



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

A stylized globe with a grid of latitude and longitude lines, rendered in a light blue color, is centered behind the title text.

**МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**



mif-ua.com

Том 22, № 3, 2026

**СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**



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 22, № 3, 2026

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 22, № 3, 2026

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 23.04.2026 р., протокол № 9*

*Реєстрація: 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. 15,69

Тираж 3000 прим. Зам. 2026-iej-155.

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.

oleksandrzaslavsky@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрїївна (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)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Соколова Л.К. (Київ, Україна)
Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)	Тронько М.Д. (Київ, Україна)
Власенко М.В. (Вінниця, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Геруш І.В. (Чернівці, Україна)	Prof. Alekna Vidmantas (Вільнюс, Литва)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Prof. Bednarczuk Tomasz (Варшава, Польща)
Караченцев Ю.І. (Харків, Україна)	Prof. Brenta Gabriela (Буенос Айрес, Аргентина)
Кирилюк М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Czupryniak Leszek (Варшава, Польща)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Holick Michael (Бостон, США)
Коваль С.М. (Харків, Україна)	Prof. Mascarenhas Mário Rui G. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota Maria F.A. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas Nikolaos (Александрополіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė Lina (Каунас, Литва)
Лучицький Є.В. (Київ, Україна)	Prof. Standl Eberhard (Мюнхен, Німеччина)
Маньковський Б.М. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Yki-Järvinen Hannele (Гельсінкі, Фінляндія)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)
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)	

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, 2026
© Заславський О.Ю., 2026



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 22, № 3, 2026

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 Institution "Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine" (23.04.2026, Protocol № 9)

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

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 15,69

Circulation 3000. Order 2026-iej-155.

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.

oleksandrzaslavsky@gmail.com

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) | Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine) |
| Bondarenko V.O.
(Kharkiv, Ukraine) | Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine) |
| Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine) | Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine) |
| Vlasenko M.V.
(Vinnitsia, Ukraine) | Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine) |
| Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine) | Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania) |
| Goncharova O.A.
(Kharkiv, Ukraine) | Prof. Bednarczuk T.
(Warsaw, Poland) |
| Karachentsev Yu.I.
(Kharkiv, Ukraine) | Prof. Brenta G.
(Buenos Aires, Argentina) |
| Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland) |
| Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Holick M.
(Boston, USA) |
| Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Mascarenhas M.
(Lisbon, Portugal) |
| Komisarenko Yu.I.
(Kyiv, Ukraine) | Prof. Mota M.
(Craiova, Romania) |
| Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece) |
| Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine) | As. Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania) |
| Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Standl E.
(Munich, Germany) |
| Mankovsky B.M.
(Kyiv, Ukraine) | Prof. Tkáč I.
(Košice, Slovakia) |
| Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine) | Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland) |
| Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine) | Prof. Zimmet P.
(Melbourne, Australia) |
| 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) | |

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, 2026
© Zaslavsky O.Yu., 2026

