chen Z. Prognostic factors associated with locally recurrent rectal cancer following primary surgery (Review). *Oncol Lett.* 2014;7(1):10-16. doi: 10.3892/ol.2013.1640.
39. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Med.* 2018;7(8):3673-3681. doi: 10.1002/cam4.1662.
40. Peng YF, Yu WD, Pan HD, et al. Tumor regression grades: potential outcome predictor of locally advanced rectal adenocarcinoma after preoperative radiotherapy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1851-1856. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1851.

Received 07.08.2025

Revised 09.10.2025

Accepted 14.10.2025 ■

Information about authorZainab Khalid Shehab Almukhtar, PhD, M.B.Ch.B, CABMS Pathology, College of Medicine, University of Baghdad, Iraq; e-mail: Zainabkhalid@comed.uobaghdad.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-3853-1961>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.**Information about funding.** No funds were received to fulfil this work.

Zainab Khalid Shehab Almukhtar

College of Medicine, University of Baghdad, Iraq, Iraq

Оцінка гістопатологічної відповіді на неоад'ювантне лікування аденокарциноми прямої кишки

Резюме. Актуальність. Існує велика варіабельність гістопатологічної відповіді в осіб із раком прямої кишки, яким проведено неоад'ювантну терапію і тотальну мезоректальну резекцію. Пацієнти, які досягли повної гістопатологічної відповіді, зазвичай мають кращі показники виживання й меншу частоту рецидивів. Тому точна оцінка відповіді на лікування є важливою для прийняття подальших терапевтичних рішень, включно зі стратегією збереження органа або локальною резекцією. **Мета:** оцінити гістопатологічну відповідь у кореляції з декількома клініко-патологічними прогностичними факторами в осіб із раком прямої кишки, які отримували неоад'ювантну терапію з подальшою тотальною мезоректальною резекцією. **Матеріали та методи.** Ретроспективне дослідження включало пацієнтів із локалізованим раком прямої кишки, які отримували неоад'ювантну терапію з подальшою тотальною мезоректальною резекцією. Застосовано логістичну регресію між пухлиною як залежною змінною величиною та клініко-патологічними ознаками як предикторами. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. **Результати.** Під спостереженням

перебувало 112 пацієнтів, 64 % з них — чоловіки. Середній вік становив 61,1 року (стандартне відхилення 12,0). Повна гістопатологічна відповідь спостерігалася в 17,86 % випадків. Установлено вірогідний зв'язок між ступенем регресування пухлини й станом циркулярного краю резекції ($p = 0,009$), патогістологічним ступенем ($p = 0,001$), післяопераційною Т-стадією ($p = 0,001$), периневральною інвазією ($p = 0,001$) та доопераційною Т-стадією ($p = 0,008$). Рецидив спостерігався у 12,5 % пацієнтів із вірогідним зв'язком для постнеоад'ювантної Т-стадії ($p = 0,001$), стану циркулярного краю резекції ($p < 0,0001$), патогістологічного ступеня ($p = 0,04$), периневральної інвазії ($p = 0,004$), інтервалу лікування ($p = 0,02$) та ступеня регресування пухлини ($p = 0,002$). **Висновки.** Стан циркулярного краю резекції, патогістологічний ступінь, периневральна інвазія, доопераційна Т-стадія та постнеоад'ювантна Т-стадія є значущими незалежними предикторами різних патологічних відповідей.

Ключові слова: рак прямої кишки; повна гістопатологічна відповідь; неоад'ювантна терапія; патологічні прогностичні фактори

UDC 616-092.9+616.127+616.379-008.64+616.127-004+616-002.17+616-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.7.2025.1643>

L.Ye. Kovalchuk, O.H. Popadynets, O.M. Didushko, H.B. Kulynych,
M.V. Bielinskyi, A.S. Herashchenko, I.M. Markiv
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Experimental analysis of myocardial remodeling under combined metabolic and hemodynamic stress and its pharmacological correction

Abstract. Background. Diabetes mellitus and heart failure are frequently coexisting conditions that synergistically accelerate pathological myocardial remodeling. Both cardiomyocyte hypertrophy and interstitial fibrosis are recognized as hallmarks of this combined pathology. Novel pharmacological interventions, including sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, have been shown to attenuate adverse remodeling and improve outcomes in clinical studies. However, the precise morphological correlates of these therapies at the cardiomyocyte and stromal level remain insufficiently explored in experimental models. The purpose was to investigate histological and morphometric changes of the myocardium in a rat model of streptozotocin-induced diabetes combined with isoproterenol-induced heart failure, and to evaluate the corrective effects of empagliflozin monotherapy compared to combination therapy with empagliflozin and sacubitril/valsartan. **Materials and methods.** Forty white random-bred male rats were divided into four groups: 1) controls; 2) untreated pathology (diabetes + heart failure); 3) empagliflozin monotherapy (10 mg/kg daily for 30 days); 4) combination therapy with empagliflozin (10 mg/kg) and sacubitril/valsartan (60 mg/kg). Myocardial samples were processed with hematoxylin-eosin and Masson's trichrome stain. Morphometric analysis was performed using an Axioscope microscope and digital image analysis. Perimeter and cross-sectional area of cardiomyocytes and their nuclei were measured. Statistical analysis employed StatPlus and Statistica software. **Results.** In untreated animals (group II), we observed heterogeneous capillary congestion, stromal edema, and marked cardiomyocyte alterations: hypertrophy, atrophy, nuclear polymorphism, vacuolization, and extensive interstitial fibrosis. Morphometric indices were significantly increased compared to controls: mean cardiomyocyte area reached $351.27 \pm 16.20 \mu\text{m}^2$ (vs. $217.48 \pm 9.47 \mu\text{m}^2$, $p < 0.01$), and nuclear area — $38.19 \pm 2.14 \mu\text{m}^2$ (vs. $21.06 \pm 0.93 \mu\text{m}^2$, $p < 0.01$). Empagliflozin monotherapy (group III) partially ameliorated these changes, reducing fibrosis to small foci and lowering morphometric indices ($293.89 \pm 12.70 \mu\text{m}^2$ and $27.34 \pm 2.18 \mu\text{m}^2$, respectively). The combination therapy (group IV) demonstrated the most pronounced effect, with near normalization of myocardial structure: interstitial edema was minimal, fibrosis was limited to thin collagen strands, and morphometric parameters approached control values ($235.29 \pm 7.51 \mu\text{m}^2$ and $24.63 \pm 3.06 \mu\text{m}^2$). **Conclusions.** Empagliflozin demonstrates a significant protective effect on myocardial morphology under combined diabetic and heart failure stress. However, the addition of sacubitril/valsartan produces superior structural normalization, particularly by reducing fibrosis and edema and restoring myofibrillar organization. These findings provide morphological evidence that combination therapy may exert greater cardioprotective efficacy than monotherapy, supporting its use in complex comorbid settings. **Keywords:** empagliflozin; sacubitril/valsartan; myocardial remodeling; fibrosis; diabetic cardiomyopathy; heart failure; rat model

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

Для кореспонденції: Белінський Микита Вадимович, доктор філософії з медицини, асистент кафедри терапії, сімейної та невідкладної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua, nbelinskiy@gmail.com; тел.: +380 (99) 727-30-23
For correspondence: Mykyta V. Bielinskyi, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua, nbelinskiy@gmail.com; phone: +380 (99) 727-30-23
Full list of authors information is available at the end of the article.

Introduction

Heart failure and diabetic cardiomyopathy often coexist and exacerbate myocardial remodeling, leading to progressive loss of cardiac function (e.g. myocyte hypertrophy, interstitial fibrosis, and apoptosis) [1]. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors — particularly empagliflozin — have emerged as promising agents in the modulation of such remodeling beyond their glycemic effects. Recent large clinical studies and meta-analyses have confirmed that empagliflozin reduces hospitalization for heart failure and mitigates cardiovascular risk [2], and exerts favorable effects on left ventricular ejection fraction [3]. In post-myocardial infarction settings, empagliflozin has also shown potential for improving cardiovascular outcomes [4].

Concurrently, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor therapy (sacubitril/valsartan — ARNI) has gained traction for its capacity to reverse maladaptive cardiac remodeling. Its molecular mechanisms include enhancement of natriuretic peptide signaling, inhibition of fibrosis, and modulation of inflammatory pathways [5]. In patients with heart failure and reduced ejection fraction, sacubitril/valsartan has been associated with more favorable reverse remodeling indices relative to conventional renin-angiotensin system blockade [6], and its beneficial impact on left ventricular geometry has been reinforced in more recent comparative studies [7]. Moreover, in diabetic cardiomyopathy models, sacubitril/valsartan attenuates pathological remodeling and inflammation, pointing to immunomodulatory effects as part of its protective action [1]. In diabetic mouse models, it also improved diastolic function via modulation of titin phosphorylation [8].

Despite these advances, the precise morphological correlates — at the level of cardiomyocyte structure, cellular edema, and stromal fibrosis — under combined metabolic and hemodynamic stress (i.e. diabetes plus induced heart failure) remain incompletely characterized. Especially, comparative effects of empagliflozin alone versus its combination with sacubitril/valsartan on the microstructure of myocardial tissue have not been sufficiently explored.

Therefore, in this study, we aimed to reproduce a model of combined streptozotocin-induced diabetes and isoproterenol-induced heart failure in rats, and to investigate the morphological and morphometric changes in the myocardium. We further sought to assess and compare the potential protective or restorative effects of empagliflozin monotherapy and empagliflozin plus sacubitril/valsartan combination therapy on cardiomyocyte architecture and interstitial remodeling.

The purpose of the study was to evaluate whether combination therapy would produce a more significant normalization of cellular (e.g. reduction of edema, diminution of vacuolization) and stromal changes (reduced fibrosis, better orientation of muscle bundles) compared to monotherapy, potentially manifesting in morphometric indicators approaching control values.

Materials and methods

The study was conducted on 40 white random-bred male rats (*Rattus norvegicus* L.) weighing 200–250 g. All animals were housed under standard laboratory conditions at the Department of Histology, Cytology, and Embryology, Iva-

no-Frankivsk National Medical University (IFNMU). The rats were kept in the same facility, maintained at a constant ambient temperature, and subjected to a natural light-dark cycle. Animals were provided a standard diet and free access to water. They were housed in standard plastic cages, five rats per cage.

Animal housing and all experimental procedures complied with the General Ethical Principles of Experiments on Animals adopted by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001), Appendix 4 to the Rules for Work with Experimental Animals (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 755, August 12, 1977), the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1985), EU Directive 86/609/EEC (1986), the Law of Ukraine “On the protection of animals from cruelty” (2009), and subsequent orders of the Ministry of Health of Ukraine (No. 690, 2009; No. 616, 2012).

Animals were divided into four groups:

— **group I (control, n = 15).** Rats received daily subcutaneous injections of 0.1 ml isotonic NaCl solution. After randomization, 5 rats received a single intraperitoneal injection of 0.1 ml 0.1 M citrate buffer on the following day. Another 5 rats received 1.0 ml of 0.9% NaCl solution via gastric gavage (Popper & Sons, Inc., USA) under light ether anesthesia daily for 30 days, starting on day 14. The remaining 5 rats remained intact and were used to determine age-related myocardial baseline parameters for histological analysis;

— **group II (pathology induction, n = 30).** Heart failure was induced by subcutaneous administration of isoproterenol hydrochloride (Sigma, USA) at 80 mg/kg body weight, dissolved in 0.1 ml isotonic NaCl, given twice with a 24-h interval. Experimental diabetes mellitus was induced 24 h later by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Sigma, USA), dissolved in 0.1 M citrate buffer (pH 4.5) at 5 mg/100 g body weight;

— **group III (empagliflozin, n = 10).** Fourteen days after streptozotocin administration, rats received empagliflozin intragastrically at a dose of 10 mg/kg body weight, dissolved in 1.0 ml of 0.9% NaCl, once daily for 30 days;

— **group IV (empagliflozin + sacubitril/valsartan, n = 10).** Treated as in group III, but in addition received sacubitril/valsartan at 60 mg/kg body weight in combination with empagliflozin (10 mg/kg) daily for 30 days.

At the end of the experiment, animals were sacrificed by ether inhalation overdose.

Heart tissue samples were processed according to standard histological techniques. Sections were stained with hematoxylin and eosin for routine histological evaluation.

Morphometric measurements were performed using an image analysis system comprising an Axioscope microscope (Zeiss, Germany) and a Toupcam UHCCD05100KPA digital camera (Hangzhou ToupTek Photonics Co., Ltd, China). Metric characteristics of cardiomyocytes were evaluated using UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00). The system was calibrated with the MIRA test sample (GOST 7.216.028-01, Research Institute “Kvant”).

Measurements included perimeter (P) and cross-sectional area (S) of cardiomyocytes and their nuclei, performed exclusively on transverse sections.

Statistical processing of morphometric parameters was carried out using StatPlus and Statistica 6.0 for Windows software packages.

Results

In group II rats, in which combined experimental diabetes mellitus and heart failure were induced, histological examination revealed profound structural alterations in the myocardium. The microcirculatory bed showed uneven engorgement of capillaries and venules, accompanied by moderate interstitial edema. Cardiac muscle fibers exhibited heterogeneous morphological changes, including both hypertrophic and atrophic cardiomyocytes. Many fibers had blurred and indistinct contours, and numerous cells acquired irregular polygonal shapes. The deformation of cardiomyocytes was related both to focal stromal edema and to pathological changes in the sarcoplasm (Fig. 1A).

In some predominantly shrunken and atrophic cells, the sarcoplasm became homogenous, with a loss of myofibril differentiation. Nuclei were frequently absent, and when present often showed signs of karyopyknosis. In many cardiomyocytes, cytoplasmic homogenization was combined with focal edema and dissolution of myofibrils. In cases of diffuse sarcoplasmic edema, the cytoplasm

acquired a felt-like appearance with disorganized bundles of myofibrils and small foci of homogenization. The most severe degree of cytoplasmic swelling manifested as formation of irregularly rounded or elongated intracellular vacuoles. Nuclear polymorphism was a prominent feature: some cardiomyocytes contained enlarged nuclei with uneven chromatin distribution and lightened areas of karyoplasm with a centrally located nucleolus, while others showed small, elongated, basophilic nuclei with homogenous karyoplasm.

Interstitial changes included moderate to severe fibroblastic infiltrates, occasionally accompanied by macrophages, on the background of connective tissue proliferation. Masson's trichrome staining revealed widespread areas of interstitial fibrosis, with thick bundles of collagen fibers infiltrating myocardial fascicles. The newly formed connective tissue consisted of chaotically oriented mature collagen bundles interspersed with younger fibrils and small deposits of amorphous ground substance. Fibrotic zones were penetrated by numerous capillaries, some of which exhibited congestion. At the periphery of fibrotic regions, severe disorganization of muscle bundles was evident, with loss of parallel orientation, fiber deformation, and frequent fragmentation caused by collagen invasion. Mixed-cell infiltrates were consistently observed in these areas (Fig. 1B).

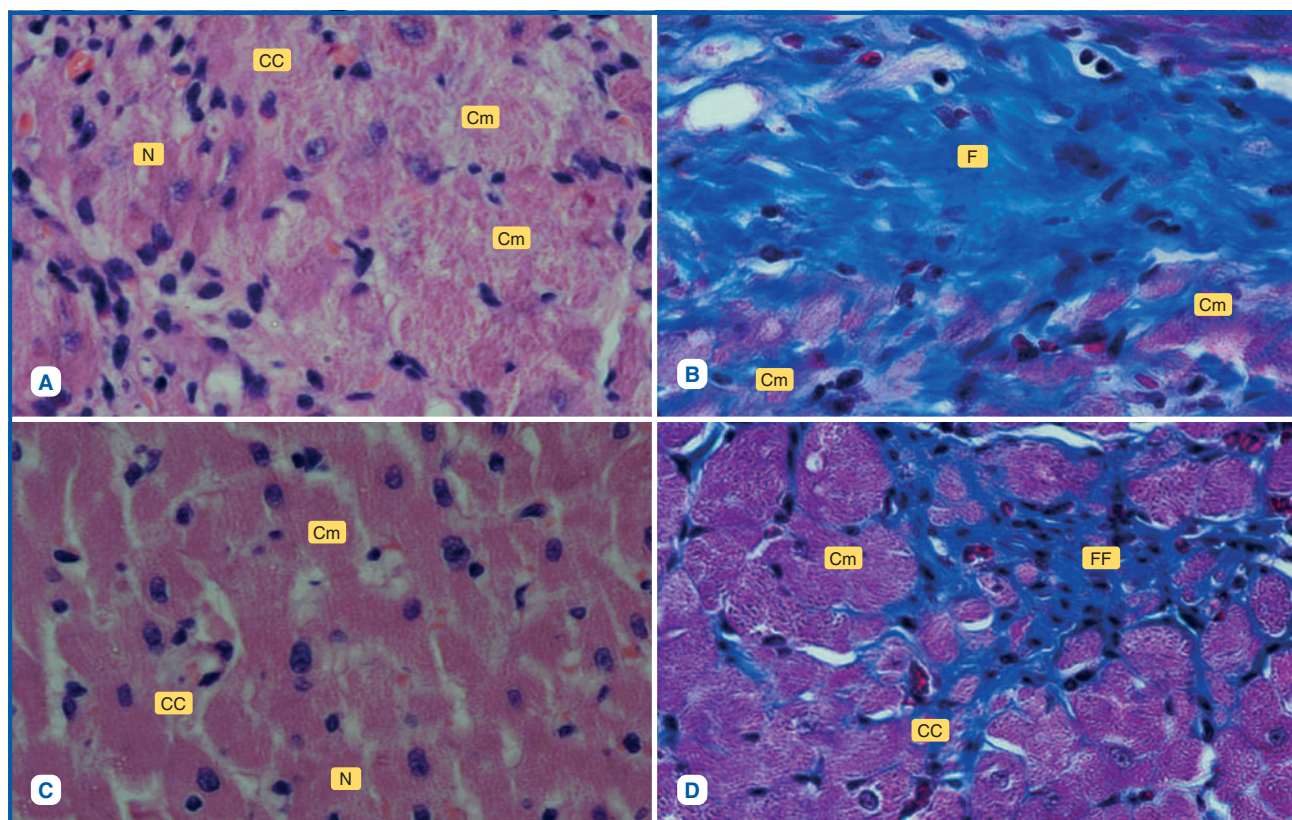


Figure 1. Morphological changes of the myocardium in white rats from different experimental groups (magnification $\times 576$): A — capillary congestion, stromal edema, hypertrophy, atrophy, sarcoplasmic swelling of cardiomyocytes, hypertrophy and vacuolization of nuclei in group II. Hematoxylin and eosin stain; B — massive fibrous tissue proliferation in the myocardium of group II rats after administration of streptozotocin and isoproterenol hydrochloride. Masson's trichrome stain; C — hypertrophy of cardiomyocytes and their nuclei, perivascular edema of the myocardium in group III. Hematoxylin and eosin stain; D — focal interstitial fibrosis of the myocardium in group III rats. Masson's trichrome stain

Notes: CC — capillary congestion; Cm — cardiomyocytes; N — nuclei; F — extensive fibrosis; FF — focus of fibrosis.

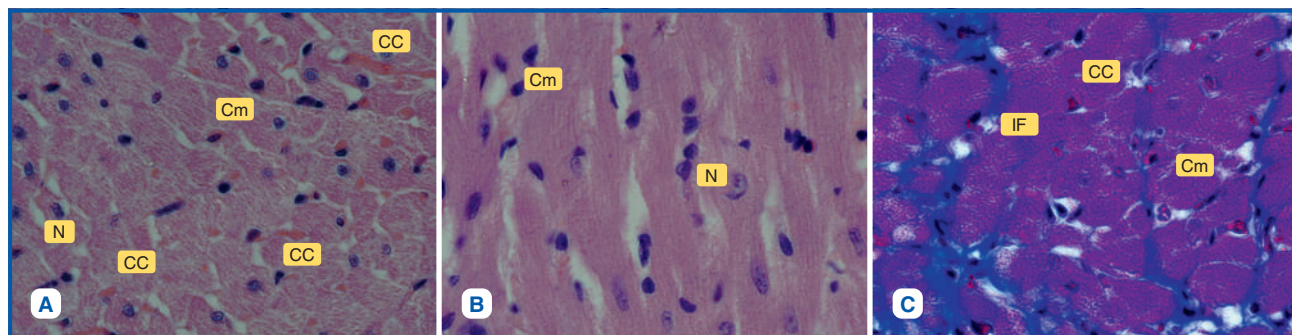


Figure 2. Morphological features of the myocardium in group IV rats (magnification $\times 576$): A — ordered arrangement of myofibrils and mild intracellular edema of cardiomyocytes. Hematoxylin and eosin stain; B — deformation, hypertrophy, and focal clearing of sarcoplasm in cardiomyocytes, with interstitial myocardial edema. Hematoxylin and eosin stain; C — thin layers of connective tissue in the myocardial stroma. Masson's trichrome stain

Notes: CC — capillary congestion; Cm — cardiomyocytes; N — nuclei; IF — interstitial fibrosis.

Morphometric analysis confirmed these findings: the mean cross-sectional area of cardiomyocytes increased significantly to $351.27 \pm 16.20 \mu\text{m}^2$ compared with $217.48 \pm 9.47 \mu\text{m}^2$ in the control group ($p < 0.01$). Nuclear profile area was likewise increased ($38.19 \pm 2.14 \mu\text{m}^2$ vs. $21.06 \pm 0.93 \mu\text{m}^2$ in controls, $p < 0.01$). These quantitative changes likely reflected cytoplasmic and nuclear edema in cardiomyocytes (Fig. 1C).

In rats treated with empagliflozin following induction of combined pathology (group III), myocardial morphology showed notable improvement. The overall architecture of muscle bundles became more homogeneous compared with group II. Hypertrophy was still present but was mostly mild to moderate, and cardiomyocytes displayed alternating diameters rather than profound deformation. Sarcolemmal damage was less pronounced, although cell boundaries were sometimes indistinct. Myofibrils appeared more regularly arranged. Diffuse sarcoplasmic edema was mild and accompanied by myofibrillar separation, while homogenization of the cytoplasm occurred only rarely. Cytoplasmic vacuolization was virtually absent, with only occasional small vacuoles in isolated cells.

Nuclear changes were less pronounced, with hypertrophied, rounded nuclei appearing more frequently, and vacuolization of the karyoplasm being far less common than in group II. The interstitium demonstrated only mild edema and irregular vascular congestion. Fibrosis was markedly reduced: instead of extensive fields of connective tissue proliferation, only small focal deposits were present, localized to limited areas within fascicles. Collagen fibers were generally arranged as thin to moderately thick layers, sometimes associated with mild mixed macrophage-fibroblast infiltration. Importantly, in most fibrotic zones, muscle fibers retained striation and relatively preserved sarcoplasmic organization despite local deformation.

Morphometry supported these qualitative observations. The mean cross-sectional area of cardiomyocytes decreased significantly to $293.89 \pm 12.70 \mu\text{m}^2$, smaller than in group II ($p < 0.01$), though still larger than in controls ($p < 0.01$). Nuclear area was reduced to $27.34 \pm 2.18 \mu\text{m}^2$ compared with $38.19 \pm 2.14 \mu\text{m}^2$ in untreated pathological animals ($p < 0.01$), but remained above the control level

($21.06 \pm 0.93 \mu\text{m}^2$, $p < 0.01$). These data reflected partial regression of cellular edema and hypertrophy under empagliflozin treatment (Fig. 1D).

Rats treated with combined empagliflozin and sacubitril/valsartan (group IV) demonstrated the most pronounced normalization of myocardial morphology. Interstitial edema, including pericapillary swelling, was markedly reduced or absent. Capillary congestion was rare, and the diameter of microvascular channels was closer to physiological limits. Cardiomyocyte hypertrophy and atrophy were diminished, and the myocardial tissue appeared more uniform. Sarcoplasm showed orderly arrangement of myofibrils with only minimal diffuse swelling. Homogenization or oxyphilia of the cytoplasm was virtually absent, though anisochromia appeared as small scattered areas (Fig. 2A).

Residual pathological changes persisted in isolated zones, where hypertrophy, atrophy, or wave-like deformation of fibers could be detected. Occasional cardiomyocytes exhibited focal sarcoplasmic edema, cytoplasmic homogenization, or poor myofibril differentiation. Nuclei were mostly elongated with normal karyoplasm, although some cells contained enlarged, irregularly shaped nuclei with eccentric nucleoli and mild karyoplasmic edema.

Fibrotic remodeling was reduced even more substantially than in group III. The myocardial stroma contained very few fibrotic foci, and connective tissue appeared predominantly as thin bundles of collagen fibers, with sparse fibroblasts and occasional macrophages. Collagen deposition was limited, and most cardiomyocyte bundles retained structural integrity, with parallel orientation preserved (Fig. 2B).

Morphometric evaluation confirmed these findings: the mean cardiomyocyte cross-sectional area decreased to $235.29 \pm 7.51 \mu\text{m}^2$, approaching control values ($217.48 \pm 9.47 \mu\text{m}^2$). Nuclear profile area was $24.63 \pm 3.06 \mu\text{m}^2$, likewise close to control measurements ($21.06 \pm 0.93 \mu\text{m}^2$). These results reflected restoration of cellular morphology and a significant reduction of both intracellular and interstitial edema (Fig. 2C).

Overall, combined induction of diabetes and heart failure produced severe myocardial remodeling, characterized by edema, vacuolization, cytoplasmic homogenization, nuclear polymorphism, and interstitial fibrosis. Empagliflozin monotherapy partially attenuated these changes, reducing

edema and fibrosis and improving sarcoplasmic organization. However, the most significant therapeutic effect was observed with combined empagliflozin and sacubitril/valsartan therapy, which resulted in near-normalization of myocardial structure, attenuation of fibrosis, and morphometric parameters that approximated control values.

Discussion

In this study, we modeled combined streptozotocin-induced diabetes and isoproterenol-induced heart failure in rats, and assessed morphological and morphometric changes in the myocardium, as well as the effects of empagliflozin alone or in combination with sacubitril/valsartan. Our findings show severe cardiomyocyte injury, intracellular and interstitial edema, vacuolization, nuclear polymorphism, and extensive interstitial fibrosis in untreated pathological animals (group II). Empagliflozin monotherapy (group III) produced partial reversal of these changes, and the combined therapy (group IV) yielded a more robust normalization toward control morphology and morphometric parameters.

The morphological alterations we observed in group II — especially cytoplasmic homogenization, vacuolization, and loss of myofibrillar differentiation — are in line with known processes of diabetic cardiomyopathy and ischemic/hypertrophic injury. Hyperglycemia and oxidative stress induce advanced glycation end products (AGEs), mitochondrial dysfunction, and reactive oxygen species (ROS) generation, which disrupt intracellular calcium handling, damage membranes, and impair contractile proteins.

Moreover, interstitial edema and microvascular congestion reflect endothelial dysfunction and capillary leakage. Several recent studies emphasize the role of endothelial injury and oxidative stress as early drivers of cardiomyocyte damage and remodeling. For example, Todoriv et al. assessed endothelial function and oxidant status in rats with insulin resistance and obesity under iodine deficiency, demonstrating increased inducible NO synthase (iNOS) activity, elevated lipid peroxidation markers, and suppression of antioxidant enzymes in myocardium and serum [9]. Those results reinforce the notion that metabolic derangements propagate oxidative and endothelial injury in the myocardium, which may have contributed to the microcirculatory changes and interstitial damage seen in group II animals.

Empagliflozin has been shown to confer direct cardiac benefits beyond glycemic control. G. Nan et al. (2025) demonstrated that empagliflozin improves myocardial function and attenuates remodeling in heart failure settings [10]. In addition, E. Carluccio et al. (2023) explored left ventricular remodeling in patients treated with SGLT2 inhibitors and found improvements in filling pressure and reductions in indexed ventricular volumes [11].

In our work, empagliflozin monotherapy produced a more organized arrangement of myofibrils, reduced vacuolization, mitigated interstitial fibrosis, and decreased cardiomyocyte cross-sectional area and nuclear area relative to untreated pathology. These observations align with known anti-fibrotic, anti-oxidative, and anti-inflammatory effects of SGLT2 inhibitors. Indeed, Q. Zhang et al. (2024) in a review highlighted that SGLT2 inhibitors can reduce oxi-

dativ stress, improve endothelial function, reduce inflammation, and limit adverse remodeling in coronary disease contexts [12].

Our data suggest that combination therapy exhibits superior efficacy compared to monotherapy in restoring myocardial architecture, resolving edema, reducing fibrosis, and normalizing morphometric indices. This enhanced effect is plausible on mechanistic grounds: sacubitril/valsartan (an ARNI) potentiates natriuretic peptide activity, suppresses neurohormonal activation (renin-angiotensin-aldosterone), and exerts anti-fibrotic and anti-inflammatory actions. Such effects can be synergistic with empagliflozin's benefits on metabolism, oxidative stress, and endothelial function.

Although direct studies on this particular combination in the context of diabetic heart failure are relatively scarce, the concept of combining SGLT2 inhibitors with agents that more directly modulate remodeling and fibrosis is gaining interest. Although quercetin is a flavonoid rather than ARNI, the principle of additive benefit from multiple pathways is analogous.

In human studies, regression of left ventricular mass (LVMI) is one of the tangible indices of reverse remodeling under SGLT2 inhibitors. P. Puar et al. (2023) showed that empagliflozin treatment significantly reduced LVMI over 6 months, and that patients with higher baseline LVMI experienced greater regression [13]. Our morphometric findings — i.e., reductions in cardiomyocyte cross-sectional area toward control values — may represent a microstructural correlate of LVM regression at the cellular level.

Meanwhile, the broader literature also supports the concept that SGLT2 inhibitors enhance myocardial energetics, reduce interstitial fibrosis, and reduce oxidative stress — mechanisms that could underlie the morphological improvements we documented [14].

SGLT2 inhibitors have emerged as promising modulators of cardiac fibrosis, acting through multifaceted mechanisms including the suppression of profibrotic signaling pathways, oxidative stress, and inflammation [15]. A growing body of preclinical and translational evidence supports their ability to attenuate myocardial remodeling independent of glycemic control [16]. Early clinical findings suggest that regression of myocardial fibrosis may contribute to the cardioprotective effects observed in diabetic cardiomyopathy [17]. However, fibrosis-specific endpoints remain underrepresented in large-scale trials, and mechanistic validation in human tissues is limited [18]. Future research should prioritize the integration of advanced imaging, molecular profiling, and precise patient stratification to clarify the antifibrotic potential of SGLT2 inhibitors. Within this evolving therapeutic landscape, SGLT2 inhibitors hold considerable promise as disease-modifying agents targeting cardiac fibrosis across diverse cardiometabolic conditions.

Some limitations in our study should be acknowledged:

1. Duration. The 30-day intervention period may not fully capture late remodeling or long-term fibrotic regression.
2. Mechanistic biomarkers. We did not assess direct markers of oxidative stress, inflammation, apoptotic signaling, or molecular pathways (e.g. TGF- β , matrix metalloproteinases, natriuretic peptides). Correlating morpho-

logical changes with molecular endpoints would strengthen mechanistic insight.

3. Functional correlate. While morphology is instructive, functional assessments (e.g. echocardiography, hemodynamics) would help relate structural changes to cardiac performance.

4. Dose and timing. Optimization of dosage or temporal scheduling of therapies (which drug first, overlapping, longer durations) warrants further study.

5. Translation to humans. While animal models are informative, human pathophysiology is more complex; clinical validation is essential.

Future work might include combining histology with immunohistochemistry (e.g. collagen I/III, α -SMA, fibronectin), oxidative stress assays, and molecular gene/protein expression, as well as functional imaging of myocardial contractility or strain. Moreover, longer-term studies might reveal whether combination therapy not only halts but can reverse advanced remodeling and translate to better cardiac function.

Conclusions

Our morphological and morphometric results indicate that combined streptozotocin-isoproterenol pathology produces profound structural damage in the myocardium. Empagliflozin monotherapy partially ameliorates these injurious changes, but the combination with sacubitril/valsartan yields a markedly superior restorative effect — reducing intracellular and interstitial edema, hypertrophy, and fibrosis, and moving morphometric parameters closer to control levels. These findings support the rationale for using synergistic multimodal therapy in diabetic heart failure to achieve more complete myocardial remodeling reversal.

References

1. Karuna N, Kerrigan L, Edgar K, Ledwidge M, McDonald K, et al. Sacubitril/valsartan attenuates progression of diabetic cardiomyopathy through immunomodulation properties: an opportunity to prevent progressive disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2025 May 14;24(1):206. doi: 10.1186/s12933-025-02741-5.
2. Hernandez AF, Udell JA, Jones WS, Anker SD, Petrie MC, et al. Effect of Empagliflozin on Heart Failure Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the EMPACT-MI Trial. *Circulation*. 2024 May 21;149(21):1627-1638. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069217.
3. Umaña Mejía CA, Flores Valdés JR, Alvarado Corletto D, Trujillo Asturias MA, Rojo Mendoza AI, et al. Efficacy of Empagliflozin Versus Placebo in Patients With Recent Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Cureus*. 2025 Jul 5;17(7):e87354. doi: 10.7759/cureus.87354.
4. Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024 Apr 25;390(16):1455-1466. doi: 10.1056/NEJMoa2314051.
5. Mustafa NH, Jalil J, Zainalabidin S, Saleh MSM, Asmadi AY, Kamisah Y. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 8;13:892460. doi: 10.3389/fphar.2022.892460.
6. Khan MS, Felker GM, Piña IL, Camacho A, Bapat D, et al. Reverse Cardiac Remodeling Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with and without Diabetes. *JACC Heart Fail*. 2021 Feb;9(2):137-145. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.014.
7. Carluccio E, Dini FL, Correale M, Dattilo G, Ciccarelli M, et al.; Working Group on Heart Failure of the Italian Society of Cardiology. Effect of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling compared with other renin-angiotensin system inhibitors: a difference-in-difference analysis of propensity-score matched samples. *Clin Res Cardiol*. 2024 Jun;113(6):856-865. doi: 10.1007/s00392-023-02306-0.
8. Furukawa N, Matsui H, Sunaga H, et al. Sacubitril/valsartan improves diastolic left ventricular stiffness with increased titin phosphorylation via cGMP-PKG activation in diabetic mice. *Sci Rep*. 2024;14:25081. doi: 10.1038/s41598-024-75757-8.
9. Todoriv TV, Voronych-Semchenko NM, Didushko OM. Changes of endothelial function and oxidant status in insulin resistance and obesity under the conditions of iodine deficiency. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(2):111-7. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1255.
10. Nan G, Yang CB, Jia ZK. The effect of empagliflozin on cardiac function and structure in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2025 May 27;21(2):146-154. doi: 10.5114/aic.2025.151600.
11. Carluccio E, Biagioli P, Reboldi G, Mengoni A, Lauciello R, et al. Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Sep 2;22(1):235. doi: 10.1186/s12933-023-01970-w.
12. Zhang Q, Deng Z, Li T, Chen K, Zeng Z. SGLT2 inhibitor improves the prognosis of patients with coronary heart disease and prevents in-stent restenosis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;10:1280547. doi: 10.3389/FCVM.2023.1280547.
13. Puar P, Hibino M, Mazer CD, Yan AT, Pandey AK, et al. Left ventricular mass predicts cardiac reverse remodelling in patients treated with empagliflozin. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jun 28;22(1):152. doi: 10.1186/s12933-023-01849-w.
14. Cosentino N, Trombara F, De Metrio M, Molinari C, Genovese S, et al. Cardiovascular Protection in Coronary Artery Disease: Mechanistic and Clinical Insights into SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Aug 14;18(8):1202. doi: 10.3390/ph18081202.
15. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinologii*. 2024 Mar 14;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
16. Karakasis P, Theofilis P, Vlachakis PK, Apostolos A, Milas N, et al. SGLT2 inhibitors and cardiac fibrosis: A comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*. 2025 Oct;50(10):103149. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2025.103149.
17. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, et al. 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.
18. Albulushi A, Askari KM, Al-Abedi AM, Al-Kulaibi MA, Hasan MS, et al. Impact of SGLT2 inhibitors on myocardial fibrosis in diabetic HFpEF: a longitudinal study. *Eur J Med Res*. 2025 Jul 8;30(1):592. doi: 10.1186/s40001-025-02834-7.

Received 14.08.2025

Revised 17.10.2025

Accepted 21.10.2025 ■

Information about authors

Larysa Kovalchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Biology and Medical Genetics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: lkovalchuk@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2878-3441>

Oksana Popadynets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: opopadynets@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2093-5984>

Oksana Didushko, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: odidushko@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7140-1595>

Haliya Kulynych, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, and Embryology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: galija1979@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0233-2282>

Mykyta V. Bielinskiy, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua, nbelinskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3838>

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

Inna Markiv, Assistant, Department of Histology, Cytology, and Embryology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: i.markiv22@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-2517-6086>

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

Information about funding. The study did not receive external funding.

Ковальчук Л.Є., Попадинець О.Г., Дідушко О.М., Кулинич Г.Б., Белінський М.В., Геращенко А.С., Марків І.М.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Експериментальний аналіз ремоделювання міокарда під впливом комбінованого метаболічного і гемодинамічного стресу та його фармакологічна корекція

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет і серцева недостатність є поширеними коморбідними станами, які взаємно посилюють патологічне ремоделювання міокарда. Гіпертрофія кардіоміоцитів та інтерстиціальний фіброз розглядаються як ключові морфологічні прояви цієї патології. Останніми роками з'явилися нові фармакологічні засоби, зокрема інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу й інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину, що довели здатність зменшувати вираженість ремоделювання і покращувати прогноз пацієнтів. Проте морфологічні кореляти дії цих препаратів на рівні кардіоміоцитів і стромі залишаються недостатньо дослідженими в експериментальних моделях.

Мета: вивчити гістологічні й морфометричні зміни міокарда у щурів із стрептозотозин-індукованим діабетом у поєднанні з ізопреналін-індукованою серцевою недостатністю, а також оцінити коригуючі ефекти монотерапії емпагліфлозином порівняно з комбінованим лікуванням емпагліфлозином і сакубітрилом/валсартаном. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 40 білих безпородних щурів-самців, яких було розподілено на 4 групи: 1) контроль; 2) патологія без лікування (діабет + серцева недостатність); 3) емпагліфлозин (10 мг/кг внутрішньошлунково щодня протягом 30 днів); 4) емпагліфлозин (10 мг/кг) + сакубітрил/валсартан (60 мг/кг). Зразки міокарда забарвлювали гематоксиліном і еозином та за методом Массона. Морфометричний аналіз здійснювали із застосуванням мікроскопа Axioscope і цифрового аналізатора зображень. Вимірювали площу поперечного перерізу кардіоміоцитів та їх ядер. **Результати.** У тварин без лікування (II група)

виявлено нерівномірне повнокров'я капілярів, набряк стромі й виражені зміни кардіоміоцитів: гіпертрофія, атрофія, вакуолізація цитоплазми, поліморфізм ядер і збільшення інтерстиціального фіброзу. Морфометричні показники суттєво перевищували контрольні: площа кардіоміоцитів дорівнювала $351,27 \pm 16,20$ мкм² (проти $217,48 \pm 9,47$ мкм²; $p < 0,01$), площа ядер — $38,19 \pm 2,14$ мкм² (проти $21,06 \pm 0,93$ мкм²; $p < 0,01$). Монотерапія емпагліфлозином (III група) знижувала вираженість змін: фіброз був обмежений дрібними вогнищами, морфометричні параметри становили відповідно $293,89 \pm 12,70$ мкм² і $27,34 \pm 2,18$ мкм². Найбільш виражений позитивний ефект спостерігався у групі комбінованої терапії (IV): морфологічна картина міокарда ставала більш однорідною, набряк та фіброз значно зменшувались, морфометричні показники наближались до контрольних ($235,29 \pm 7,51$ мкм² та $24,63 \pm 3,06$ мкм²). **Висновки.** Емпагліфлозин чинить виражену кардіопротекторну дію в умовах поєднання діабету і серцевої недостатності, зменшуючи гіпертрофію та фіброз. Водночас комбіноване застосування емпагліфлозину та сакубітрилу/валсартану виявилось більш ефективним, забезпечуючи глибшу нормалізацію структури міокарда, зменшення інтрацелюлярного й інтерстиціального набряку, а також більш значуще наближення морфометричних показників до рівня інтактних тварин. Отримані результати підкреслюють перевагу комбінованого підходу для корекції складних коморбідних станів.

Ключові слова: емпагліфлозин; сакубітрил/валсартан; ремоделювання міокарда; фіброз; діабетична кардіоміопатія; серцева недостатність; експериментальні щури

Роль метформіну у лікуванні жінок із метаболічними порушеннями

Резюме. Актуальність. Метформін є препаратом першої лінії для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) завдяки високій ефективності, безпеці та доступності. Попри те, що це один із найстаріших цукрознижувальних препаратів, його актуальність залишається високою. **Матеріали та методи.** Пошук літератури проведено в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar за ключовими словами: metformin, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, polycystic ovary syndrome (PCOS), gestational diabetes mellitus (GDM). **Результати.** Метформін може застосовуватися як монотерапія у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м² з метою збільшення чутливості до інсуліну, поліпшення глікемічного профілю та ліпідного обміну. Метформін може бути доданий до терапії комбінованими оральними контрацептивами у пацієнток, які лікуються з приводу гірсутизму та дисменореї. Така комбінація може забезпечувати кращі клінічні ефекти, особливо у жінок із ІМТ > 30 кг/м², факторами ризику ЦД або порушеною толерантністю до глюкози. Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA) 2025 р., метформін не є препаратом першої лінії для лікування гестаційного діабету, але може розглядатися як альтернатива інсулінотерапії у разі її недоступності або протипоказань. Настанови NICE (2020) рекомендують застосування метформіну у вагітних з рівнем глюкози натще $< 7,0$ ммоль/л у разі неефективності модифікації способу життя. Метформін рекомендовано ADA (2025) для профілактики ЦД2, зокрема в осіб віком 25–59 років з ІМТ ≥ 35 кг/м², підвищеним рівнем глюкози плазми натще (≥ 6 ммоль/л) та глікованим гемоглобіном (HbA1c) $\geq 6,0$ %, а також у жінок із гестаційним цукровим діабетом в анамнезі. **Висновки.** Метформін є препаратом вибору для жінок із метаболічними порушеннями, зокрема при СПКЯ, може бути використаний при гестаційному діабеті як альтернатива інсуліну у разі його недоступності або наявності протипоказань. Окрім того, метформін рекомендований для профілактики ЦД2 у пацієнток із високим ризиком його розвитку.