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Сидорчук Л.П., Гуменний Р.М., Сидорчук А.Р., Васюк В.Л., Sai Praveen Daruvuri, Bamiğ I.</i> Метаболічно-протеомні детермінанти та імуногенетична транскриптоміка загоєння ран у пластичній і реконструктивній хірургії: когортне дослідження	8	<i>L.P. Sydorhuk, R.M. Gumennyi, A.R. Sydorhuk, V.L. Vasiuk, Sai Praveen Daruvuri, I.V. Batih</i> Metabolic-proteomic determinants and immunogenetic transcriptomics of wound healing in plastic and reconstructive surgery: a cohort study	8
<i>Кобринська Н.Я., Комісаренко І.І., Пушкар'єв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Гуда Б.Б., Пушкар'єв В.В., Тронько М.Д.</i> Роль фактора росту судинного ендотелію С в метастазуванні при папілярному раку щитоподібної залози	16	<i>N.Ya. Kobrynska, I.I. Komisarenko, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun, B.B. Guda, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko</i> The role of vascular endothelial growth factor C in thyroid cancer metastasis	16
<i>Караченцев Ю.І., Гопкалова І.В., Дубовик В.М., Ашуров Е.М., Герасименко Л.В.</i> Особливості перекисного окиснення ліпідів у хворих на аутоімунний тиреоїдит за умов воєнного часу	22	<i>Yu.I. Karachentsev, I.V. Gopkalova, V.M. Dubovyk, E.M. Ashurov, L.V. Gerasymenko</i> Features of lipid peroxidation in patients with autoimmune thyroiditis under wartime conditions	22
<i>Lubna Khalid Farhan, Abdulhakeem Dahham Hussein, Shaymaa Hameed Fayyadh, Osama A. Mohsein</i> Прогностична цінність іризину та хемерину як інтегрованих біохімічних і гормональних біомаркерів прогресування пухлини молочної залози	30	<i>Lubna Khalid Farhan, Abdulhakeem Dahham Hussein, Shaymaa Hameed Fayyadh, Osama A. Mohsein</i> The emerging predictive value of irisin and chemerin as integrated biochemical and hormonal biomarkers in breast tumor progression	30
<i>Колотило О.Б., Іваніцький А.В., Нечитайло О.Ю.</i> Лазерна вапоризація як метод дебридменту виразок діабетичної стопи: клінічна ефективність за даними транскутанної оксиметрії	37	<i>O.B. Kolotylo, A.V. Ivanitskyi, O.Yu. Nechytailo</i> Laser vaporization as a debridement method for diabetic foot ulcers: clinical effectiveness assessed by transcutaneous oximetry	37
<i>Hala Mahdi Hamad, Fiham Jassim Al-Obaidi, Hind Younis Khalaf</i> Біохімічні та метаболічні зміни функції печінки, пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози: порівняльне клінічне дослідження	43	<i>Hala Mahdi Hamad, Fiham Jassim Al-Obaidi, Hind Younis Khalaf</i> Biochemical and metabolic alterations in liver function associated with thyroid dysfunction: a comparative clinical study	43
<i>Кулик С.С., Федорук О.С., Кулик А.Р., Паснок О.С.</i> Комплексна оцінка больового синдрому у пацієнтів з ожирінням та хронічним простатитом на тлі синдрому хронічного тазового болю	48	<i>S.S. Kulyk, O.S. Fedoruk, A.R. Kulyk, O.S. Paienok</i> Comprehensive assessment of pain syndrome in patients with obesity and chronic prostatitis on the background of chronic pelvic pain syndrome	48