Ключові слова: метформін; інсулінорезистентність; синдром полікістозних яєчників; гестаційний цукровий діабет; предіабет; огляд

Вступ

Метформін є препаратом першої лінії для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), рекомендованим у багатьох провідних клінічних настановах, зокрема в настановах American Diabetes Association (ADA, 2025), European Association for the Study of Diabetes (EASD, 2022), National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2022), International Diabetes Federation (IDF, 2025) [1–4]. Попри те, що це один із найстаріших цукрознижувальних препаратів, який використовується в клінічній практиці вже понад 60 років, його актуаль-

ність залишається високою. Окрім доведеної глюкознижувальної ефективності, метформін має низку плейотропних ефектів: підвищує чутливість до інсуліну, сприяє помірному зниженню маси тіла, поліпшує ліпідний профіль, а також виявляє кардіопротекторні (дослідження UKPDS) та потенційні гепатопротекторні й антинеопластичні властивості [5].

Метою огляду є узагальнення сучасних міжнародних рекомендацій та наукових даних щодо механізмів дії, терапевтичних показань і клінічного значення метформіну у пацієнток із метаболічними порушеннями.

Матеріали та методи

Проведено пошук літератури у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar за статтями, опублікованими в період з 2000 до 2025 року. Використовувалися ключові слова та їхні комбінації: metformin, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, polycystic ovary syndrome (PCOS), gestational diabetes mellitus (GDM). Основну увагу приділено міжнародним рекомендаціям (Standards of Care in Diabetes — 2025 (ADA); ESHRE/ASRM PCOS Guideline (2023), NICE NG3 (2020)), результатам рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізом та систематичним оглядам.

Результати
Метформін: клінічна ефективність та механізми дії

Метформін — це пероральний цукрознижувальний препарат із групи бігуанідів. У печінці препарат знижує продукування та вивільнення глюкози, пригнічує ліпогенез, зменшує накопичення ліпідів [5]. У кишечнику посилює метаболізм глюкози в ентероцитах, стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), пригнічує активність дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), а також модулює кишкову мікробіоту [7–9]. У м'язовій і жировій тканині метформін підвищує чутливість до інсуліну та поліпшує утилізацію глюкози [10]. На рівні центральної нервової системи метформін асоціюється зі зниженням апетиту, що сприяє зниженню маси тіла [11]. Згідно з даними дослідження UKPDS, було доведено ефективність метформіну у зниженні ризику серцево-судинних подій і смертності у пацієнтів з надмірною вагою та ЦД2 [12]. Основні механізми дії та клінічно значущі ефекти метформіну подані у табл. 1.

Крім того, препарат має високий профіль безпеки, оскільки він не викликає гіпоглікемію, і є препаратом із низькою вартістю, що робить його доступним для широкого клінічного використання [13].

Роль інсулінорезистентності у розвитку метаболічних порушень, клінічні прояви та методи оцінки

Інсулінорезистентність (ІР) є одним із найпоширеніших метаболічних розладів, при якому порушується дія інсуліну у тканинах-мішенях [14]. Оскільки інсулін виконує різні функції в організмі людини, компенсаторна гіперінсулінемія, яка виникає внаслідок нездатності контролювати вуглеводний обмін, асоціюється з метаболічними та ендокринними порушеннями [14]. До найхарактерніших клінічних наслідків належать такі:

- порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще, порушена толерантність до глюкози, ЦД2);
- шкірні прояви (чорний акантоз, шкірні бородавки, вогнищева алопеція);
- порушення жирової тканини (ліпоатрофія, ліпогіпертрофія, абдомінальне ожиріння);
- порушення опорно-рухової системи (псевдоакромегалія, гіпертрофія м'язів);
- порушення ліпідного обміну (гіпертригліцеридемія);
- порушення репродуктивної системи (аменорея, гірсутизм, маскулінізація, олігоовуляція та порушення фертильності) [15].

ІР розглядається як спільний патофізіологічний механізм для багатьох клінічних станів, що часто об'єднуються під терміном «метаболічний синдром» [14]. Золотим стандартом оцінки ІР є еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест, який застосовується лише в умовах клінічних досліджень. Ця методика дозволяє визначити кількість глюкози, яку необхідно вводити внутрішньовенно протягом визначеного періоду для підтримання стабільного рівня глікемії в умовах індукованої гіперінсулінемії. Безперервна внутрішньовенна інфузія інсуліну блокує вироблення інсуліну підшлунковою залозою та вироблення глюкози печінкою. У клінічній практиці використовується індекс НОМА-ІР, який корелює з результатами клемп-тесту. На сьогодні немає жодних

Таблиця 1. Молекулярні та метаболічні ефекти метформіну [6]

Ефекти	Опис
Втрата ваги	Зниження апетиту і підвищена секреція ГПП-1
Антигіперглікемічний	— Зниження всмоктування вуглеводів (вплив на постпрандіальну глікемію); — інгібування печінкового глюконеогенезу: інгібування циклу Кребса та/або окисного фосфорилування за допомогою активації АМФК; — посилення інсуліноопосередкованого транспорту глюкози в скелетних м'язах: активація, експресія та переміщення з внутрішньоклітинного пулу GLUT-4
Антиліпідемічний	Посилення етеріфікації ВЖК та пригнічення ліполізу в жировій тканині
Захист β-клітин	Зниження глюкози та ліпотоксичності: збереження β-клітинної маси
Гепатопротекторний	Зниження інсулінорезистентності печінки та поліпшення ліпідного профілю
Онкопротекторний	— Непрямий ефект: через зниження інсулінорезистентності та зниження рівня ІФР-1; — прямий ефект: через АМРК-залежні та АМРК-незалежні клітинні шляхи
Кардіопротекторний	— Втрата маси тіла та поліпшення ліпідного профілю протягом тривалого періоду прийому препарату; — невизначені серологічні або ендотеліальні фактори, як-от інгібітор активатора плазміногену-1

Примітки: ВЖК — вільні жирні кислоти; АМФК — аденозинмонофосфатна протеїнкіназа; ГПП-1 — глюкагоноподібний пептид-1; ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту 1; GLUT-4 — транспортер глюкози типу 4.

клінічних стандартів оцінки концентрації інсуліну під час орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ). Клінічною ознакою набуті IP вважається абдомінальне ожиріння. Жінкам із високим ризиком порушень вуглеводного обміну рекомендовано проводити ОТТГ для виявлення постпрандіальної гіперглікемії, яка часто не виявляється при визначенні глікемії натще.

Метформін при синдромі полікістозних яєчників

СПКЯ — одне з найпоширеніших ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку, що характеризується гіперандрогенією, порушенням менструального циклу та полікістозними змінами яєчників [16]. Згідно з сучасними критеріями поширеність СПКЯ у загальній популяції становить від 10 до 13 % [16]. Клінічні прояви СПКЯ є різноманітними та змінюються протягом життя. Найчастішими симптомами у молодому віці є нерегулярний менструальний цикл, гірсутизм, збільшення ваги, облісіння за чоловічим типом, потемніння шкіри (акантоз), головний біль, а також психологічні розлади (низька самооцінка, депресія, тривожність) та репродуктивні порушення (безпліддя, ускладнення вагітності) [17]. З віком збільшується частка метаболічних та серцево-судинних ускладнень (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, атеросклероз), що погіршує якість життя та підвищує ризик деяких форм онкопатології [17]. Найбільш поширеними метаболічними ускладненнями у жінок із СПКЯ є: ЦД2 (5–10 %), предіабет (30–40 %), ожиріння (30–70 %) та абдомінальне ожиріння (50–60 %) [18]. Ці стани пов'язані з IP, компенсаторною гіперінсулінемією, підвищеним продукуванням андрогенів, посиленням проявів гіперандрогенії, оліго-/ановуляцією та безпліддям [18]. СПКЯ — це хронічне захворювання з динамічним перебігом, що потребує мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнток із залученням фахівців з педіатрії, гінекології, ендокринології, дерматології, діабетології, кардіології та геріатрії [17]. Протягом останніх двох десятиліть були розроблені й оновлені ключові консенсуси щодо критеріїв діагностики цього синдрому. У 2023 році міжнародна експертна група опублікувала оновлену Міжнародну настанову щодо діагностики та ведення пацієнток із СПКЯ [16]. Згідно з цією настановою діагноз СПКЯ у дорослих жінок (≥ 18 років) встановлюється за наявності двох із трьох таких ознак [16]:

- оліго- або ановуляція — менструальні цикли тривають понад 35 днів або менше ніж 8 менструацій на рік;
- клінічна та/або біохімічна гіперандрогенія;
- полікістозні яєчники за даними ультразвукового дослідження (УЗД): наявність ≥ 20 фолікулів діаметром 2–9 мм в одному яєчнику або об'єм яєчника ≥ 10 мл (за відсутності домінантного фолікула або жовтого тіла).

Якщо два перші критерії наявні, визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ) може використовуватись як альтернатива УЗД у дорослих жінок для встановлення діагнозу і підтвердження полікістозного фенотипу [16]. Для лабораторної діагностики рекомендується визначити: загальний та вільний тестостерон; SHBG (sex hormone-binding globulin); індекс вільних

андрогенів (FAI); андростендіон і дегідроепіандростерону сульфат (DHEA-S); лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) та їх співвідношення; АМГ; глюкозу натще, інсулін і НОМА-IR (або HbA1c); ліпіди та рівень вітаміну D. Перед встановленням діагнозу СПКЯ необхідно виключити інші етіології, слід дослідити: β -хоріонічний гонадотропін людини (вагітність), тиреотропний гормон (ТТГ) і вільний тироксин (vT_4) (патологія щитоподібної залози), пролактин (гіперпролактинемія), вільний кортизол в добовій сечі, добовий профіль кортизолу в сироватці крові, тест із дексаметазоном (синдром Кушинга), соматотропний гормон (при підозрі на акромегалію). Ключові положення викладено у Міжнародній доказовій настанові з діагностики та ведення синдрому полікістозних яєчників (PCOS, 2023) [16]:

- рекомендовано використовувати оновлені критерії, що передбачають можливість заміни УЗД визначенням рівня АМГ;
- необхідно здійснити комплексну оцінку репродуктивного, метаболічного, серцево-судинного та психологічного статусу пацієнтки;
- розробити індивідуальні плани медичного нагляду з акцентом на формування здорового способу життя та запобігання надмірній вазі. Рекомендується впровадження інтегрованих моделей для забезпечення спільного прийняття рішень лікарем і пацієнткою;
- фармакотерапія, зокрема метформін та комбіновані оральні контрацептиви (КОК), залишається основою лікування. Рекомендовано розглянути застосування інозитолів для поліпшення метаболічних показників, стимуляції овуляції та зменшення проявів гірсутизму;
- необхідно проводити скринінг та адекватне лікування депресії й тривоги, також важливо поліпшити обізнаність жінок та медичних працівників щодо сучасних підходів до ведення СПКЯ;
- усім пацієнткам рекомендується оцінка вуглеводного обміну під час першого візиту та кожні 1–3 роки залежно від чинників ризику розвитку ЦД. Проведення ОТТГ рекомендовано жінкам із $IMT \geq 25$ кг/м², порушенням глікемії натще, порушенням ОТТГ в анамнезі, гестаційним діабетом в анамнезі, обтяженою спадковістю за ЦД2 і метаболічними факторами ризику. Тест ОТТГ необхідно виконувати у всіх пацієнток, які планують вагітність або лікуються із приводу безпліддя.

Терапевтична тактика із застосуванням метформіну при СПКЯ

Метформін як монотерапія може розглядатись у пацієнток із $IMT \geq 25$ кг/м² з метою поліпшення метаболічних параметрів, зокрема IP, глікемічного профілю та рівня ліпідів. У дівчат-підлітків метформін також може застосовуватись для регуляції менструального циклу, проте доказова база щодо ефективності такого підходу обмежена. У пацієнток із $IMT < 25$ кг/м² препарат може бути використаний як монотерапія, однак і в цьому випадку доказова база залишається обмеженою. Метформін може бути доданий до терапії КОК у пацієнток із гірсутизмом та/або дисменореєю, КОК можуть

призначатися пацієнткам, які вже отримують метформін із приводу метаболічних порушень, асоційованих зі СПКЯ. Комбінація КОК і метформіну може мати переваги над монотерапією КОК або метформіном, особливо у жінок з ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, факторами ризику ЦД або порушеною толерантністю до глюкози. У разі наявності протипоказань до призначення КОК можна розглядати призначення метформіну для лікування пацієнток із нерегулярними менструаціями, при гірсутизмі рекомендовано застосування інших терапевтичних підходів [16]. При призначенні метформіну необхідне спільне прийняття рішень лікарем і пацієнткою з обговоренням доцільності терапії та підкресленням того, що метформін та ведення активного способу життя мають подібну ефективність. Легкі побічні ефекти, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту, залежать від дози препарату. Застосування низьких доз та препаратів із пролонгованим вивільненням може мінімізувати побічні ефекти і поліпшити прихильність до лікування. Рекомендована максимальна добова доза метформіну становить 2,5 г для дорослих та 2 г для підлітків. Довготривале лікування є безпечним з огляду на досвід застосування в інших групах населення, однак слід розглядати показання для його призначення. Прийом метформіну може спричинити зниження рівня вітаміну B_{12} , особливо в осіб із факторами ризику низького рівня вітаміну B_{12} (наприклад, ЦД, стани після бариатричних/метаболічних втручань, анемія, веганська дієта тощо), тому слід розглянути можливість моніторингу [16].

Метформін у період вагітності

Згідно з рекомендаціями ADA (2025) [19]:

- модифікація способу життя є ключовим компонентом лікування гестаційного цукрового діабету і може бути достатньою терапією для багатьох пацієнтів. Інсулінотерапію слід додавати за необхідності для досягнення цільових показників глікемії. Інсулін є препаратом вибору для лікування гестаційного цукрового діабету та ЦД2 під час вагітності;

- метформін та глібурид окремо або в комбінації не слід застосовувати як препарати першої лінії для лікування діабету під час вагітності, оскільки вони проникають через плаценту до плода і можуть бути недостатніми для досягнення глікемічних цілей. Інші пероральні та неінсулінові ін'єкційні препарати для зниження рівня глюкози не мають даних щодо довгострокової безпеки і не рекомендуються;

- якщо метформін застосовувався для лікування СПКЯ та індуkcії овуляції, його прийом слід припинити до кінця першого триместру.

Пероральні цукрознижувальні препарати можна розглядати як альтернативу лише для вагітних з гестаційним діабетом, яким показана медикаментозна терапія, але які через фінансові труднощі, брак навичок або культурні особливості не можуть безпечно чи ефективно застосовувати інсулін [19]. Через ризик затримки внутрішньоутробного росту або ацидозу при плацентарній недостатності метформін протипоказаний вагітним із гіпертензією, преєклампсією чи з підвищеним ризиком внутрішньоутробної затримки росту плода [19].

Згідно з клінічною настановою NICE NG3 «Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period» (2020) жінкам із гестаційним діабетом і рівнем глюкози натще $< 7,0 \text{ ммоль/л}$ рекомендовано лікування дієтою й фізичними навантаженнями [20]. Якщо протягом 1–2 тижнів не досягнуто цільових рівнів глікемії, рекомендовано додати метформін [20]. У разі неефективності метформіну або наявності протипоказань до його застосування слід призначати інсулінотерапію. Інсулін (з метформіном або без нього) рекомендовано призначати негайно, якщо рівень глюкози натще становить $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$ на момент діагностики або якщо рівень глюкози натще становить $6,0\text{--}6,9 \text{ ммоль/л}$ у поєднанні з ускладненнями вагітності (макросомія, гідрамніон) [20]. Слід зазначити, що метформін легко проникає через плаценту, в результаті чого рівень метформіну в пуповинній крові дорівнює або перевищує рівень метформіну в крові матері. Проте дані когортних досліджень на основі реєстрів та опублікованих результатів метааналізів вказують на відсутність підвищеного ризику вроджених аномалій або токсичності для плода/новонародженого внаслідок впливу метформіну у периконцепційний період та/або під час вагітності [21]. Метааналіз 24 досліджень за участю 4355 осіб продемонстрував, що при прийомі метформіну у дітей при народженні спостерігались: нижча маса тіла, нижчий ризик макросомії, нижча частота госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії та нижчий ризик неонатальної гіпоглікемії на 45 % порівняно з інсуліном (ОР 0,65; 95% ДІ 0,52–0,81; $p = 0,0001$) [22, 23]. Довгострокові дані залишаються неоднозначними: частина досліджень (наприклад, MiG TOFU) повідомляє про більші показники ІМТ і талії в дітей 4–9-річного віку, тоді як інші великі когортні роботи (фінський реєстр $> 10\,000$ випадків) таких відмінностей не підтверджують [24–27]. Згідно з рекомендаціями ADA (2025) метформін може використовуватись як альтернативний засіб контролю глікемії у жінок, яким протипоказана або недоступна інсулінотерапія [19].

Метформін при предіабеті

Згідно з настановами ADA «Standards of Medical Care in Diabetes — 2025»:

- метформін для профілактики ЦД2 слід розглядати у дорослих із високим ризиком розвитку ЦД2, а саме: у осіб віком 25–59 років з ІМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$, рівнем глюкози плазми натще $\geq 6 \text{ ммоль/л}$ та $\text{HbA}_{1c} \geq 6,0 \%$, а також у жінок із гестаційним цукровим діабетом в анамнезі [28];

- тривале застосування метформіну може бути пов'язане з дефіцитом вітаміну B_{12} ; слід розглянути можливість періодичної оцінки рівня вітаміну B_{12} в осіб, які лікуються метформіном, особливо у тих, хто страждає на анемію або периферичну нейропатію [28].

Дані довгострокових досліджень підтверджують ефективність метформіну у профілактиці ЦД2. У 3-річному рандомізованому дослідженні Diabetes Prevention Program (DPP; $n = 3234$) захворюваність на ЦД2 знизилася на 58 % при інтенсивній модифікації способу життя (ILS) і на 31 % при застосуванні метформіну (850 мг двічі на добу) порівняно з плацебо [29]. При по-

дальшому спостереженні DPP Outcomes Study (DPPOS; $n = 3195$), яке тривало 21 рік, відносно зниження ризику зберігалось: ILS — hazard ratio (HR) 0,76 (95% ДІ 0,68–0,85), метформін — HR 0,83 (0,74–0,93) [30]. Це збільшило медіану «життя без діабету» на 3,5 року у групі ILS і на 2,5 року у групі метформіну [30]. Підгруповий аналіз показав, що абсолютний ефект, виміряний як різниця ризиків порівняно з плацебо, від ILS був більшим у пацієнтів із вищими вихідними рівнями глюкози натще, HbA1c та сукупним клінічним ризиком, тоді як метформін демонстрував найвищу ефективність у молодших пацієнтів [30].

Висновки

Метформін є препаратом вибору для жінок із метаболічними порушеннями, зокрема при СПКЯ та предіабеті. Згідно з рекомендаціями ADA (2025) метформін не є препаратом першої лінії при гестаційному діабеті, однак може розглядатися, коли інсулінотерапія недоступна або протипоказана. Водночас у настанові NICE (2020) зазначено, що метформін може бути призначений у разі неефективності модифікації способу життя. Метформін також рекомендовано ADA (2025) для профілактики цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів із високим ризиком його розвитку.

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

Внесок авторів. Урбанович А.М. — ідея статті, огляд сучасної літератури, керівництво та написання тексту; Сідельник Н.Я. — оформлення статті відповідно до вимог журналу, редагування та доопрацювання відповідно до зауважень.

Список літератури

1. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes — 2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan;48(Suppl 1):S1–S366. doi: 10.2337/dc25-S001.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the ADA and the EASD. *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. London: NICE; 2022 [cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
4. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care 2025. Brussels: IDF; 2025.
5. Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. *Nature*. 2022;603(7899):159–165. doi: 10.1038/s41586-022-04431-8.
6. Cicero AFG, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):907–917. doi: 10.5114/aoms.2012.31622.
7. Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):219–222. doi: 10.1007/s00125-010-1986-3.
8. Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of

glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol*. 2006 Oct 10;547(1–3):192–9. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.07.043.

9. Cheng M, Ren L, Jia X, et al. Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol*. 2024;15:1347047. doi: 10.3389/fphar.2024.1347047.

10. Malin SK, Gerber R, Chipkin SR, Braun B. Independent and combined effects of exercise training and metformin on insulin sensitivity in individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):131–6. doi: 10.2337/dc11-0925.

11. Scott B, Day EA, O'Brien KL, et al. Metformin and feeding increase levels of the appetite-suppressing metabolite Lac-Phe in humans. *Nat Metab*. 2024;6:651–658. doi: 10.1038/s42255-024-01018-7.

12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.

13. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021 Jan 13;12:2042018820980225. doi: 10.1177/2042018820980225.

14. Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest*. 2021;131(4):e142245. doi: 10.1172/JCI142245.

15. Olatunbosun ST. Insulin resistance. Medscape. Updated 2025 Mar 17 [cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview>.

16. Teede HJ, Dokras A, Laven JJE, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. Melbourne: Monash University; 2023. doi: 10.26180/24003834.v1.

17. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28–38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024. PMID: 22153789.

18. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct;108(10):2447–2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463. PMID: 37580314; PMCID: PMC10505534.

19. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes — 2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan;48(Suppl 1):S306–S320. doi: 10.2337/dc25-S015. PMID: 39651985.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3]. London: NICE; 2015 [updated 2020 Dec 16; cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.

21. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, Xue Y, An RF. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(36):e4526. doi: 10.1097/MD.0000000000004526.

22. Sheng B, Ni J, Lv B, Jiang G, Lin X, Li H. Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2023 May;60(5):595–608. doi: 10.1007/s00592-022-02016-5.

23. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003–15.

24. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 Apr 13;6(1):e000456. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000456.

25. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roe-lants M, Carlsen SM, Ødegård R, Vanky E. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1612-1621. doi: 10.1210/jc.2017-02419.

26. Hanem LGE, Salvesen Ø, Júlíusson PB, Carlsen SM, Nos-sum MCF, Vaage MØ, Ødegård R, Vanky E. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Mar;3(3):166-174. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30385-7.

27. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärämäki M, Morin-Papunen L, Schlachter J; CLUE Study Group; Hakkarainen KM, Korhonen P. Metformin in pregnancy and risk

of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Jan;10(1):e002363. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002363.

28. American Diabetes Association Professional Practice Com-mittee. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes — 2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S50-S58. doi: 10.2337/dc25-S003.

29. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or met-formin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.

30. Knowler WC, Doherty L, Edelstein SL, et al. Long-term ef-fects of lifestyle and metformin interventions on type 2 diabetes inci-dence over 21 years in the US Diabetes Prevention Program. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 Jun;13(6):469-481. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00022-1.

Отримано/Received 04.05.2025
Рецензовано/Revised 11.06.2025
Прийнято до друку/Accepted 19.06.2025 ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>
Nadiia Sidelnyk, medical student, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nadiiasidelnyk7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4929-7641>

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.M. Urbanovych — author of the article idea, supervised the work, wrote the manuscript, and selected relevant literature; N.Ya. Sidelnyk — formatted the article according to the journal's requirements and edited the text.

A.M. Urbanovych, N.Ya. Sidelnyk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The role of metformin in the treatment of women with metabolic disorders

Abstract. Background. Metformin is a first-line drug for the treat-ment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) due to its high efficacy, safety and availability. Despite being one of the oldest hypoglycaemic drugs, it remains highly relevant in current clinical practice. **Materials and methods.** A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using the following keywords: metformin, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, polycystic ovary syndrome, gestational diabetes mellitus. **Results.** Metformin can be used alone in patients with polycystic ovary syndrome and body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² to improve insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid metabolism. Metformin can be added to combined oral contraceptive therapy in patients being treated for hirsutism and dysmenorrhea. This combination may offer better clinical outcomes, especially in women with BMI > 30 kg/m², risk factors for diabetes, or impaired glucose tolerance. According to the American Diabetes Association (ADA, 2025), metformin is not a first-line treatment for

gestational diabetes but may be considered as an alternative to insulin therapy when insulin is contraindicated or unavailable. NICE guide-lines (2020) support the use of metformin in pregnant women with fasting plasma glucose < 7.0 mmol/L if lifestyle modifications are ineffective. Metformin is also recommended by the ADA (2025) for the prevention of T2DM, particularly in adults aged 25–59 years with BMI ≥ 35 kg/m², elevated fasting plasma glucose (≥ 6.0 mmol/L) or glycated haemoglobin ≥ 6.0 %, and in women with a history of gestational diabetes. **Conclusions.** Metformin is the drug of choice for women with metabolic disorders, particularly polycystic ovary syndrome. It may be used as an alternative to insulin therapy in ges-tational diabetes when insulin is unavailable or contraindicated. In addition, metformin is recommended for the prevention of T2DM in patients at high risk of its development.

Keywords: metformin; insulin resistance; polycystic ovary syn-drome; gestational diabetes; prediabetes; review

Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують оригінальні лікарські за-соби Глюкофаж® (звичайний метформін) і Глюкофаж® XR (препарат пролонгованого вивільнення) [1]. Глюкофаж® і Глюкофаж® XR справляють антигіпергліке-мічний ефект завдяки декільком механізмам: зменшення продукування глюкози в печінці, зміни обміну глюкози та мікробіому кишечника, активація АМФК і транспортної здатності усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT). Слід зауважити, що Глюкофаж® XR — оригінальний препарат, показаний не тільки для лікування діабету 2-го типу, але і для його профілактики згідно з рекомендаціями ADA 2025. Саме оригінальні препарати Глюкофаж® і Глюкофаж® XR виготов-ляються на виробничих майданчиках «Мерк Санте» (Франція), «Мерк СЛ» (Іспанія) за повним замкненим циклом виробництва [2].

UA-GLUC-PUB-072025-313

1. https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2Fwww.dec.gov.ua%2Fwp-content%2Fuploads%2F2025%2F05%2Fproyekt-pereliku-orginalnyh-lz_stanom-na-02.05.2025.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK.
2. <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%C3%EB%FE%EA%EE%F4>.

N.V. Boruta, V.I. Shepitko, V.V. Mykhailenko, O.V. Vilkhova, M.V. Rud, O.D. Lysachenko, L.B. Pelypenko, O.V. Voloshyna, O.A. Levchenko, S.I. Serbin, Ye.V. Stetsuk
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Morphometric evaluation of the exocrine and the endocrine parts of the pancreas in rats under conditions of long-term triptorelin exposure (experimental study)

Abstract. Background. Correction of a number of pathological conditions that are androgen-dependent is based on anti-hormone therapy, in particular the use of triptorelin, a synthetic analogue of gonadotropin-releasing hormone, which centrally suppresses testosterone synthesis and leads to chemical castration. Nevertheless, clinical experience indicates that patients receiving triptorelin frequently report adverse reactions affecting the gastrointestinal tract, specifically the pancreas. The purpose of the study is to establish morphological changes in the structural components of the haemomicrocirculatory bed, exocrine and endocrine parts of the pancreas. This will be conducted under conditions of experimental modelling of chemical castration using triptorelin over a 12-month period to determine the direct and indirect effects of the drug on these structures. **Materials and methods.** Thirty-five male white rats weighing 180–260 grams were used for the study and divided into two groups. The control group consisted of 10 animals. The experimental group included 25 rats, 5 animals for each of the five study periods: 1st, 3rd, 6th, 9th and 12th months. The animals in the experimental group were subcutaneously injected with triptorelin at a dose of 0.3 mg/kg of active substance for 12 months. Five animals were taken from the experimental group and a morphological study of the haemomicrocirculatory bed, exocrine and endocrine sections of the pancreas was conducted. **Results.** The morphometric investigation enabled the evaluation of the impact of triptorelin on the morphofunctional characteristics of the haemomicrocirculatory bed of the exocrine and endocrine apparatus of the pancreas. The alterations that transpired during the 1st month of the experiment were marked by moderate stabilisation in the structure of the exocrine apparatus and vasodilation, signifying the activation of compensatory mechanisms. Starting from the third month, there have been some structural changes in the acini and blood vessels, which have led to dystrophic changes in the exocrine cells and stromal cells. These alterations reached their peak in the ninth month of the experiment, which shows that the functionality of the cellular component has been suppressed. By the 12th month, there is a decrease in the number of dystrophically altered cells, which is probably due to those that were previously in the compensation stage, demonstrating a certain, although limited, mechanism of adaptation of the body. **Conclusions.** Triptorelin causes a chronic pathological process in the pancreas, which begins with circulatory disorders and leads to pronounced functional and morphological degradation of cellular structures, despite short-term adaptive mechanisms. **Keywords:** pancreas; testosterone; releasing factor; triptorelin; haemomicrocirculatory bed; endocrine cells; exocrine cells; morphometry

Introduction

The pancreas (PG) is a key organ of the digestive and endocrine systems that performs important functions in the body: it ensures digestion and regulates carbohydrate metabolism [1]. Its normal functioning critically depends on adequate blood supply, which is provided through the haemomicrocirculatory bed (HMCB) [2]. Disruption of this process caused by structural changes in blood vessels can

lead to dystrophic and degenerative processes, which negatively affect the homeostasis of the entire body. In modern biological and medical science, the relevance of studying the PG is growing, in particular due to the side effects of some drugs [3, 4].

Prostate cancer (PCa) is one of the most common diseases among men, ranking first in terms of the number of patients in European countries after cardiovascular disease.

ses [5, 6]. Since PCa is androgen-dependent [7], its treatment is often based on hormone therapy, in particular the use of triptorelin, a synthetic analogue of gonadotropin-releasing hormone, which centrally suppresses testosterone synthesis and leads to chemical castration. However, clinical evidence indicates that patients receiving triptorelin frequently report gastrointestinal side effects, including nausea, constipation, diarrhoea, and other symptoms, suggesting a potential impact of the drug on the digestive system [8, 9]. The pancreas is a key organ of mixed secretion, providing both digestion and carbohydrate metabolism [10, 11]. Its normal functioning depends on adequate blood supply, which is provided through the haemomicrocirculatory bed (HMCB) [12, 13]. In this context, it became necessary to study the indirect effect of triptorelin on the pancreas via the hypothalamus-pituitary-testicular-testosterone-pancreas system [14]. The study of morphological changes in the structure of the haemomicrocirculatory bed and PG cells (exocrine cells, endocrine cells, endothelial cells) during hormone therapy is extremely relevant [15]. This will not only allow us to understand the pathogenesis of side effects, but also to develop effective methods for their correction. All these studies are crucial for improving the quality of life of patients receiving vital treatment [16].

The purpose of the study is to establish morphological changes in the structural components of the haemomicrocirculatory bed, exocrine and endocrine parts of the pancreas under conditions of experimental modelling of chemical castration using triptorelin over a 12-month study period, in order to determine the direct and indirect effects of the drug on these structures.

Connection between the publication and planned research work. This work is part of the research project “Experimental morphological study of the effect of diphereline and cryopreserved placental transplants on the morphofunctional status of a number of internal organs”, state registration number 0124U003358.

Materials and methods

The present study was conducted on 35 male white rats, with a mean weight of 180–260 grams, which were divided into two groups. The control group comprised 10 animals. The experimental group comprised 25 rats, with five animals assigned to each of the five study periods: 1st, 3rd, 6th, 9th and 12th months. The animals in the experimental group were administered triptorelin subcutaneously at a dose of 0.3 mg/kg [6, 17] of the active substance for a period of 12 months.

Animals from the experimental group were removed from the experiment at a rate of five rats per study period. A morphological study of the structures of the haemomicrocirculatory bed, exocrine and endocrine divisions of the pancreas was performed.

Material for microscopic examination of the pancreas was collected immediately after euthanasia of the animals. Samples were embedded in paraffin using standard techniques and semi-thin sections were prepared and stained with haematoxylin and eosin [4].

A Konus Biorex-3 microscope (serial number 5604) was used to study histological structures and perform microphotography with cell morphometry. The microscope was equipped with a DCM 900 digital camera and adapted software.

During the course of the study, a morphometric evaluation was conducted. This evaluation entailed the calculation of the mean diameters of the vessels (arterioles, venules, capillaries) present within the haemomicrocirculatory bed of both the exocrine and endocrine regions of the pancreas in rats. The diameters of the cytoplasm and nucleus of exocrine and endocrine cells were also measured, where D denotes the horizontal measurement and d signifies the vertical measurement. Quantitative analysis of cell representation was performed at $\times 400$ magnification. The area of the nucleus and cytoplasm of cells was calculated using the ellipse formula: $S = \pi Dd/4 \mu m^2$.

The statistical processing of the obtained data was performed in Microsoft Office Excel. Statistical significance was considered as $p < 0.05$.

Results

Morphometric enumeration and statistical evaluation of mathematical data derived from pancreatic micro-preparations revealed particular dynamics in morphometric alterations. Thus, morphological examination of the afferent link of the HMCB and morphometric calculation revealed an expansion of $28.04 \pm 0.63 \mu m$ at $p < 0.05$, compared to the control group of $23.92 \pm 0.27 \mu m$ (Table 1), as signs of initial hyperaemia (due to increased blood flow) of the exocrine part of the pancreas in the form of a protective reaction to inflammation (Fig. 1).

The third month of the experiment was characterised by a sharp narrowing of arterioles to $20.60 \pm 1.05 \mu m$ at $p < 0.05$. The spasm resulted in ischaemia (decreased blood flow) in both the endocrine and exocrine parts of the pancreas (Fig. 1).

Table 1. Dynamics of changes in the average diameters of pancreatic microvessels in the experiment (μm)

	Arterioles	Capillaries	Venules
Control group	23.92 ± 0.27	7.41 ± 0.18	35.68 ± 1.53
1 month	$28.04 \pm 0.63^*$	$9.31 \pm 0.21^*$	38.14 ± 1.62
3 months	$20.60 \pm 1.05^*$	8.07 ± 1.45	$21.69 \pm 0.79^*$
6 months	$29.25 \pm 0.95^*$	8.26 ± 1.67	$24.81 \pm 0.65^*$
9 months	23.07 ± 0.90	7.74 ± 1.24	$26.00 \pm 0.62^*$
12 months	$32.53 \pm 1.88^*$	$8.83 \pm 1.48^*$	$27.70 \pm 1.55^*$

Note: * — $p < 0.05$ compared to the control group of animals.

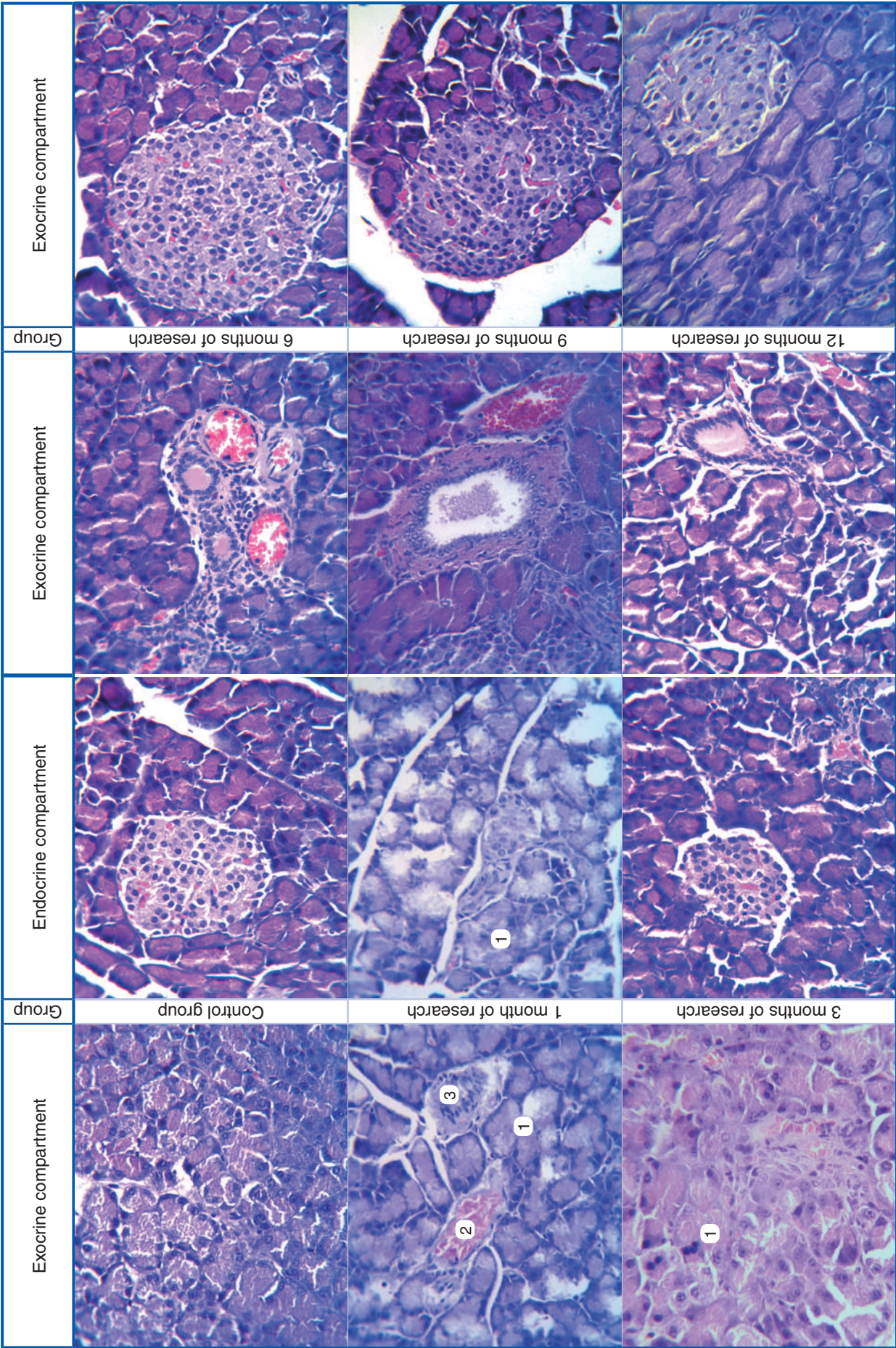


Figure 1. Changes in the endocrine and exocrine parts of the pancreas: 1 — pancreatic acini, 2 — vein, 3 — interlobular duct. Haematoxylin and eosin staining, x400

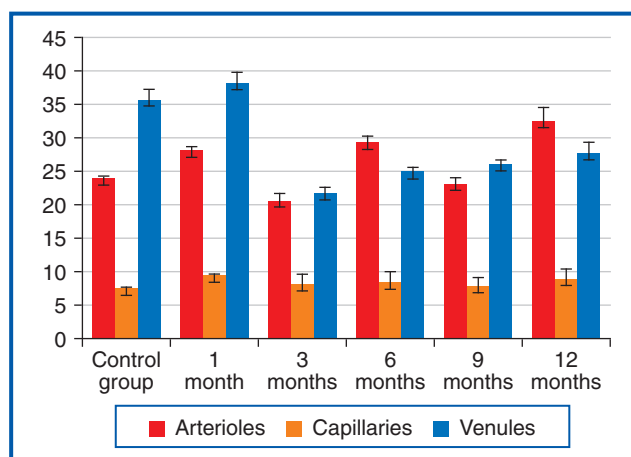


Figure 2. Dynamics of changes in the average diameters of pancreatic microvessels in the experiment (μm)

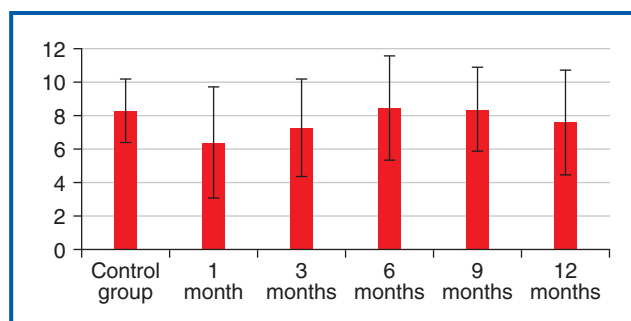
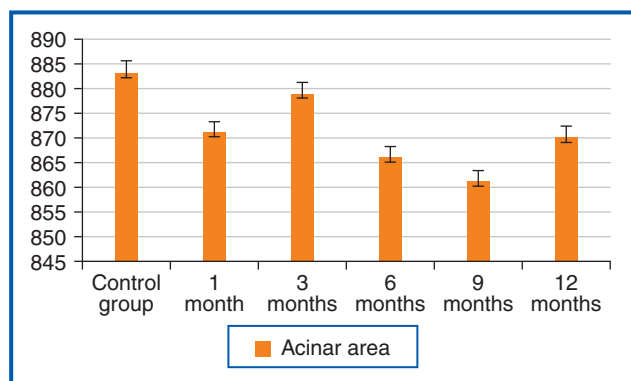


Figure 3. Dynamics of morphometric changes of capillary diameter in the pancreatic endocrine compartment (μm)



A sharp expansion was observed in the sixth month of observation and amounted to $29.25 \pm 0.95 \mu\text{m}$ at $p < 0.05$, compared to both the previous observation period and the control group (Table 1). The maximum dilation of arterioles indicates a violation of the vascular wall tone or the spread of inflammation to the gland tissues.

The ninth month of observation was characterized by a return to the control group values. At the twelfth month of the experiment, the maximum expansion of the wall of the afferent link was $32.53 \pm 1.88 \mu\text{m}$ at $p < 0.05$ (Table 1). Sustained significant dilation is likely due to irreversible vascular wall and gland tissue damage or persistent chronic gland inflammation.

The exchange link of the pancreatic HMCB also had a number of distinctive abnormalities during the experiment, which manifested themselves in changes in the lumen of the capillaries, both in the exocrine and endocrine parts of the gland. The first month of the experiment was characterised by an augmentation of the indicator to $9.31 \pm 0.21 \mu\text{m}$ at $p < 0.05$ (Table 1). This indicates initial reactions to increased blood flow with an enlargement of the arterioles at this stage of the experiment (Fig. 1).

The 3rd, 6th, and 9th months of the experiment were slightly different from the control group. The capillary diameter stayed relatively stable and didn't have a statistically significant difference from the control, showing that the exchange part of the vessel is less sensitive to changes in the middle phase of the experiment.

In the 12th month of the study, a slight expansion of the capillaries was observed, reflecting a persistent microcirculation disorder (Fig. 2, 3).