<p><i>Жердьова Н.М., Копчак О.О., Тодуров І.М., Перехрестенко О.В., Гриневич К.О., Степура О.А., Орлик О.С.</i> Оцінка впливу окремих модифікованих факторів ризику на стан когнітивних функцій та рівень олігомерів амілоїду бета в лікворі у пацієнтів з метаболічним синдромом 56</p>	<p><i>N.M. Zherdova, O.O. Kopchak, I.M. Todurov, O.V. Perekhrestenko, K.O. Hrynevych, O.A. Stepura, O.S. Orlyk</i> Assessment of the impact of individual modified risk factors on cognitive function and amyloid beta oligomer levels in cerebrospinal fluid in patients with metabolic syndrome 56</p>
<p><i>Abeer Wali Ahmed, Mohammed S. Altaee, Saifaldeen Altaie, Mohammed Tahseen Yahya</i> Кореляція між сироватковими рівнями вітаміну D і кальцію та мінеральною щільністю кісткової тканини 65</p>	<p><i>Abeer Wali Ahmed, Mohammed S. Altaee, Saifaldeen Altaie, Mohammed Tahseen Yahya</i> Correlation between serum vitamin D, calcium, and site-specific bone mineral density 65</p>
<p><i>Непорада В.Г., Величко В.І., Гавриченко Д.Г., Лагода Д.О., Русаков В.В.</i> Ожиріння в реальній клінічній практиці: десятирічний ретроспективний аналіз ступеня, віку, статі та маршрутів пацієнтів 73</p>	<p><i>V.H. Neporada, V.I. Velychko, D.H. Havrychenko, D.O. Lahoda, V.V. Rusakov</i> Obesity in real-world clinical practice: a ten-year retrospective analysis of grades, age, gender, and patient pathways 73</p>
<p><i>Семенина Г.Б., Мандзій І.М., Дорошенко-Кравчик М.В., Угрин О.М., Коритко О.О.</i> Гормональні основи патологічного перебігу першого триместру вагітності у жінок з аденоміозом 79</p>	<p><i>H.B. Semenyna, I.M. Mandziy, M.V. Doroshenko-Kravchik, O.M. Uhryn, O.O. Korytko</i> Hormonal basis of the pathological course of the first trimester of pregnancy in women with adenomyosis 79</p>
<p><i>Noor Jassem Mohammed, Nagham Qasim Kadhim, Sabbar Rashid Lateef, Mohammed R. Abed Al-Joubory, Saif M. Hasan, Inaam Faisal Mohammed</i> Вплив безпліддя на рівень білка теплового шоку 70, адропіну та орексину в сироватці крові жінок: дослідження типу «випадок — контроль» 86</p>	<p><i>Noor Jassem Mohammed, Nagham Qasim Kadhim, Sabbar Rashid Lateef, Mohammed R. Abed Al-Joubory, Saif M. Hasan, Inaam Faisal Mohammed</i> The impact of infertility on serum heat shock protein 70, adropin and orexin levels in women: a case-control study 86</p>
<p>Огляд</p>	
<p><i>Катеренчук І.П., Гуцаленко О.О., Талаш В.В., Циганенко І.В., Ярмола Т.І.</i> Роль гормональної активності щитоподібної залози у розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології (огляд літератури) 93</p>	<p><i>I.P. Katerenchuk, O.O. Hutsalenko, V.V. Talash, I.V. Tsyhanenko, T.I. Yarmola</i> The role of thyroid hormonal activity in the development and progression of cardiovascular pathology (literature review) 93</p>
<p><i>Nishkumay O.I., Mike K.S. Chan, Iaremenko O.B., Kondratiuk V.E., Rudenko I.V., Zaytseva O.E., Rokyta O.I., Mykytenko G.M.</i> Klotho та FGF23: ендокринна регуляція результатів хвороби нирок 101</p>	<p><i>O.I. Nishkumay, Mike K.S. Chan, O.B. Iaremenko, V.E. Kondratiuk, I.V. Rudenko, O.E. Zaytseva, O.I. Rokyta, G.M. Mykytenko</i> Klotho and FGF23: endocrine regulation of kidney disease outcomes 101</p>
<p><i>Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г.</i> Ендокринні аспекти фармакотерапії хронічної серцевої недостатності 108</p>	<p><i>V.M. Zhdan, H.V. Volchenko, M.Yu. Babanina, Ye.M. Kitura, M.V. Tkachenko, O.A. Kyrian, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebed</i> Endocrine aspects of pharmacotherapy for chronic heart failure 108</p>
<p><i>Урбанович А.М., Сідельник Н.Я., Ліщук О.З.</i> Вплив сучасних цукрознижувальних препаратів на перебіг метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки при цукровому діабеті 2-го типу 115</p>	<p><i>A.M. Urbanovych, N.Ya. Sidelnik, O.Z. Lishchuk</i> Impact of modern glucose-lowering therapies on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in type 2 diabetes 115</p>
<p><i>Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.</i> Епігенетичний вплив довгих некодуючих РНК на розвиток метаболічно асоційованого стеатогепатиту 122</p>	<p><i>A.Ye. Abaturov, A.O. Nikulina</i> Epigenetic influence of long non-coding RNAs on the development of metabolic-associated steatohepatitis 122</p>
<p>Review</p>	



Нещодавно в журналі *The Lancet Diabetes & Endocrinology* опублікований метааналіз стосовно змін рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (vT_4) у процесі старіння. При цьому використано дані 31 когорти з Європи, США, Азії, Бразилії та Австралії, що включали 137 488 учасників (медіана віку 60 років, діапазон 18–106).

Відомо, що результати аналізів функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) можуть змінюватися з віком, попри суперечливі результати багатьох досліджень. Європейська тиреоїдна асоціація рекомендує використовувати специфічний для віку референтний інтервал ТТГ, щоб уникнути помилок в діагностиці субклінічних дисфункцій ЩЗ. Чинні настанови Американської тиреоїдної асоціації рекомендують підвищувати цільовий рівень ТТГ у сироватці крові до 4–6 мМО/л в осіб віком 70–80 років і старше, які отримують препарати тиреоїдних гормонів.

Зміни рівнів ТТГ та vT_4 у процесі старіння можуть відрізнитися залежно від екологічних та генетичних чинників, однак інтерпретація показників функції ЩЗ у людей старшого віку залишається остаточно не визначеною. Автори метааналізу повідомляють, що вміст ТТГ був вищий при зростанні віку у регіонах з достат-

нім йодним забезпеченням, але нижчий — у регіонах з дефіцитом йоду. Ймовірно, це можна пов'язати з підвищеною поширеністю функціональної автономії ЩЗ в історично йододефіцитних районах. При проведенні аналізу ТТГ у сироватці крові загалом зростав з віком, але величина цієї зміни була незначною, при цьому медіана ТТГ збільшувалася лише на 0,5–1,0 мМО/л протягом життя від 18 до 100 років.