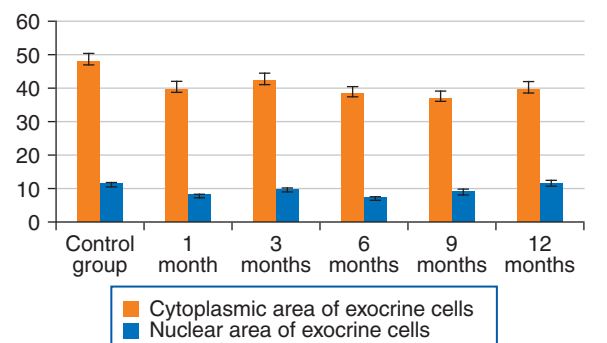


Figure 4. Dynamics of morphometric changes in the pancreatic exocrine compartment

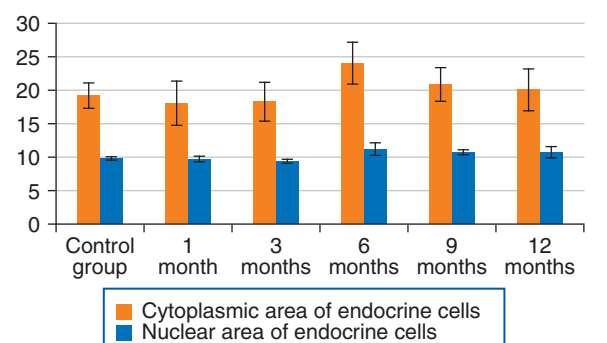
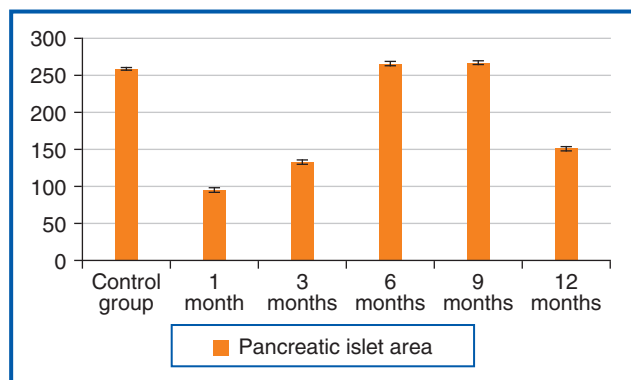


Figure 5. Dynamics of morphometric changes in the pancreatic endocrine compartment

Table 2. Dynamics of morphometric changes in the pancreatic endocrine compartment, μm^2

Parameters	Control group	1 month	3 months	6 months	9 months	12 months
Pancreatic islet area	258.91 $\pm$ 1.90	95.91 $\pm$ 3.32*	133.24 $\pm$ 2.89*	265.81 $\pm$ 3.12	267.10 $\pm$ 2.50	151.61 $\pm$ 3.14*
Cytoplasmic area of endocrine cells	19.16 $\pm$ 0.21	18.03 $\pm$ 0.44	18.27 $\pm$ 0.27	23.97 $\pm$ 0.93*	20.84 $\pm$ 0.37*	19.99 $\pm$ 0.85
Nuclear area of endocrine cells	9.84 $\pm$ 0.14	9.70 $\pm$ 0.64	9.44 $\pm$ 0.24	11.25 $\pm$ 0.78*	10.73 $\pm$ 0.17	10.78 $\pm$ 0.54
Nuclear-cytoplasmic ratio of endocrine cells	0.51 $\pm$ 0.01	0.53 $\pm$ 0.01	0.52 $\pm$ 0.01	0.46 $\pm$ 0.01*	0.51 $\pm$ 0.01	0.53 $\pm$ 0.01

Note: * — $p < 0.05$ compared to the control group of animals.

When studying the venous link of the HMCB on pancreatic micro-preparations, it was found that the indicator for the first month of observation increased slightly to $38.14 \pm 1.62 \mu\text{m}$, but this is statistically irrelevant to the control group indicator (Table 1) and corresponds to an increase in blood flow (Fig. 1).

In the subsequent stages of the experiment, specifically in the 3rd, 6th, 9th, and 12th months, there was a persistent narrowing of the venules at $p < 0.05$ compared to the control group. The maximum narrowing at the 3rd and 6th months ($21.69 \pm 0.79 \mu\text{m}$ and $24.81 \pm 0.65 \mu\text{m}$, respectively) indicates difficulty in blood outflow (venous stasis) and compression of venules by oedematous pancreatic tissue (Fig. 1).

A morphometric study of the acinar area of the exocrine part of the pancreas showed that this indicator decreased significantly at most observation stages (1st, 6th, 9th and 12th months) compared to the control group ($883.34 \pm 2.37 \mu\text{m}^2$). The lowest value was recorded at nine months ($861.45 \pm 2.12 \mu\text{m}^2$). While the difference was statistically significant, the absolute decrease in acinar area was insignificant (less than 3 % of the control value). This may indicate the initial, chronic stages of exocrine tissue atrophy.

When calculating the cytoplasmic area of exocrine cells, a gradual and statistically significant decrease was observed at all stages of observation. The lowest value was recorded in the ninth month ($37.00 \pm 0.73 \mu\text{m}^2$), representing a 22 % decrease compared to the control value of $47.78 \pm 0.29 \mu\text{m}^2$ (Fig. 4, 5).

The nuclear area was significantly reduced at all stages except the 12th month. The lowest value was recorded in the sixth month ($7.59 \pm 0.08 \mu\text{m}^2$), representing a 35 % decrease compared to the control value ($11.65 \pm 0.12 \mu\text{m}^2$). After 12 months, the nuclear area returned to the control value of $11.71 \pm 0.26 \mu\text{m}^2$.

The nuclear-cytoplasmic ratio (NCR) indicates the balance between metabolic activity in the nucleus and the se-

cretory apparatus in the cytoplasm. The control value for pancreatic exocrine cells is 0.24. At 1 and 6 months, the NCR is significantly reduced, to 0.21 and 0.20, respectively. Despite the reduction in both areas, the shift towards the cytoplasm occurs because the nucleus has decreased proportionally more than the cytoplasm, especially at six months.

At three and nine months, the NCR remains at control levels. By 12 months, there is a statistically significant increase in NCR to 0.30. The nuclear area returns to control levels at 12 months, while the cytoplasmic area remains low at $39.39 \pm 0.97 \mu\text{m}^2$. Thus, the NCR increases, shifting towards the nucleus. This increase in NCR against the background of atrophied cytoplasm may indicate a change in the balance within the cell, suggesting either pathological reactivation or increased metabolic stress.

During the study of the pancreatic islet area (Langerhans islets), a statistically significant decrease in area was observed at 1 and 3 months ($95.91 \pm 3.32 \mu\text{m}^2$ and $133.24 \pm 2.89 \mu\text{m}^2$, respectively). This may indicate atrophy or a reduction in the number of endocrine cells in the early stages of the experiment. By the sixth and ninth months, the area had completely returned to control values ($265.81 \pm 3.12 \mu\text{m}^2$ and $267.10 \pm 2.5 \mu\text{m}^2$). At the 12-month point, there was a repeat decrease in area, though not as significant as at the 1-month point.

The cytoplasm and nucleus area of endocrine cells have the following control values: cytoplasm — $19.16 \pm 0.21 \mu\text{m}^2$; nucleus — $9.84 \pm 0.14 \mu\text{m}^2$. Maximum changes are observed at 6 months: a statistically significant increase in both the cytoplasm area ($23.97 \pm 0.93 \mu\text{m}^2$) and the nucleus area ($11.25 \pm 0.78 \mu\text{m}^2$). This may indicate the activation of synthetic processes and cell hypertrophy, likely as a compensatory response to the previous decrease in the entire islet area. By the end of the 9-month experiment, the cytoplasm area had increased significantly (to $20.84 \pm 0.37 \mu\text{m}^2$), while the nucleus area had returned to control levels.

When the nuclear-cytoplasmic ratio of endocrinocytes was studied, the control was found to be 0.51 (Table 2). A key change in the indicator only occurs in the sixth month. At this stage, a statistically significant decrease in the NCR occurs, dropping to 0.46. Although both the nucleus and the cytoplasm increased in size, the increase in the cytoplasm was proportional (Fig. 6).

Discussion

The morphometric analysis allowed us to evaluate the morphofunctional features of the haemomicrocirculatory bed of the exocrine and endocrine apparatus of the pancreas, namely the effect of triptorelin administration on the morphological structure of the exocrine pancreas [18, 19].

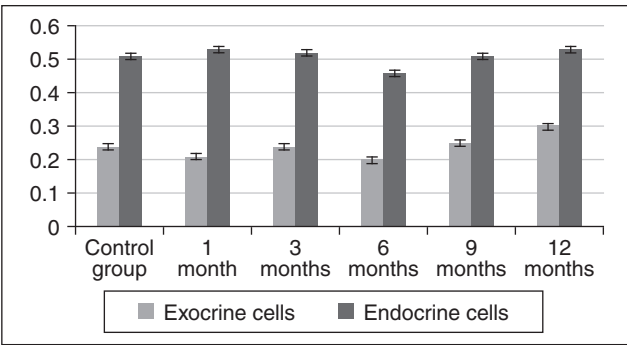


Figure 6. Dynamics of nuclear-cytoplasmic ratio changes in the pancreatic endo- and exocrine cells

During the first month, there was moderate stabilisation of the exocrine apparatus structure and vascular dilatation, indicating the activation of compensatory mechanisms. However, from the third month onwards, disturbances to the structure of the acini and vessels were observed, progressing to dystrophic changes in the exocrine and stromal cells. These changes reached their maximum in the ninth month of the experiment, indicating suppression of the functionality of the cellular component. By the 12th month, there is a decrease in the number of dystrophically altered cells. This is probably due to those that were previously in the compensation stage. This demonstrates a certain, although limited, mechanism of adaptation of the organism [20].

Using triptorelin leads to dynamic morphological changes in the pancreatic HMCB throughout the experiment. In the first month, venous stasis and vascular dilation are observed, indicating disturbances to blood flow. From the third month onwards, an increase in blood flow to the organ tissues is noted, which is probably a manifestation of compensatory mechanisms. However, over time, these mechanisms become exhausted, leading to the progression of dystrophic changes in exocrine and stromal cells, as well as in vessels. These changes reach maximum development by the ninth month of the experiment, indicating the suppression of cellular function. By the 12th month, the number of dystrophically altered cells decreases, which may suggest that the body is activating certain adaptive mechanisms.

The dynamics of microcirculatory changes in the pancreas have a prominent wave-like character and indicate chronic circulatory disorders [21]. The early period (1st month) is characterised by active hyperaemia (dilatation of the arterioles and capillaries), which is a typical initial reaction to damage or inflammation. The middle period (the third and sixth months) is characterised by a sharp imbalance: the arterioles first narrow in the third month, then expand to their maximum size in the sixth month. There is persistent and significant narrowing of the venules from the third to the twelfth month, leading to venous stasis and impaired blood outflow despite fluctuations in inflow. The late period (12 months) is characterised by persistent pathological dilation of arterioles and capillaries against a background of constricted venules. These factors (wide inflow and impaired outflow) creates the conditions for chronic stasis and tissue oedema, which can lead to irreversible damage to the pancreas. A persistent reduction in cytoplasm (where organelles for enzyme synthesis are concentrated) is a classic indication of decreased secretory function and atrophy of individual exocrine cells. A reduction in nuclear area indicates a decline in metabolic activity necessary for enzyme synthesis. Recovery at 12 months may indicate cell activation or be a compensatory reaction. The initial lesion (1–3 months) is characterised by a sharp decrease in the area of the islets of Langerhans and deterioration of the blood supply (reducing the diameter of blood vessels).

The experimental triptorelin model presented provides a clear example of impaired blood outflow, as indicated by persistent narrowing of the venules with fluctuating inflow [22, 23]. This results in chronic congestion (stasis) and oedema. This is consistent with studies by some authors who consider diabetes to be a microvascular disease [24, 25].

Compensation and hyperfunction (6 months): complete restoration of the islet area is achieved, accompanied by cell hypertrophy (enlargement of the cytoplasm and nucleus) and a decrease in the NCR (shift towards the cytoplasm), which may indicate intense secretory activity. Late changes (9–12 months): most indicators return to normal, but at 12 months, there is a repeated, albeit less pronounced, decrease in the area of the islets, which may indicate exhaustion or recurrence of the pathological process. A shift in NCR (towards the cytoplasm) in mature endocrine cells frequently signifies an increase in their secretory function (e.g., an accumulation of insulin in the cytoplasm). Other terms: at 1, 3, 9 and 12 months, the NCR remains at control levels despite fluctuations in individual indicators (nucleus/cytoplasm area).

Compensation and depletion of pancreatic islets is confirmed in scientific studies [21]. Our data on hypertrophy and increased secretory function (decreased NCR) at 6 months, followed by a secondary decline at 12 months, illustrate the mechanism of compensation and then exhaustion of endocrinocytes [9, 23, 26].

Conclusions

Triptorelin triggers a chronic pathological process in the pancreas, initially causing circulatory disorders and leading to significant functional and morphological degradation of the cellular structures of the exocrine and endocrine divisions of the pancreas, despite short-term adaptive mechanisms.

References

1. Aghazadeh Y, Poon F, Sarangi F, Wong FTM, Khan ST, et al. Microvessels support engraftment and functionality of human islets and hESC-derived pancreatic progenitors in diabetes models. *Cell Stem Cell*. 2021;28(11):1936–1949.e8. doi: 10.1016/j.stem.2021.08.001.
2. Alexandre-Heymann L, Larger É. The pericyte of the pancreatic islet regulates capillary diameter and local blood flow. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(8–9):649–651. doi: 10.1051/medsci/20183408006 (in French).
3. Aplin AC, Aghazadeh Y, Mohn OG, Hull-Meichle RL. Role of the pancreatic islet microvasculature in health and disease. *J Histochem Cytochem*. 2024;72(11–12):711–728. doi: 10.1369/00221554241299862.
4. Slomianka L. Basic quantitative morphological methods applied to the central nervous system. *J Comp Neurol*. 2021;529(4):694–756. doi: 10.1002/cne.24976.
5. Bender RHF, O'Donnell BT, Shergill B, Pham BQ, Tahmouresie S, et al. A vascularized 3D model of the human pancreatic islet for ex vivo study of immune cell-islet interaction. *Biofabrication*. 2024;16(2):025001. doi: 10.1088/1758-5090/ad17d0.
6. Ciaramella V, Chianese R, Pariante P, Fasano S, Pierantoni R, Meccariello R. Expression analysis of *gnrh1* and *gnrhr1* in spermatogenic cells of rat. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:982726. doi: 10.1155/2015/982726.
7. Burganova G, Bridges C, Thorn P, Landsman L. The role of vascular cells in pancreatic beta-cell function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:667170. doi: 10.3389/fendo.2021.667170.
8. Chekalina NI. Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek*. 2017;70(2 pt 2):286–291.
9. Chen S, Wang W, Shen L, Liu H, Luo J, et al. A 3D-printed microdevice encapsulates vascularized islets composed of iPSC-derived β -like cells and microvascular fragments for type 1 diabetes

treatment. *Biomaterials*. 2025;315:122947. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122947.

10. Crawford ED, Schally AV. The role of FSH and LH in prostate cancer and cardiometabolic comorbidities. *Can J Urol*. 2020;27(2):10167-10173.

11. Demirci A, Sahin AS, Soner BC, Esen HH. Effects of safranal on antidiabetic and endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Biol Rep*. 2025;52(1):741. doi: 10.1007/s11033-025-10839-y.

12. Frankel YD, Chernov VS, Kostenko VO. Effect of melatonin and quercetin on inflammation and metabolism under conditions of round-the-clock lighting and high-calorie carbohydrate-lipid diet. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2024;70(1):43-51. doi: 10.15407/fz.70.01.043.

13. Hoesli CA, Kieffer TJ. Pancreatic islets in bed with microvasculature-companions for life. *Cell Rep Med*. 2021;2(11):100454. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100454.

14. Hassanein EM, Szélenyi Z, Szenci O. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its agonists in bovine reproduction I: structure, biosynthesis, physiological effects, and its role in estrous synchronization. *Animals (Basel)*. 2024;14(10):1473. doi: 10.3390/ani14101473.

15. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. 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.

16. Konijnenberg LS, Luiken TT, Veltien A, Uthman L, Kuster CT, et al. Imatinib attenuates reperfusion injury in a rat model of acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023;118(1):59. doi: 10.1007/s00395-022-00974-z.

17. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Potential class improvement from intramyocardial channels. *Lancet*. 2000;356(9243):1705-1710. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03203-7.

18. Mateus Gonçalves L, Andrade Barboza C, Almaça J. Diabetes as a pancreatic microvascular disease — a pericytic perspective. *J Histochem Cytochem*. 2024;72(3):131-148. doi: 10.1369/00221554241236535.

19. Opyrshko V, Prokhach A, Akimov O, Riabushko M, Kostenko H, et al. *Desmodium styracifolium*: botanical and ethnopharmacological insights, phytochemical investigations, and prospects in pharmacology and pharmacotherapy. *Heliyon*. 2024;10(3):e25058. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25058.

20. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Hefron SP, et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein (a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):e48-e60. doi: 10.1161/atv.000000000000147.

21. Shaienko Z, Morokhovets H. Diagnostic and prognostic value of inflammatory indices in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2025;21(3):259-264. doi: 10.22141/2224-0721.21.3.2025.1536.

22. Shaienko ZO, Akimov OY, Kostenko VO, Neporada KS. The effect of quercetin on the development of oxidative stress and nitric oxide production in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2025;32(1):34-39. Available from: <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1753>.

23. Spaska A, Grytsuliak B. Anatomical variations of the pancreatic blood vessels in patients with diabetes/metabolic syndrome. *Qatar Med J*. 2025;2025(2):48. doi: 10.5339/qmj.2025.48.

24. Sciarrone DF, McLaughlin RA, Argarini R, To MS, Naylor LH, et al. Visualising and quantifying microvascular structure and function in patients with heart failure using optical coherence tomography. *J Physiol*. 2022;600(17):3921-3929. doi: 10.1113/jp282940.

25. Stetsuk YV, Shepitko VI, Pronina OM, Zaporozhets TM, Boruta NV, et al. Effect of quercetin administration on electron microscopic changes in testicular interstitial endocrinocytes during long-term central blockade of luteinising hormone in rats. *Rep Morphol*. 2024;30(1):68-75. doi: 10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-09.

26. Tamayo A, Gonçalves LM, Rodriguez-Diaz R, Pereira E, Canales M, et al. Pericyte control of blood flow in intraocular islet grafts impacts glucose homeostasis in mice. *Diabetes*. 2022;71(8):1679-1693. doi: 10.2337/db21-1104.

Received 27.08.2025

Revised 07.10.2025

Accepted 14.10.2025 ■

Information about authors

Natalia Boruta, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: n.boruta@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9262-8967>

Volodymyr Shepitko, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.shepitko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5570-795X>

Viacheslav Mykhailenko, Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: wlis780klok34@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8901-3710>

Olena Vilkhova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.vilkhova@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3371-9930>

Mariia Rud, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: rudmariia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5163-3869>

Olha Lysachenko, Candidate of Biological Science, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.lysachenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8274-3008>

Larysa Pelypenko, Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: l.pelypenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7708-2337>

Olena Voloshyna, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.voloshyna@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5291-0095>

Olha Levchenko, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.levchenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1068-5034>

Serhiy Serbin, Candidate of Medical Sciences, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tachserg@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4162-9377>

Yevhen Stetsuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ye.stetsuk@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4239-2618>

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

Information about funding. The study is part of the scientific project "Experimental morphological study of the effect of diphereline and cryopreserved placental transplants on the morphofunctional state of a number of internal organs", state registration number 0124U003358.

Authors' contribution. N. Boruta — data collection and analysis, writing the article; V. Shepitko — final approval of the article; V. Mykhailenko, L. Pelypenko — responsibility for statistical analysis; O. Vilkhova, Ye. Stetsuk — work concept and design; M. Rud, O. Voloshyna — analysis of the data, text writing; O. Lysachenko, S. Serbin — critical review; O. Levchenko — text writing.

Борута Н.В., Шепітько В.І., Михайленко В.В., Вільхова О.В., Рудь М.В., Лисаченко О.Д.,
Пелипенко Л.Б., Волошина О.В., Левченко О.А., Сербін С.І., Стецук Є.В.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Морфометрична оцінка екзокринної та ендокринної частин підшлункової залози у щурів за умов тривалого впливу триптореліну (експериментальне дослідження)

Резюме. Актуальність. Корекція низки патологічних станів, що є андрогензалежними, базується на антигормональній терапії, зокрема із застосуванням триптореліну — синтетичного аналога гонадотропін-рилізінг-гормону, який центрально пригнічує синтез тестостерону та призводить до хімічної кастрації. Однак клінічний досвід показує, що пацієнти, які отримують трипторелін, часто повідомляють про побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема підшлункової залози. **Мета:** встановити морфологічні зміни у структурних компонентах мікроциркуляторного русла, екзокринної та ендокринної частин підшлункової залози за умов експериментального моделювання хімічної кастрації з використанням триптореліну протягом 12 місяців для визначення прямого і непрямого впливу препарату на ці структури. **Матеріали та методи.** Для дослідження використано 35 самців білих щурів вагою 180–260 грамів, яких розділили на дві групи. Контрольну групу становили 10 тварин. Експериментальна група включала 25 щурів — по п'ять на кожен із п'яти періодів дослідження: 1-й, 3-й, 6-й, 9-й та 12-й місяці. Тваринам експериментальної групи підшкірно вводили трипторелін у дозі 0,3 мг/кг діючої речовини протягом 12 місяців. З експериментальної групи було відібрано п'ять тварин і проведено морфологічне дослідження мікроциркуляторного русла, екзокринного й ендокринного відділів підшлункової залози.

Результати. Морфометричне дослідження дозволило оцінити вплив триптореліну на морфофункціональні характеристики мікроциркуляторного русла екзокринного та ендокринного апарату підшлункової залози. Зміни, що відбулися протягом першого місяця експерименту, характеризувалися помірною стабілізацією структури екзокринної частини та вазодилатацією, що свідчило про активацію компенсаторних механізмів. Починаючи з третього місяця спостерігалися деякі структурні зміни в ацинусах і кровоносних судинах, що призвело до дистрофічних змін в екзокринних та стромальних клітинах. Ці зміни сягали максимуму на дев'ятому місяці експерименту, вказуючи на пригнічення функціональної активності клітинного компонента. До 12-го місяця спостерігалось зменшення кількості дистрофічно змінених клітин, що, ймовірно, пов'язано з переходом частини клітин у стадію компенсації та демонструє певний, хоча й обмежений, механізм адаптації організму. **Висновки.** Трипторелін спричиняє розвиток хронічного патологічного процесу в підшлунковій залозі, який розпочинається з порушень кровообігу та призводить до вираженої функціональної та морфологічної деградації клітинних структур, незважаючи на короточасні адаптивні механізми. **Ключові слова:** підшлункова залоза; тестостерон; рилізінг-фактор; трипторелін; мікроциркуляторне русло; ендокринні клітини; екзокринні клітини; морфометрія

Кирилюк М.Л.¹, Паньків В.І.²¹ Академічний медичний центр, м. Київ, Україна² ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України», м. Київ, Україна

Дестероїдизація як методологія зниження ризику надниркової недостатності в дорослих хворих неендокринологічного профілю: дані літератури та власний досвід

Резюме. У статті наведені дані літератури та особистий досвід спостереження за пацієнтами неендокринологічного профілю після припинення приймання глюкокортикоїдів або їх відміни. Обґрунтовано використання нового терміна та методології дестероїдизації для профілактики надниркової недостатності. Синдром відміни глюкокортикоїдів інтерпретується як синдром глюкокортикоїдної залежності. Описано клінічні ознаки ятрогенного синдрому Кушинга та глюкокортикоїд-індукованої надниркової недостатності в дорослих пацієнтів, а також подані сучасні клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів після припинення глюкокортикоїдної терапії. Власний досвід спостереження за пацієнтами неендокринологічного профілю показує, що після припинення глюкокортикоїдної терапії: а) пацієнти першої групи призначають собі глюкокортикоїди самостійно, наприклад ін'єкції дексаметазону після стаціонарного лікування тяжкої COVID-19-інфекції для покращення самопочуття та фізичної працездатності, що призвело в одному випадку до летального результату (генералізований ятрогенний синдром Кушинга, поліорганна недостатність); б) пацієнти другої групи досягають певної мінімальної дози (наприклад, 5 мг преднізолону на добу) і не хочуть відмовлятися від терапії глюкокортикоїдами через страх рецидиву або загострення захворювання; в) третя група пацієнтів не може відмовитися від глюкокортикоїдної терапії через основне захворювання (наш пацієнт приймає глюкокортикоїди після трансплантації нирки вже понад 15 років); г) четверта група за відсутності повного відновлення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи після відміни глюкокортикоїдів при перших ознаках надниркової недостатності (через стрес, стоматологічні процедури, гіпертермію, зневоднення, сонячний удар, гострі респіраторні вірусні інфекції тощо) потребує повторного приймання низьких доз глюкокортикоїдів. Наведено дані сучасних клінічних настанов (Європейське товариство ендокринологів та Ендокринологічне товариство (США) 2024) щодо медичного супроводу хворих з неендокринною патологією.

Ключові слова: глюкокортикоїди; дестероїдизація; синдром Кушинга; недостатність надниркових залоз; синдром глюкокортикоїдної залежності; настанови

Вступ

Після отримання у 1950 році Нобелівської премії з медицини та фізіології за «відкриття гормонів кори надниркових залоз, їхньої структури та біологічних ефектів» професором-хіміком, директором Фармацевтичного інституту Базельського університету (Швейцарія) (з 1960 року) Тадеушем Рейхштейном (Tadeusz Reichstein) спільно з професором-біохіміком Едвардом

Кендаллом (Е.С. Kendall, Mayo Clinic, США) і професором-ревматологом Філіпом Хенчем (Ph. Hench, Mayo Clinic, США) гормони кори надниркових залоз, зокрема глюкокортикоїди (ГК), заслужено посіли своє місце в клініці внутрішніх хвороб (пульмонологія, ревматологія, трансплантологія, онкологія, гематологія, гастроентерологія/гепатологія, дерматологія, імунологія, інфекційні хвороби тощо).

З моменту першого клінічного опису їх застосування наприкінці 1940-х років ГК залишаються основними засобами в лікуванні широкого спектра захворювань, від аутоімунних захворювань, запальних розладів і тяжких алергічних реакцій до профілактики відторгнення трансплантата, а також є протипухлинними засобами для лікування гематологічних неоплазій [1, 2]. Проте побічні ефекти тривалої терапії ГК пов'язані з ризиком розвитку ятрогенного синдрому Кушинга і недостатності надниркових залоз (ННЗ) після відміни ГК-терапії, що вимагає розробки й упровадження в клінічну практику сучасних методів супроводу таких хворих.

Мета: провести аналіз літературних даних щодо супроводу хворих неендокринологічного профілю після відміни або зниження дози глюкокортикоїдів і висвітлити власний досвід щодо цієї проблеми.

Матеріали та методи

Аналіз відкритих літературних джерел (експертні оцінки, систематичні огляди, протоколи, настанови, метааналізи, рандомізовані багатоцентрові клінічні дослідження, випадки з клінічної практики) стосувався номенклатури доз ГК у ревматології, високих доз інгальційних ГК, клінічної картини ятрогенного синдрому Кушинга, синдрому відміни ГК та ознак надниркової недостатності, методів зниження і відміни ГК-терапії. Власний досвід спостереження за хворими з ятрогенним синдромом Кушинга та пацієнтами з ННЗ був накопичений на основі власної багаторічної клінічної практики (відкриті багатоцентрові одномоментні вибіркові спостереження за дорослими пацієнтами чоловічої та жіночої статі неендокринологічного профілю в українській популяції).

Результати

На даний час як класичні нестероїдні протизапальні засоби, так і сучасні фармакологічні препарати (дисоційовані агоністи ГК-рецептора (DAGR) (фосдагрокорат), ліпосомальні й топічні ГК (будесонід), імуносупресанти (метотрексат, циклоспорин, анакіра, азатіоприн), моноклональні антитіла (канакінумаб, бералізумаб) тощо) закономірно доповнюють або обмежують, але повністю не заміщують терапію традиційними системними ГК (гідрокортизон, преднізолон, тріамцінолон, дексаметазон, бетаметазон) при лікуванні ревматологічних та інших захворювань, оскільки в довгостроковій перспективі ГК залишаються для пацієнтів терапією вибору [5, 7, 8, 19, 23].

Принаймні 1 % населення тривало використовують глюкокортикоїди як протизапальні й імуносупресивні засоби [18]. Практично кожна галузь медицини застосовує різні способи введення ГК (пероральний, інгальційний, інтраназальний, внутрішньосуглобовий, місцевий і внутрішньовенний), і часто протягом тривалого часу [26].

У ревматології загальноприйнятою є номенклатура доз ГК (за преднізолоном), яку було затверджено експертами Європейської антиревматичної ліги (EULAR) [7]:

- низькі дози ГК $\leq 7,5$ мг/добу;
- середні дози ГК $7,5 < \leq 30$ мг/добу;
- високі дози ГК $30 < \leq 100$ мг/добу;

- дуже високі дози ГК > 100 мг/добу;
- пульс-терапія ≥ 250 мг/добу внутрішньовенно протягом 1–5 днів.

Високі дози інгальційних ГК, що зазвичай призначаються дорослим [4, 21]:

- флутиказону пропіонат > 500 мкг/добу;
- беклометазону дипропіонат (стандартні інгальатори частинок) > 1000 мкг/день;
- беклометазону дипропіонат (інгальатори з наддрібними частинками) > 400 мкг/день;
- будесонід > 800 мкг/день;
- циклесонід > 320 мкг/день;
- флутиказону фураат > 200 мкг/добу;
- стандартні частинки мометазону фураату > 400 мкг/день.

Довготривале призначення ГК, особливо у великих супрафізіологічних дозах, призводить до низки метаболічних порушень, що мають назву «ятрогенний глюкокортикоїд-індукований синдром Кушинга» [1, 2, 16, 20, 26].

Глюкокортикоїд-індукований синдром Кушинга включає такі ознаки різного ступеня вираженості.

Ожиріння. Диспластичний перерозподіл підшкірної жирової клітковини з надлишковим відкладенням в ділянці плечового пояса, грудей, живота, шийного відділу хребта («горбик буйвола»), при цьому руки і ноги залишаються відносно тонкими, сідниці — сплосченими.

Дерматологічні. Стрії — широкі смуги червоно-сто-фіолетового, багряного кольору в пахвових западинах, у ділянці грудних залоз, стегон, нижніх і бічних відділів живота, петехії і синці на шкірі пліч, передпліч, на передній поверхні гомілок, сухість, витонченість, «мармуровість» шкіри, гнійничкові висипання різної локалізації, обличчя «місяцеподібне», кругле, багряне-червоне, плетора (повнокровність), у жінок — надлишковий ріст волосся на обличчі (вуса, борода, бакенбарди), облісіння скронь, дифузна алопеція, акне і гнійничкові висипання, пілярний кератоз.

Пульмонологічні. Бронхіт, негоспітальна пневмонія (вторинний імунодефіцит).

Кардіологічні. Артеріальна гіпертензія, стероїдна кардіоміопатія, дисліпідемія, гіперкоагуляція.

Гастроентерологічні. Гінгівіт, карієс, хронічний гастрит з підвищенням секреторної активності, «стероїдні» виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, гепатомегалія та «стероїдний» гепатит.

Травматологічні. Остеопороз, патологічні переломи (особливо хребта), зниження тонуусу й сили м'язів (міопатія), гіпотрофія.

Ендокринологічні. Порушення толерантності до вуглеводів, цукровий діабет типу 2 (стероїдний діабет).

Гінекологічні. Порушення менструального циклу, кольпіт, гіпоплазія матки.

Урологічні/андрологічні. Зменшення вираженості вторинних статевих ознак, інколи гінекомастія, гіпоплазія яєчок, статева слабкість.

Сечостатева система. Кальціурія, нефролітиаз, пієло-нефрит.

Кислотно-лужний баланс. Гіпокаліємічний алкалоз.

Психіатричні/когнітивні. Безсоння, ейфорія, депресія, дратівливість, погіршення пам'яті, психоз.

Тому лікарям, які призначають ГК з неендокринних причин, рекомендується використовувати найнижчу ефективну дозу та найменшу тривалість терапії, а також розглядати можливість поступового зниження доз ГК, коли лікування основного захворювання більше не є необхідним. Існують переконливі докази відомого й однозначно визнаного позитивного впливу ГК у низьких дозах. Було критично переглянуто докази щодо чотирьох найбільш тривожних побічних ефектів ГК-терапії (остеопороз, гіперглікемія/цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та інфекції) та погоджено, що ризик шкоди є низьким для більшості пацієнтів при тривалому застосуванні доз ≤ 5 мг еквівалента преднізолону на день, тоді як при дозах > 10 мг/день ризик шкоди підвищується. При дозах від > 5 до ≤ 10 мг/день специфічні для пацієнта характеристики (захисні фактори та фактори ризику) визначають ризик шкоди ГК, рівень якої залежить як від дози, так і від специфічних для пацієнта параметрів. Стійкість гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) до екзогенних ГК неоднорідна. Загальні та пов'язані з ГК фактори ризику, а також захисні фактори, такі як здоровий спосіб життя, слід враховувати при оцінці фактичного й майбутнього ризику ГК-терапії [25].

Після зменшення дози або припинення терапії ГК відбувається регресія ознак екзогенного синдрому Кушинга, іноді не повністю. Поступово із часом відновлюється фізіологічний синтез адренокортикотропного гормону (АКТГ) і кортизолу (рис. 1).

Одним з побічних явищ екзогенного синдрому Кушинга є розвиток вторинної (ятрогенної, глюкокортикоїдної) ННЗ. Патогенез: штучна гіперкортизолемія призводить до зниження рівня кортикотропін-релізінг-гормону (кортиколіберину) та АКТГ, що беруть участь у фізіологічному негативному зворотному зв'язку в регуляції синтезу кортизолу, пригнічення всієї осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» і атрофії надниркових залоз [11, 16, 24].

Тому на тлі неадекватного зниження дози ГК або після їх різкої відміни виникає синдром відміни ГК (glucocorticoid withdrawal syndrome) [11, 27], або синдром глюкокортикоїдної залежності.

Клінічними проявами синдрому глюкокортикоїдної залежності є загальне нездужання, слабкість, втомлюваність, депресія, гемодинамічна нестабільність, гіпотонія, нудота, біль у м'язах і суглобах, порушення сну, зміна настрою. У тяжких випадках може розвинути аденоаловий криз [10].

Ознаки й симптоми аденоалового кризу: гіпотензія або гіповолемічний шок плюс принаймні один з таких симптомів: нудота, тривале блювання чи діарея, сильна втома, гіпоглікемічні стани, лихоманка, порушення свідомості (включає летаргію, сплутаність свідомості, сонливість, колапс, делірій, кому й судоми) [13, 14].

Спільні для всіх пацієнтів з наднирковою недостатністю фактори, що можуть спровокувати аденоаловий криз або викликати симптоми надниркової недостатності:

1. Інфекції (включно з шлунково-кишковими, сечостатеовими, респіраторними та сепсисом).
2. Гостре захворювання (включно з лихоманкою).
3. Фізична травма.
4. Хірургічне втручання або інші процедури, що потребують загальної, регіональної або місцевої анестезії.
5. Процедури для випорожнення кишечника, що потребують проносних препаратів або клізм.
6. Пологи.
7. Стоматологічні процедури.
8. Сильний стрес і біль (включно із сильною тривогою та втратою).
9. Тяжкі фізичні вправи.

Фактори, що можуть спровокувати аденоаловий криз або викликати симптоми ННЗ у пацієнтів з наднирковою недостатністю, викликану ГК:

1. Різка відміна ГК у пацієнтів, які проходять тривале лікування.
2. Зменшення дози ГК нижче від фізіологічних замісних доз.

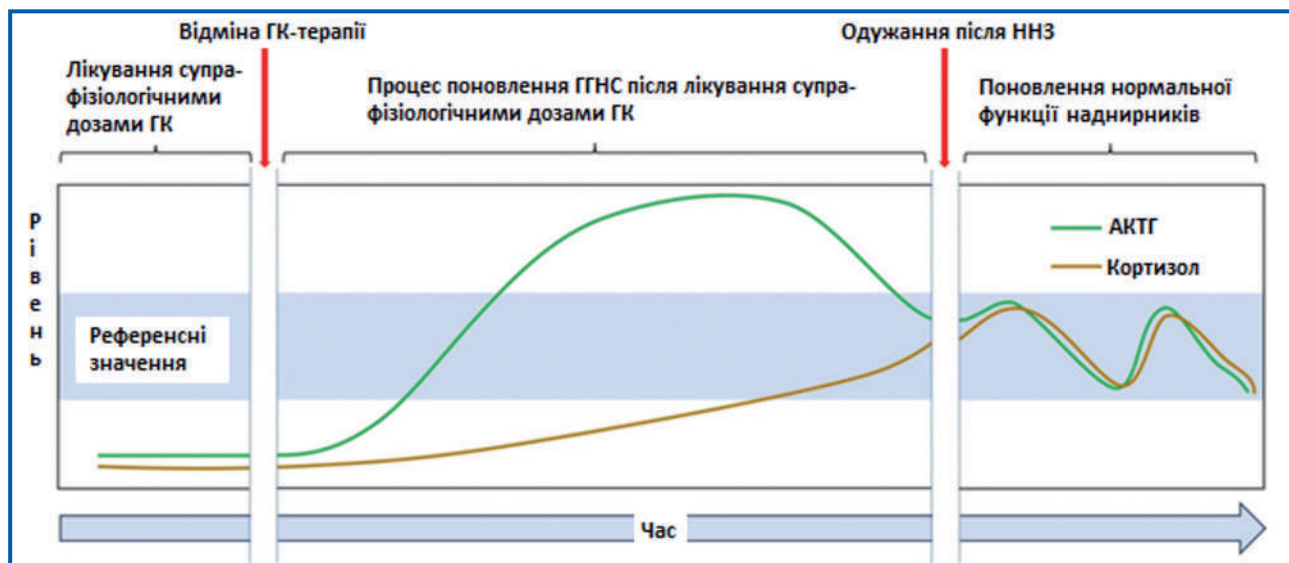


Рисунок 1. Схематичне зображення відновлення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи після припинення лікування супрафізіологічними дозами глюкокортикоїдів (адаптовано з Prete i Bancos, 2021 [20])

3. Перемикання між різними типами, лікарськими формами й дозами інгаляційних ГК, що може призвести до значної варіабельності системного всмоктування ГК.

4. Ініціація прийому сильних індукторів цитохрому P450 3A4, що призводить до посилення метаболізму кількох ГК у печінці. До сильних індукторів належать апалутамід, карбамазепін, ензалутамід, фосфенітоїн, люмакафтор, люмакафтор-івакафтор, мітотан, фенobarбітал, фенітоїн, примідон і рифампіцин [3].

Тому існує актуальна проблема пошуку/впровадження методології зниження глюкокортикоїдної залежності шляхом повільного поступового зниження/відміни ГК.

На сьогодні в умовах військової агресії рф проти України термін «деескалація терапевтичної дози» [9] має абсолютно інший сенс і не може застосовуватись у клінічній практиці.

Ми пропонуємо термін «дестероїдизація» для втілення методології зниження ГК-залежності після довготривалого приймання або застосування супрафізіологічних доз з метою запобігання розвитку або профілактики глюкокортикоїдної ННЗ.

Будь-яка доза ГК, що перевищує фізіологічний добовий еквівалент, потенційно може призвести до пригнічення ГГНС. Ступінь і стійкість пригнічення ГГНС після припинення терапії ГК залежать від загальної експозиції, яка, серед інших факторів, визначається силою дії ГК, дозою ГК, тривалістю терапії та індивідуальною чутливістю. Слід зазначити, що будь-який шлях введення, включно з пероральним, місцевим, інгаляційним, внутрішньоназальним, внутрішньовенним і внутрішньосуглобовим, може призвести до пригнічення ГГНС. Іншими чинниками, що впливають на дестероїдизацію, є основне захворювання, його перебіг, ефективність медикаментозної терапії, вік (> 65 років), стать (жінки), наявність ознак синдрому Кушинга, прояви коморбідної патології, комплаєнтність пацієнта.

При виборі методу дестероїдизації необхідно враховувати *фізіологічний еквівалент добової дози ГК* (15–25 мг гідрокортизону, 4–6 мг преднізолону або преднізону, 3–5 мг метилпреднізону, 0,25–0,5 мг дексаметазону).

Приймання ГК для перорального застосування створює ризик розвитку надниркової недостатності у випадку як мінімум перевищення порогу тривалості ГК-терапії — 3–4 тижні або більше, а також порогової дози ГК-терапії — будь-яка доза, що перевищує добовий еквівалент гідрокортизону 15–25 мг.

Слід знати та враховувати, що:

1. Після приймання преднізолону 4 тижні в дозі 12,5 мг на день пригнічення ГГНС може зберігатись 1–4 міс.

2. Після приймання преднізолону 3–4 тижні в дозі 15–30 мг на день пригнічення ГГНС може зберігатись 8–12 міс.

3. У будь-якого хворого зі зниженням секреції кортизолу у відповідь на АКТГ-стимуляцію (коротка проба), який отримував ГК, незалежно від дози й тривалості ГК-терапії є підозра на пригнічення ГГНС [15].

Короткий тест АКТГ-стимуляції надниркових залоз (250 µg АСТН(1-24)-test) застосовується для виявлення функціональних резервів ГГНС або ступеня пригнічення (певною мірою атрофії) надниркових залоз [13, 14].

Тест: пацієнту вводиться синтетичний людський АКТГ тетракозактид у дозі 250 мкг в/м або в/в і визначається концентрація кортизолу в сироватці крові — спочатку базальна, а потім через 30 і 60 хв після ін'єкції. Якщо реакція надниркових залоз (за кортизолом сироватки) знижена або відсутня — це ННЗ середнього ступеня або навіть тяжка (на тлі супресованого, нормального або високого АКТГ).

Випадкове значення кортизолу сироватки 690 нмоль/л (25 мкг/дл) або більше виключає ННЗ будь-якого генезу. Норма кортизолу сироватки становить 140–690 нмоль/л (5–25 мкг/дл) на 06:00–09:00.