Функція ЩЗ була більш варіабельною в осіб віком 65 років і старше, а більш виражені зміни ТТГ та vT_4 у цій віковій групі були пов'язані з підвищеним ризиком смертності. Цей факт автори пояснюють наявністю в літніх осіб більшої кількості нетиреоїдних захворювань.

Сильними сторонами дослідження є велика, географічно різноманітна вибірка, ретельні статистичні методи. Хоча концентрація йоду в сечі вимірювалася не в усіх когортах, історичний статус йодного забезпечення кожної когорти був ретельно охарактеризований на основі доступних даних.

Серед обмежень цього дослідження можна відзначити відсутність вимірювань трийодтироніну в сироватці крові та обмежену інформацію щодо потенційних факторів, які впливають на результат, як-от супутні захворювання та вплив довкілля. Особи, які отримували

левотироксин, були виключені, тому незрозуміло, чи можна екстраполювати результати на цю групу. Крім того, досліджувані когорти були переважно європейського походження.

Чи є підставою для початку прийому левотироксину незначне підвищення концентрації ТТГ в осіб віком понад 65 років і старше, залишається суперечливим питанням. Дослідження TRUST продемонструвало, що терапія левотироксином в осіб віком 65 років і старше з незначним підвищенням ТТГ від референтного діапазону без корекції за віком (середня вихідна концентрація ТТГ $6,40 \pm 2,01$ мМО/л) не поліпшила самопочуття пацієнтів.

Дослідження показують, що чинні рекомендації щодо використання вікових референтних діапазонів ТТГ для призначення лікування легкого гіпотиреозу та визначення мети терапії препаратами гормонів ЩЗ потребують уточнення. Триває дослідження, розроблене для встановлення оптимальних цільових показників ТТГ у літніх людей, які отримують левотироксин (NCT06073665).

Необхідні додаткові дослідження, щоб краще зрозуміти чинники, які сприяють змінам показників функції ЩЗ з віком, та оптимізувати надання допомоги літнім людям з гіпотиреозом або з граничними значеннями ТТГ.

Вітання читачам з Монголії — дивовижної країни в серці Азії, яка поєднує стародавні традиції та сучасний розвиток. Ця країна асоціюється у більшості людей тільки з ордами лютих кочівників зі шкільних підручників історії. Вона відома своїми безкраїми степами, кочовим способом життя та великою історією. Клімат в Монголії континентальний, тому зими тут суворі, а літа спекотні. Наприклад, узимку температура може опускатися до -40 °С, тоді як улітку вона часто перевищує $+30$ °С. Улан-Батор — найхолодніша столиця світу. Середньорічна температура там нижча, ніж будь-де. Населення країни — всього 3,5 мільйона людей, а це робить її найменш населеною суверенною державою у світі. Через такі різкі зміни погоди місцеві жителі звикли до складних умов життя. Проте завдяки чистому повітрю та великій кількості сонячних днів країна має особливу природну красу.

Монголія має одну з найвідоміших історій у світі, адже саме тут народився Чингісхан, засновник Монгольської імперії. У XIII столітті його війська створили найбільшу сухопутну імперію в історії людства. В історії небагато постатей викликають стільки ж трепету і страху, як лідер, який об'єднав кочові племена Центральної Азії в найбільшу континентальну імперію. Його безпрецедентний успіх як завойовника був не випадковістю, а результатом стратегічного хисту та військових інновацій. Чингісхан за 25 років зумів завоювати більше земель і народів, ніж солдати Римської імперії за 400 років.

Однак Монгольська імперія поширювалася за допомогою суцільного терору, примушуючи до покори через загрозу повного знищення. Попри толерантність до релігійних і культурних відмінностей, будь-яка нелояльність каралася жорстокою розправою. Ця подвійність прогресивного управління та безжального завоювання



визначила спадщину Чингісхана, зробивши його імперію одночасно і маяком культурної інтеграції, і символом страху.

У Монголію прилітаєш в міжнародний аеропорт імені Чингісхана, сучасним автобаном добираєшся до площі Чингісхана, проживаєш в готелі «Чингісхан» і, звісно, відвідуєш найбільшу статую вершника у світі, що зображує Чингісхана на бойовому скакуні (основна мета моєї подорожі). Монумент настільки великий, що на голові коня розміщено оглядовий майданчик, звідки відкривається приголомшливий вид. Висота статуї великого завойовника — 40 метрів без урахування десятиметрового постаменту. Привабливість цієї культової кінної статуї полягає не тільки в її монументальності, але й у символічному значенні.