У цілому часто безпечно різко припинити приймання ГК після короточасного застосування високих доз стероїдів. Після тривалого застосування ГК безпечною стратегією є швидше зниження дози ГК при супрафізіологічному дозуванні, а потім повільніше зниження фізіологічної дози ГК [6, 17].

Поширеною схемою дестероїдизації є переведення пацієнта на дозу 7,5 мг/день преднізолону протягом 7 днів, далі 5 мг/день на 7 днів, далі 2,5 мг/день на 7 днів і відміна.

Наводимо іншу схему дестероїдизації [15].

Етап 1. Переведення хворих на прийом ГК через день.

На початковому етапі лікування ГК приймають щодня. Пацієнта переводять з дексаметазону на преднізолон/метилпреднізолон, якщо така ситуація наявна. Бажаний одноразовий прийом усієї добової дози до 08:00, що найбільше відповідає біоритму секреції ендogenousного кортизолу.

Потім поступово переходять з одноразового щоденного прийому ГК на одноразовий прийом через день.

Варіант А зміни режиму лікування. Одномоментно переходять на приймання преднізолону через день. При цьому добову дозу преднізолону другого дня подвоюють. Далі зменшують дозу на 5 мг через день.

Замість 20/20 мг буде 0/40 мг, далі 0/35, 0/30 ... 0/5 мг преднізолону.

Як тільки доза преднізолону, що припадає на «розвантажувальний» день, зменшиться до 5 мг на добу (0/5 мг), можна перейти на гідрокортизон (як більш фізіологічний) по 20–25 мг кожного ранку. Оскільки гідрокортизон швидко виводиться з крові, інтервал між прийманнями препарату достатній для часткового відновлення функції ГГНС. Далі цю дозу гідрокортизону можна або залишити на певний час (індивідуально), або зменшувати по 5 мг на день до відміни: 0/25, 0/20, 0/15, 0/10, 0/5 мг гідрокортизону.

Далі щомісяця визначають рівень кортизолу в сироватці о 08:00. Якщо концентрація кортизолу сироватки < 280 нМ/л (10 мкг/дл), то функція ГГНС ще не відновилася. Коли рівень кортизолу о 08:00 перевищить 280 нМ/л (10 мкг/дл), гідрокортизон можна відмінити. Концентрація кортизолу сироватки < 140 нМ/л (5 мкг/дл) вважається небезпечною для пацієнта в прогностичному плані.

Згідно із сучасними рекомендаціями тестування ГГНС (короткий тест з АКТГ) є бажаним, проте не обов'язковим (доступність, ціна, обґрунтування, експертна фахова оцінка, валідація).

Варіант Б. По 5 мг преднізолону із щоденної дози переносять на наступний день.

Замість 20/20 мг буде 15/25 мг, далі 10/30 мг, 5/35 мг, 0/40 мг.

Наступний день за 0/40 мг і далі — усе за варіантом А.

Етап 2. Оцінка результатів дестероїдизації після відміни ГК:

2.1. Підвищення концентрації кортизолу сироватки на ранок після короткого тесту з АКТГ + 160 нМ/л (+ 6 мкг/дл) від базального рівня говорить про повну нормалізацію ГГНС. Те саме можна сказати, якщо концентрація кортизолу при цьому становить > 560 нМ/л (> 20 мкг/дл).

2.2. Якщо базальна концентрація кортизолу сироватки на 08:00 становить > 280 нМ/л (10 мкг/дл) і < 560 нМ/л (> 20 мкг/дл), а реакція на АКТГ знижена, то при тяжких супутніх захворюваннях можуть знову знадобитися ГК. Ця потреба буде зберігатись, доки секреторна реакція надниркових залоз на АКТГ не нормалізується.

Наголошуємо, що термін зниження дози преднізолону є індивідуальним, за потреби його можна розтягнути на 6–9 міс. і навіть більше, понад один рік.

2024 року Європейське товариство ендокринологів (European Society of Endocrinology) та Ендокринологічне товариство (Endocrine Society, USA) оприлюднили клінічні настанови з ведення хворих з ННЗ, індукованою ГК [3]. Рекомендований режим поступового зниження ГК залежно від поточної дози подано в табл. 1.

Наводимо деякі слушні рекомендації ESE/ES:

— У низки пацієнтів з ускладненнями, викликаними ГК, такими як неконтрольована гіпертензія та гіперглікемія, психоз або герпетичний кератит, може знадобитися швидше зниження дози ГК до фізіологічного еквівалента добової дози.

— Імовірність атрофії надниркових залоз та супутньої надниркової недостатності перед тестуванням висока для пацієнтів, які довгостроково приймають супрафізіологічні дози ГК; тестування функції надниркових залоз не є необхідним, доки не буде досягнуто фізіологічної дози ГК.

— Відновлення ГГНС можливе після поступового зниження ГК-терапії до майже фізіологічної добової дози (наприклад, 4–6 мг преднізолону). У цей час можна проводити поступове зниження дози або оцінку відновлення ГГНС, якщо тільки ГК у цій дозі не потрібні для контролю основного захворювання (наприклад, трансплантації або ревматичної поліміалгії).

— При синдромі відміни ГК тестування не рекомендується (АКТГ і кортизол зазвичай не виявляються).

— Пацієнти, які отримують високі дози ГК, ГК тривалої дії та приймають ГК протягом тривалішого періоду часу, мають більше симптомів відміни ГК. Пацієнти з ознаками екзогенного синдрому Кушинга частіше потребують складного курсу поступового зниження дози ГК через наявність синдрому відміни. Саме повільне зниження дози ГК є єдиним відомим втручанням, яке може допомогти запобігти тяжким симптомам відміни ГК.

— Якщо рівень кортизолу на ранок > 300 нмоль/л, прийом ГК можна безпечно припинити. Це вказує на відновлення ГГНС.

— Пропонується продовжувати прийом фізіологічної дози ГК, якщо результат знаходиться в межах від 150 до 300 нмоль/л, а ранковий рівень кортизолу повторити через відповідний період часу (зазвичай від тижнів до місяців).

— Пропонується продовжувати прийом фізіологічної дози ГК, якщо результат < 150 нмоль/л, а ранковий рівень кортизолу повторити через кілька місяців.

— У цілому при первинній і вторинній наднирковій недостатності піковий рівень кортизолу < 500 нмоль/л (< 18,1 мкг/дл) залежно від аналізу через 30 або 60 хв після тесту з АКТГ свідчить про надниркову недостатність.

— Пропонується, щоб пацієнти, які планують припинити прийом ГК, але не відновили функцію ГГНС протягом одного року під час прийому фізіологічного еквівалента добової дози, були обстежені ендокринологом. Пропонується, щоб пацієнти, які приймають ГК і мають в анамнезі адреналовий криз, також були обстежені ендокринологом.

Значна частина пацієнтів з наднирковою недостатністю, індукованою ГК, може бути недіагностованою, тому симптоми ННЗ та адреналового кризу можуть бути пропущені. Виявлено підвищену частоту потенційних проявів нелікованої надниркової недостатності (гіпотензія, шлунково-кишкові симптоми, гіпоглікемія та гіпонатріємія) після припинення тривалого прийому пероральних ГК. Профілактика кризу надниркової залози є однією з головних цілей лікування будь-якого пацієнта з ННЗ і досягається шляхом регулярного інформування пацієнтів сімейним лікарем про його ознаки та симптоми, можливі провокуючі фактори [12].

У педіатричні практики існують також різні протоколи дестероїдизації (зменшення дози/скасування ГК), зокрема PRINTO (Paediatric Rheumatology International

Таблиця 1. Режим зниження дози глюкокортикоїдів залежно від їхньої дози (Beuschlein F. та ін., 2024 [3])

Поточна еквівалентна добова доза преднізолону, мг	Рекомендоване зменшення дози преднізолону	Часовий інтервал
> 40	Зменшення на 5–10 мг	Щотижня
20–40	Зменшення на 5 мг	Щотижня
10–20	Зменшення на 2,5 мг	Кожні 1–4 тижні
5–10	Зменшення на 1 мг	Кожні 1–4 тижні
5	За відсутності клінічних симптомів або негативного тесту на надниркову недостатність продовжуйте зменшувати дозу на 1 мг (якщо препарати преднізолону в низьких дозах недоступні, альтернатива: гідрокортизон 20 мг зі зменшенням дози на 5 мг)	Кожні 4 тижні

Trials Organisation), який є основою для обговорення стратегії зменшення дози/відміни ГК [22], проте це не стосується дорослих пацієнтів.

Власний досвід спостереження за хворими неендокринологічного профілю показує, що після ГК-терапії: а) пацієнти першої групи самостійно самі собі призначають ГК, наприклад ін'єкції дексаметазону після стаціонарного лікування важкого перебігу COVID-19-інфекції для поліпшення самопочуття та фізичної працездатності, що призвело в одному випадку до летального кінця (генералізований ятрогенний синдром Кушинга, поліорганна недостатність); б) пацієнти другої групи досягають певної мінімальної дози ГК (наприклад, 5 мг преднізолону на день) і не бажають відмовлятися від терапії ГК через страх повернення чи загострення захворювання; в) пацієнти третьої групи не можуть відмовитися від ГК-терапії з причини основного захворювання (наприклад, пацієнт приймає ГК після трансплантації нирки вже понад 15 років); г) у пацієнтів четвертої групи відсутнє повне відновлення ГНЗ, і після відміни ГК при перших ознаках ННЗ (стрес, інсоляція, ГРВІ тощо) вони потребують повторного призначення низьких доз ГК.

Висновки

Подані сучасні підходи та власний досвід профілактики глюкокортикоїд-індукованої ННЗ у неендокринологічних хворих із залученням методології дестероїзації, матеріали першої спільної клінічної практичної настанови Європейського товариства ендокринологів/Ендокринологічного товариства (2024) щодо цього клінічного стану мають допомогти клініцистам у супроводі пацієнтів, які отримують ГК-терапію.

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

Список літератури

1. Ahmed SM, Ahmed SF, Othman S, Abdulla BA, Mohammed SH, Salih AM, Kakamad FH. Topical corticosteroid-induced iatrogenic Cushing syndrome in an infant; a case report with literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Oct 30;71:102978. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102978. PMID: 34840742; PMCID: PMC8606702.
2. Berun A, Abdalla, Honar O, Kareem, Bilal A, Mohammed, et al. Cushing's Syndrome and Topical Corticosteroids in Pediatrics: A Systematic Review. *Barw Medical Journal*. 2024;2(4). <https://doi.org/10.58742/bmj.v2i3.104>.
3. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, Husebye ES, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2024 May 2;190(5):G25-G51. doi: 10.1093/ajendo/lvae029. PMID: 38714321.
4. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2171-80. doi: 10.1210/jc.2015-1218. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25844620.

5. Brunner HI, Quartier P, Alexeeva E, Constantin T, Koné-Paut I, Marzan K, Schneider R, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Fever at Baseline: Results From an Open-Label, Active-Treatment Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec;72(12):2147-2158. doi: 10.1002/art.41436. Epub 2020 Oct 31. PMID: 32648697.
6. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, Gabay C, et al.; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):267-276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X. PMID: 32711802.
7. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):718-22. doi: 10.1136/ard.61.8.718. PMID: 12117678; PMCID: PMC1754188.
8. Buttgerit F, Strand V, Lee EB, Simon-Campos A, McCabe D, Genet A, Tammara B, et al. Fosdagrocorat (PF-04171327) versus prednisone or placebo in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, multicentre, phase IIb study. *RMD Open*. 2019 Apr 16;5(1):e000889. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000889. PMID: 31168411; PMCID: PMC6525626.
9. Health-ua.com. Glyukokortikodi-strateg-dozuvannya--ta-deeskalatc-terapevtichno-doji. 29 oct, 2022. <https://health-ua.com/revmatologia/revmaticna-patologija/70773>.
10. Lewis A, Thant AA, Aslam A, Aung PPM, Azmi S. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond)*. 2023 Mar;23(2):115-118. doi: 10.7861/clinmed.2023-0067. PMID: 36958832; PMCID: PMC11046533.
11. Komminoth M, Donath MY, Hepprich M, Schuetz P, Blum CA, Mueller B, et al. Glucocorticoid withdrawal and glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: Study protocol of the randomized controlled "TOASST" (Taper Or Abrupt Steroid STop) multicenter trial. *PLoS ONE*. 2023;18(4):e0281585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281585>.
12. Laugesen K, Petersen I, Sørensen HT, Jørgensen JOL. Clinical indicators of adrenal insufficiency following discontinuation of oral glucocorticoid therapy: a Danish population-based self-controlled case series analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212259. DOI: 10.1371/journal.pone.0212259.
13. Lewis A, Thant AA, Aslam A, Aung PPM, Azmi S. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond)*. 2023 Mar;23(2):115-118. doi: 10.7861/clinmed.2023-0067.
14. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun;505:78-91. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.029.
15. Steenblock C, Saber-Ayad MM, Bornstein SR. International Roadshow: New Advances in Endocrinology and Metabolic Diseases. *Horm Metab Res*. 2024 Apr;56(4):259-260. doi: 10.1055/a-2256-7180. Epub 2024 Apr 11. PMID: 38604183.
16. Matejek N, Hoos J, Holterhus PM, Bettendorf M, Choukair D. Topical glucocorticoid application causing iatrogenic Cushing's syndrome followed by secondary adrenal insufficiency in infants: two case reports. *J Med Case Rep*. 2022 Dec 8;16(1):455. doi: 10.1186/s13256-022-03659-2. PMID: 36476353; PMCID: PMC9730575.

17. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, Harrison T, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):47-58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0. Epub 2021 Oct 4. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):e114. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00464-1. PMID: 34619104.
18. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Feb;65(2):294-8. doi: 10.1002/acr.21796. PMID: 22807233.
19. Palmowski A, Nielsen SM, Boyadzhieva Z, Schneider A, Panikow A, Hartman L, Da Silva JAP, et al. Safety and efficacy associated with long-term low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 1;62(8):2652-2660. doi: 10.1093/rheumatology/kead088. PMID: 36810945.
20. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*. 2021 Jul 12;374:n1380. doi: 10.1136/bmj.n1380. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 2;374:n1936. doi: 10.1136/bmj.n1936. PMID: 34253540.
21. Raschi E, Fusaroli M, Massari F, Mollica V, Repaci A, Ardizzone A, Poluzzi E, et al. The Changing Face of Drug-induced Adrenal Insufficiency in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3107-e3114. doi: 10.1210/clinem/dgac359. PMID: 35704533; PMCID: PMC9282361.
22. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):671-678. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01021-1.
23. Dale A, Milosevic I, Goldacre B; COMPare project team. The PRINTO juvenile dermatomyositis trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2600-2601. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30845-5. PMID: 27353816.
24. Santos-Oliveira J, Torrão L, Torres-Costa S, Silva M, Pedroza AC, Araújo J, Figueira L, Oliveira-Ferreira C. Iatrogenic Cushing Syndrome and Secondary Adrenal Insufficiency in a Child due to Topical Ocular Corticosteroids: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol*. 2025 Feb 12;16(1):194-201. doi: 10.1159/000543908. PMID: 40241929; PMCID: PMC11908803.
25. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cuto-lo M, Dasgupta B, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26933146.
26. Abtahi-Naeini B, Nasri P, Afshar K, Nouri N. Complicated iatrogenic Cushing's syndrome induced by topical clobetasol propionate in a child with psoriasis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2024 Dec 19;18(1):602. doi: 10.1186/s13256-024-04965-7. PMID: 39695818; PMCID: PMC11658321.
27. Theiler-Schwetz V, Prete A. Glucocorticoid withdrawal syndrome: what to expect and how to manage. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023 Jun 1;30(3):167-174. doi: 10.1097/MED.0000000000000804. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36876715.

Отримано/Received 21.08.2025

Рецензовано/Revised 09.10.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2025 ■

Information about authors

Mykhailo Kyryliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of Endocrinology Service, "Academic Medical Center" LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; phone: +380 (44) 234-74-14; <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

Volodymyr Pankiv, DSc, Professor, Department of Clinical Endocrinology, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

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

Information about funding. The study did not receive external funding.

M.L. Kyryliuk¹, V.I. Pankiv²

¹ Academic Medical Center, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Desteroidization as a methodology for reducing the risk of adrenal insufficiency in adult non-endocrine patients: literature data and own experience

Abstract. The article presents literature data and personal experience of observing non-endocrine patients after discontinuation of glucocorticoids or their withdrawal. The use of a new term and methodology of desteroidization to prevent glucocorticoid dependence is justified. Glucocorticoid withdrawal syndrome is interpreted as glucocorticoid dependence syndrome. The clinical signs of iatrogenic Cushing's syndrome and glucocorticoid-induced adrenal insufficiency in adult patients are described, as well as modern clinical guidelines for managing patients after discontinuation of glucocorticoid therapy. Our own experience of observing non-endocrine patients shows that after discontinuation of glucocorticoid therapy: a) some patients take glucocorticoids themselves, for example, dexamethasone injections after inpatient treatment for severe COVID-19 infection to improve well-being and physical performance, which led to a fatal outcome (generalized iatrogenic Cushing's syndrome, multiple organ failure) in one case; b) others reach a certain minimum dose (for example,

5 mg of prednisolone per day) and do not want to refuse glucocorticoid therapy due to fear of relapse or exacerbation of the disease; c) the third group cannot refuse glucocorticoid therapy due to the underlying disease (our patient has been taking glucocorticoids after kidney transplantation for more than 15 years); d) the fourth group require repeated administration of low doses of glucocorticoids in the absence of the complete recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal system after glucocorticoid withdrawal at the first signs of adrenal insufficiency (due to stress, dental procedures, hyperthermia, dehydration, sunstroke, acute respiratory viral infections, etc.). Data of modern clinical guidelines (European Society of Endocrinology and Endocrine Society (USA) 2024) on medical management of patients with non-endocrine pathology are presented.

Keywords: glucocorticoids; desteroidization; Cushing's syndrome; adrenal insufficiency; glucocorticoid dependence syndrome; guidelines

Kh.A. Moskva, O.P. Kikhtyak, T.A. Kikhtiak, F.V. Laniush
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The predisposition to metabolic disorders associated with the gut microbiota begins during fetal development and persists throughout life

Abstract. *The tendency to develop metabolic disorders is increasingly seen as a result of complex biological processes that begin during intrauterine development. One key mechanism that influences an individual's susceptibility to metabolic dysfunctions later in life is the formation of the gut microbiota, a complex ecosystem of microorganisms that interacts with the immune, endocrine, and nervous systems of the body. This review summarizes existing data on how maternal health, mode of delivery, type of feeding, and early nutrition affect the initial colonization of the intestine and the subsequent development of the microbiome. Factors such as gestational diabetes, cesarean section, lack of breastfeeding, or early introduction of formulas have been shown to significantly alter the structure, diversity, and functional activity of microbial communities. These alterations are linked to impaired metabolic balance, delayed immune system maturation, and a higher risk of developing obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and immune-related diseases later in life. The microbiota established in early childhood tends to resist change and "stores memory" of initial influences, while later factors — such as eating habits, physical activity, stress, medication use, and environmental conditions — only partly modify these effects. Therefore, the perinatal period is considered a crucial window for the formation of microbiota-mediated metabolic programming mechanisms. Improving maternal health before and during pregnancy, promoting natural childbirth, supporting breastfeeding, maintaining a balanced diet, and rational antibiotic use are fundamental components of preventive strategies aimed at supporting the proper formation of the microbiome. Further research into how the microbiota interacts with the body's metabolic pathways is a promising area, vital for enhancing clinical practice and developing new public health approaches.*

Keywords: *metabolic disorders; gut microbiota; maternal health; microbiome; risk factors; diabetes mellitus; pregnancy*

The condition of the mother and the intrauterine period of the child's development

The human gut "metagenome" is a complex collection of trillions of microbes whose combined genomes contain at least 100 times more genes than our own eukaryotic genome [1]. This essential "organ", called the microbiome, enhances the host's metabolic capabilities, provides protection against pathogens, aids in immune system development, and influences gastrointestinal growth [2]. Currently, our knowledge is still incomplete regarding how diverse environments and extensive dietary changes experienced globally by modern humans have affected the microbial ecology of the human gut.

Microbiota development begins at birth, starting with microbial colonization from environmental sources. In the hours after birth, maternal vaginal and fecal microbiomes are typically the primary sources of initial microbes [3, 4]. During the first months on a milk-based diet, bacteria like *Bifidobacteria*, which specialize in digesting milk oligosaccharides, often dominate [5]. The introduction of solid foods marks a transition toward bacterial communities similar to those in adults [6].

Contemporary humans are genetically adapted to the environments where their ancestors thrived, which in turn shaped their genetic makeup. In mammals, both dietary preferences and phylogenetic lineage influence bacterial diversity, ranging from carnivores to omnivores to herbivores [3]. Dietary habits

are considered a primary factor affecting gut microbiota diversity [2]. While the diet before weaning primarily consists of milk, the microbiome can still undergo significant shifts in bacterial populations. For example, in a time series analysis of 14 infants, A. Jena et al. [6] observed fluctuations in major bacterial groups, with individual variation in their temporal patterns. Gut microbial diversity tends to vary more between infants than adults, and the functional gene content also shows greater interpersonal variability in infants [7, 8].

Recent research indicates that the mother's microbiota influences the microbiota of the unborn child, bringing both benefits and risks. The idea that initial colonization occurs during swallowing amniotic fluid or passage through the birth canal has been challenged; because microorganisms are already present in the child's first stool, meconium. Microorganisms are found even before birth in the placenta, amniotic fluid, and umbilical cord [1, 9, 10]. Notably, the development of necrotizing enterocolitis in a child is closely linked to the mother's microbiota, especially if affected by endocrinological disorders like diabetes, obesity, or goiter [11]. An unfavorable maternal microbiota, characterized by dysbiosis (more harmful bacteria and fewer beneficial ones), can lead to pregnancy complications such as preeclampsia, preterm birth, and metabolic issues [12]. Thus, an imbalance in the mother's gut flora not only signals potential metabolic diseases but also impacts the child's future health, as microbiota formation begins during intrauterine development.

As is well known, diabetes mellitus (DM) is linked to metabolic disorders with a multifactorial and complex cause. The three main dangers of type 2 diabetes mellitus (T2DM) — namely hyperglycemia, insulin resistance (IR), and hyperinsulinemia — subsequently cause chronic diseases and diabetic complications, including hyperlipidemia and inflammation, leading to tissue damage in the kidneys, eyes, heart, and blood vessels, among others [13]. DM ranks among the most common conditions that, especially during pregnancy, inevitably affect fetal development. According to a study conducted by the Diabetes Alliance, the worldwide incidence of diabetes among adults was 8.3 % in 2019, and it is expected to rise to 9.6 % by 2045 [14]. Therefore, the development of abnormal and persistent changes in the fetal (MK) of the unborn child, and later in adulthood due to maternal illness, occurs more often, requiring increased scientific attention with each case.

One study demonstrated that children of mothers with gestational diabetes are more likely to develop neonatal complications, with jaundice being the most common one [15]. It is believed that adverse effects in children occur when the mother's gestational diabetes appears during the first and second trimesters of pregnancy. During this time, there is a reduction in microbial diversity in the gut and a decrease in the relative abundance of *Coprococcus* and *Streptococcus* [16]. The bacteria *Coprococcus* and *Streptococcus* produce several metabolites, including butyrate and lactate, which are vital for maintaining a healthy gut and regulating the immune system during pregnancy.

It is also known that the method, regimen, and composition of nutrition inevitably influence a person's microbiome. This postulate applies to pregnant women as well, since the influence of the microbiome affects not only the host individual but also the fetus. As it turned out, the configuration

of the microbiome is not only laid down by the mother but is also dictated by the dietary behavior of the ancestors of the proband. Experimental studies on mice confirmed that repeated reintroduction of fiber into the animals' diet (from lines where previous generations were fed harmful food) only partially restored gut microbiota diversity and was accompanied by a constant loss of bacterial strains over many subsequent generations [17, 18].

The large functional and phylogenetic variation observed between infant gut microbiomes may be due to random colonization events, differences in immune responses to the colonizing microbes, changes in host behavior, or other aspects of host lifestyle [6, 19]. How each of these factors contributes to shaping the infant microbiome remains unclear.

Nevertheless, the highest risk group for developing diseases includes premature infants. The absence or insufficient colonization of the child's intestines, as an independent factor, can lead to the development of conditions such as necrotizing enterocolitis and a number of other illnesses [20]. Notably, the meconium of premature infants differs because, as mentioned above, under normal conditions, intestinal colonization occurs throughout the entire period of intrauterine development [15].

Gender factor

During childbirth, newborns encounter a wide range of microorganisms involved in colonizing the gut. Specifically, it has been found that the structure of the gut microbiota in women after delivery and their infants was similar [15]. The method of delivery is crucial in this regard. As a result of a cesarean section, the child primarily acquires the mother's skin microbiota, unlike vaginal delivery [21, 22]. The microbiota of infants after a cesarean section contains more *Firmicutes*, while after physiological (vaginal) delivery, it contains more *Bacteroidetes* [23]. In the early stages of colonization, aerobic microflora in the form of enterobacteria, staphylococci, and streptococci prepares the child's gut for subsequent colonization by anaerobic microflora. Many microorganisms can be pathogenic. Clearly, after birth, the colonization of the child's gut occurs chaotically. Factors influencing this early process include the environment, feeding method, and medications (such as antibiotics). During the first year, the infant's gut gradually prepares for colonization by a more pronounced anaerobic microbial community [24].

As already mentioned, maternal diseases play a significant role in the formation of the child's microbiome. The presence of gestational diabetes in the mother increases the number of microorganisms of the *Actinobacteria* type and the genera *Collinsella*, *Rothia*, *Desulfovibrio*, which can persist for up to eight months after childbirth [25], modulating the child's microbiome during subsequent breastfeeding.

Breastfeeding

The composition of the gut microbiome undergoes continuous changes during the first year of life and subsequently in response to external factors such as diet and antibiotic usage [6, 7]. Consequently, factors such as weaning, breastfeeding status, and the sequential introduction of various food types significantly influence the infant gut microbiota [7]. Additionally, the mode of delivery (vaginal versus cesarean) impacts the initial bacterial colonization of the gut [26]

and may substantially affect microbiota development for several months following birth [27]. Breastfeeding is a natural method of optimal nutrition because it provides the appropriate physiological needs of the infant through the content of certain proteins, fats, carbohydrates, immunoglobulins, endocannabinoids, and many other essential substances. Mother's milk contains about 600 different types of bacteria, including *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium longum*, as well as prebiotics in the form of oligosaccharides — polymers that are indigestible and act as growth stimulators for *Bifidobacterium* [28]. Bifidobacteria are responsible for strengthening the protective properties of the intestinal mucosa, increasing the production of immunoglobulin A, which correlates with the modulation of the intestinal immune system.

Breastfeeding, as well as the duration of weaning and the gradual introduction of different types of food, in some way affects the infant's immune system [29]. The microbiome of breastfed infants is more enriched with genes related to virulence, demonstrating a multifactorial correlation between gut flora genes associated with bacterial pathogenicity and the expression of host genes related to immune and protective mechanisms.

The composition of the operational taxonomic unit (OTU) of the microbiota was different in infants on breastfeeding and formula feeding. It has been established that breast milk promotes the interaction between the mucosal immune system and the microbiome, supporting intestinal homeostasis [30]. Aerobic microorganisms are more frequently found in the feces of breastfed infants, while anaerobic and facultative anaerobic microorganisms, which primarily utilize anaerobic glycolysis, are more commonly identified in the feces of formula-fed infants.

Further stages from childhood to old age

In the early stages of human development, as revealed through metagenomic analysis, diet specifically influences the formation and composition of the gut microbiota (GM) [31, 32]. The development of the gut microbiota in childhood affects immune system development and the induction of oral tolerance. Disruptions in the microbiome during this period can trigger the development of immune-mediated diseases. Most bacteria of the *Bacteroidetes* and *Proteobacteria* types are established in the GM within five weeks after birth, while *Firmicutes* appear slightly later; by school age, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, and *Bacteroidetes* are present [33]. Despite this, early childhood issues such as teething, salivation, digestion, and bowel transit time can also influence the microbiota during aging and in old age. Therefore, the bacterial composition of a 3-year-old child resembles that of an adult and remains stable into old age, except in cases of disturbances such as prolonged dietary changes or repeated antibiotic use [34].

Despite the similarities, there are still noticeable differences in the microbiota of elderly people compared to young adults. Overall, elderly individuals tend to have reduced microbial diversity, with decreased levels of lactobacilli, *Prevotella* bacteria, and *Faecalibacterium prausnitzii*, as well as increased proportions of *Ruminococcus*, *Atopobium*, and *Enterobacteriaceae*.

Using metagenomic analysis, it has been found that the composition of the microbiome changes in the early stages of human development, and it is directly influenced by diet [7]. Since an infant's diet consists of breast milk and formula, such a microbiome has minimal diversity and is mainly enriched with genes for the easier utilization of lactate [35, 36]. Shifts in the functional capacity for the preferential use of plant-derived glycans occur before the introduction of solid foods. From an ecological continuity perspective, the infant's microbiota, dominated by *Bifidobacterium*, gradually changes over time to that of an adult, where *Bacteroidetes* and *Firmicutes* predominate.

There are noticeable differences in the microbiota of elderly people compared to young people, with the relative abundance of *Bacteroidetes* predominating in the elderly, whereas a larger proportion of *Firmicutes* is found in young people. In older adults, besides a decrease in *Bifidobacteria*, there is a significant reduction in *Bacteroides* and *Clostridium cluster IV*. At the same time, individual variability is characterized by pronounced fluctuations ranging from 3 to 92 % for *Bacteroidetes* and from 7 to 94 % for *Firmicutes* [34]. This variability makes it difficult to study the specific changes in the microbiota associated with different diseases and under the influence of medications.

Changes in the gut microbiota in elderly people are associated, in particular, with complaints of weakness. A significant reduction in microbial diversity with a decreased composition of lactobacilli, *Bacteroides/Prevotella*, and *Faecalibacterium prausnitzii*, as well as an increase in *Ruminococcus*, *Atopobium*, and *Enterobacteriaceae*, was observed in individuals with high levels of weakness. Claesson and colleagues [37] and other authors [38] studied the links between diet, environment, health, and microbiota in 178 elderly people (> 65 years old) and found a connection between microbiota diversity and the individual's functional independence. A decrease in microbial diversity was noted in people living in short- or long-term inpatient facilities compared to those living in the community. These differences were characterized by the presence of weakness, reduced dietary diversity, and increased inflammatory markers (serum TNF- α , IL-6, IL-8, C-reactive protein). Dietary behavior samples correlated with microbiota composition, with vegetables, fruits, and meat being the most influential food types. Complete clustering of these relationships allowed the identification of four dietary groups: low-fat/high-fiber, moderate-fat/high-fiber, high-fat/low-fiber, and low-fat/low-fiber (98 % of community and day hospital participants); and moderate-fat/low-fiber and high-fat/low-fiber (83 % of long-term care subjects). Among community residents, the relationship between several health indicators (including weakness) was characterized by low variability, whereas for long-term care subjects, the most significant correlations were associated with functional independence, Barthel index (functional assessment), nutrition, blood pressure, and calf circumference. It is hypothesized that this may be related to the influence of diet and/or microbiota on muscle mass and sarcopenia, and consequently, weakness.

The influence of the region of residence and, consequently, dietary habits on the composition of gut microbiota is also noteworthy. Our observations from 2019 to 2025 show that patients living in the Lviv region, which is endemic for goiter,

have an inverse relationship between body mass index and fungi of the genus *Candida* spp., as well as a possible inverse relationship between *Helicobacter pylori* and body mass index. This may be due to Europeans' known tendency toward lower diversity of *Candida* spp. fungi in the gut microbiota and dietary patterns characterized by insufficient intake of lactic acid bacteria. Unlike healthy individuals, patients with impaired carbohydrate metabolism and thyroid dysfunction were found to have *Candida albicans* 32.1 % more often. An increase in detection rates and the inverse correlation may suggest changes and competition not only between species and strains but also between microorganism kingdoms in the gut under the conditions of the studied diseases and treatments [39, 40].

Conclusions

Considering all the above circumstances, it can be said that the gut microbiota is a complex system that may begin developing before birth and depends on many external environmental factors. More observation and research are necessary. As is well known, all human activity processes rely on energy intake and are closely linked to the gut microbiota, which is involved in most biochemical processes, not only in digestion; therefore, it can also influence medication absorption. All these factors should be carefully considered in daily medical practice to achieve the best possible results.

References

1. Albert K, Rani A, Sela DA. The comparative genomics of *Bifidobacterium callitrichos* reflects dietary carbohydrate utilization within the common marmoset gut. *Microb Genom*. 2018;4(6):e000183. doi: 10.1099/mgen.0.000183.
2. Taguer M, Shapiro BJ, Maurice CF. Translational activity is uncoupled from nucleic acid content in bacterial cells of the human gut microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-15. doi: 10.1080/19490976.2021.1903289.
3. Tang M. The impact of complementary feeding foods of animal origin on growth and the risk of overweight in infants. *Anim Front*. 2019;9(4):5-11. doi: 10.1093/af/vfz037.
4. Leng J, Moller-Levet C, Mansergh RI, et al. Early-life gut bacterial community structure predicts disease risk and athletic performance in horses bred for racing. *Sci Rep*. 2024;14(1):17124. doi: 10.1038/s41598-024-64657-6.
5. Hermes GDA, Eckermann HA, de Vos WM, de Weerth C. Does entry to center-based childcare affect gut microbial colonization in young infants? *Sci Rep*. 2020;10(1):10235. doi: 10.1038/s41598-020-66404-z.
6. Jena A, Montoya CA, Mullaney JA, Dilger RN, Young W, et al. Gut-Brain Axis in the Early Postnatal Years of Life: A Developmental Perspective. *Front Integr Neurosci*. 2020 Aug 5;14:44. doi: 10.3389/fnint.2020.00044.
7. Strati F, Di Paola M, Stefanini I, et al. Age and Gender Affect the Composition of Fungal Population of the Human Gastrointestinal Tract. *Front Microbiol*. 2016;7:1227. doi: 10.3389/fmicb.2016.01227.
8. Tannock GW. Exploring Bacterial Attributes That Underpin Symbiotic Life in the Monogastric Gut. *Appl Environ Microbiol*. 2022;88(18):e0112822. doi: 10.1128/aem.01128-22.
9. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. doi: 10.1038/srep23129.
10. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The Human Microbiome before Birth. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):558-560. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.014.
11. Liu XY, Li J, Zhang Y, et al. Kidney microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2143220. doi: 10.1080/19490976.2022.2143220.
12. 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.
13. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024;73(1):1-10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
14. Huang ZR, Huang QZ, Chen KW, et al. Sanghuangporus vaninii fruit body polysaccharide alleviates hyperglycemia and hyperlipidemia via modulating intestinal microflora in type 2 diabetic mice. *Front Nutr*. 2022;9:1013466. doi: 10.3389/fnut.2022.1013466.
15. Dualib PM, Fernandes G, Taddei CR, et al. The gut microbiome of obese postpartum women with and without previous gestational diabetes mellitus and the gut microbiota of their babies. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):194. doi: 10.1186/s13098-022-00954-2.
16. Zheng W, Xu Q, Huang W, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2):e00109-20. doi: 10.1128/mSystems.00109-20.
17. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705-715. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
18. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529(7585):212-215. doi: 10.1038/nature16504.
19. Wang C, Yao M, Zhong H, et al. Natural foods resources and dietary ingredients for the amelioration of *Helicobacter pylori* infection. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1324473. doi: 10.3389/fmed.2023.1324473.
20. Lu Y, Cai X, Zheng Y, Lyv Q, Wu J. Dominant bacteria and influencing factors of early intestinal colonization in very low birth weight infants: A prospective cohort study. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(3):e24290. doi: 10.1002/jcla.24290.
21. Rosen CE, Palm NW. Functional Classification of the Gut Microbiota: The Key to Cracking the Microbiota Composition Code: Functional classifications of the gut microbiota reveal previously hidden contributions of indigenous gut bacteria to human health and disease. *Bioessays*. 2017;39(12):10.1002/bies.201700032. doi: 10.1002/bies.201700032.
22. Dominguez Bello MG. Effects of C-section on the human microbiota. *Am J Hum Biol*. 2019;31(2):e23196. doi: 10.1002/ajhb.23196.
23. Yu L, Guo Y, Wu JL. Influence of mode of delivery on infant gut microbiota composition: a pilot study. *J Obstet Gynaecol*. 2024;44(1):2368829. doi: 10.1080/01443615.2024.2368829.
24. Lee MJ, Kang MJ, Lee SY, et al. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1310-1319. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.045.
25. Singh P, Elhaj DAI, Ibrahim I, Abdullahi H, Al Khodor S. Maternal microbiota and gestational diabetes: impact on infant health. *J Transl Med*. 2023;21(1):364. doi: 10.1186/s12967-023-04230-3.
26. Kennedy KM, Plagemann A, Sommer J, et al. Delivery mode, birth order, and sex impact neonatal microbial colonization. *Gut Microbes*. 2025;17(1):2491667. doi: 10.1080/19490976.2025.2491667.

27. Van Belkum M, Mendoza Alvarez L, Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(7):1209–1227. doi: 10.1007/s00018-019-03316-w.
28. Laursen MF, Pekmez CT, Larsson MW, et al. Maternal milk microbiota and oligosaccharides contribute to the infant gut microbiota assembly. *ISME Commun.* 2021;1(1):21. doi: 10.1038/s43705-021-00021-3.
29. Ratnayani, Hegar B, Sunardi D, et al. Association of Gut Microbiota Composition with Stunting Incidence in Children under Five in Jakarta Slums. *Nutrients.* 2024;16(20):3444. doi: 10.3390/nu16203444.
30. Brink LR, Matazel K, Piccolo BD, et al. Neonatal Diet Impacts Bioregional Microbiota Composition in Piglets Fed Human Breast Milk or Infant Formula. *J Nutr.* 2019;149(12):2236–2246. doi: 10.1093/jn/nxz170.
31. Beller L, Deboutte W, Falony G, et al. Successional Stages in Infant Gut Microbiota Maturation. *mBio.* 2021;12(6):e0185721. doi: 10.1128/mBio.01857-21.
32. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562(7728):583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x.
33. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the Microbiota and Associations with Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected from Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1584–1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024.
34. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J.* 2016;10(1):170–182. doi: 10.1038/ismej.2015.88.
35. Barton W, O'Sullivan O, Cotter PD. Metabolic phenotyping of the human microbiome. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1956. doi: 10.12688/f1000research.19481.1.
36. Patel T, Bhattacharya P, Das S. Gut microbiota: an Indicator to Gastrointestinal Tract Diseases. *J Gastrointest Cancer.* 2016;47(3):232–238. doi: 10.1007/s12029-016-9820-x.
37. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5026–5043. doi: 10.1007/s12035-020-02073-3.
38. Borovets M, Radchenko O, Moskva K, Komarytsya O, Urbanovych A. Diabetes Related Gastrointestinal System Disorders. *Endokr.* 2023;28:270–275. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.270.
39. Moskva K, Kikhtyak O, Makar R. Impact of the Fixed Combination of Iodine and Selenium on the Course of Autoimmune Thyroiditis in Iodine Deficiency Region. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2014;8(64):38–42. doi: 10.22141/2224-0721.8.64.2014.77861.
40. Brushett S, Sinha T, Reijneveld SA, de Kroon MLA, Zernakova A. The Effects of Urbanization on the Infant Gut Microbiota and Health Outcomes. *Front Pediatr.* 2020;8:408. doi: 10.3389/fped.2020.00408.

Received 14.08.2025

Revised 15.10.2025

Accepted 21.10.2025 ■

Information about authors

Khrystyna A. Moskva, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: moskva_khrystyna@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-3366-1975>
 Olesya P. Kikhtyak, DSc, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olesya66k@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1261-1939>
 Taras A. Kikhtyak, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery and Transplantation, Postgraduate Student of the Department of Surgery 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kikhtyak_official@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0001-9619-684X>
 Fedir V. Laniush, PhD, Assistant Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: lanyushfedya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0891-2082>

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.

Москвa X.A., Кіхтяк O.П., Кіхтяк Т.А., Ланюш Ф.В.

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

Схильність до метаболічних порушень, асоційована з кишковою мікробіотою, починається під час внутрішньоутробного розвитку і зберігається протягом усього життя

Резюме. Схильність до метаболічних порушень дедалі частіше трактується як наслідок складних біологічних процесів, що розпочинаються на етапі внутрішньоутробного розвитку. Одним із ключових механізмів, який визначає індивідуальну вразливість до метаболічних дисфункцій у подальшому житті, є формування кишкової мікробіоти — складної екосистеми мікроорганізмів, що взаємодіє з імунною, ендокринною та нервовою системами. У наведеному огляді узагальнено сучасні дані щодо впливу материнського здоров'я, способу пологів, типу вигодовування і раннього харчування на початкову колонізацію кишечника й подальший розвиток мікробіому. Доведено, що такі фактори, як гестаційний діабет, кесарів розтин, відсутність грудного вигодовування або раннє введення сумішей, істотно змінюють структуру, різноманітність і функціональну активність мікробіальних спільнот. Ці зміни супроводжуються порушенням метаболічного гомеостазу, затримкою дозрівання імунної системи та підвищенням ризиком розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу й імуноопосередкованих захворювань у подальшому житті. Мікробіота,

сформована в ранньому дитинстві, демонструє стійкість до змін і «зберігає пам'ять» первинних впливів, тоді як подальші чинники (харчові звички, рівень фізичної активності, стресові навантаження, медикаментозне лікування й екологічні умови) лише частково модифікують ці ефекти. Таким чином, саме перинатальний період розглядається як критичне вікно для формування механізмів метаболічного програмування, опосередкованих мікробіотою. Оптимізація здоров'я матері до та під час вагітності, підтримка природних пологів, грудного вигодовування, збалансоване харчування і раціональне використання антибіотиків є основою профілактичних стратегій, спрямованих на забезпечення фізіологічного становлення мікробіому. Подальші дослідження механізмів взаємодії мікробіоти з метаболічними шляхами організму є перспективним напрямом, що має важливе значення для вдосконалення клінічної практики та розробки нових підходів у сфері громадського здоров'я.

Ключові слова: порушення метаболізму; кишкова мікробіота; здоров'я матері; мікробіом; фактори ризику; цукровий діабет; вагітність

Для нотаток

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



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' (SANTE-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