Як національна емблема Монголії, подібно до Ейфелевої вежі у Франції або статуї Свободи в США, вершник втілює в собі велику історичну та культурну спадщину країни. Статуя Чингісхана на коні — це не просто зображення легендарного правителя, а й диво інженерної думки, що поєднує риси європейської готики із сучасною естетикою.

З побажанням читачам частіше змінювати обстановку навколо себе, відкривати нові місця з їхньою історією та притаманною лише їм атмосферою,

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

UDC 616-089.844-089.168-036.82/.86:575.11:577.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1702>L.P. Sydorчук¹, R.M. Gumennyi², A.R. Sydorчук³, V.L. Vasiuk¹, Sai Praveen Daruvuri⁴, I.V. Batih¹¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine² Bukovinian Center for Plastic and Aesthetic Surgery (PlastArt Clinic), Chernivtsi, Ukraine³ Donauklinik Neu-Ulm, Neu-Ulm, Germany⁴ St. Mary's General Hospital, Passaic, New Jersey, USA

Metabolic-proteomic determinants and immunogenetic transcriptomics of wound healing in plastic and reconstructive surgery: a cohort study

Abstract. Background. Perioperative care and postoperative complications, such as impaired wound healing, infection, flap or graft failure, pathological scarring, remain a significant clinical challenge, negatively affecting patient outcomes and satisfaction. The aim of the study is to evaluate the IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1 and COL3A1 genes' transcriptional activity, functional networks, and major metabolic and immunogenetic pathways involved in the wound healing in plastic and reconstructive surgery. **Materials and methods.** Ninety-five women participated in the prospective longitudinal cohort study and underwent reconstructive/plastic surgery. Their mean age was 35.48 ± 6.61 years (from 19 to 57). All women underwent a set of clinical, demographic, laboratory and instrumental examinations. The study was conducted in accordance with the principles of the GCP, Council of European Convention on Human Rights and Biomedicine. Transcriptional activity of IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1 and COL3A1 genes in the peripheral blood was validated by pathway-specific PCR array. Functional linkage of the genes and protein-protein interaction were constructed using GeneMANIA software and the STRING Interaction Network program. **Results.** Two hundred and sixty-seven gene-gene interactions of the IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1, COL3A1 genes were established with the 20 most involved genes, which realize their activity mainly through the following functional linkage: co-expression (50.06 %) and co-localization (31.81 %) dominate, significantly less — common protein domains (8.63 %) and predicted (5.30 %) and physical interactions (2.49 %), additional signaling pathways (1.71 %). The central place in the gene-gene interaction network belongs to IL6, which acts as a key mediator of the pro-inflammatory response and connects immune (CCL2, IL10), signaling (MAPK1, MAPK8), and matrix (MMP9, COL1A1, COL3A1) components. IL10 gene shows the strongest expression (almost 3 times) in interaction with MAPK8 gene ($M: 2.81$ ($p = 0.003$)), the latter activates inflammation, remodeling, and with excess expression — fibrosis. **Conclusions.** The IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1 and COL3A1 genes' transcriptional activity influence major metabolic and immunogenetic pathways involved in the wound healing in plastic and reconstructive surgery.

Keywords: metabolism; genes expression; immune markers; proteomic activity; functional genetic linkage; mechanisms; wound healing; plastic and reconstructive surgery; determinants

Introduction

Plastic and reconstructive surgery plays a pivotal role in restoring anatomical structure, physiological function, and quality of life in patients undergoing treatment for traumatic injuries, congenital anomalies, degenerative disorders, oncologic defects, or aesthetic indications. The demand for reconstructive and aesthetic procedures has grown steadily

worldwide. On the other hand, the risk of postoperative complications has been attributed mainly to perioperative management, surgical technique and patient comorbidities [1–4]. However, increasing evidence indicates that interindividual variability in wound healing cannot be explained solely by technical or environmental factors. Instead, host-related biological determinants including metabolic status, immune

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Сидорчук Лариса Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: lsydorchuk@ukr.net; тел.: +380 (99) 149-39-66

For correspondence: Larysa Sydorчук, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: lsydorchuk@ukr.net; phone: +380 (99) 149-39-66

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

responses, and genetic regulation play a crucial role in determining tissue repair dynamics and susceptibility to complications [5–8].

Restoration of tissue integrity after injury is a fundamental biological process in multicellular organisms [9]. In humans, wound healing is a complex and tightly regulated sequence involving hemostasis, inflammation, metabolic peculiarities, cellular proliferation, and tissue remodeling [10]. These stages depend on coordinated interactions among various cell types and molecular mediators operating within precise spatial and temporal regulation. Disruption of this process may lead to pathological outcomes with significant clinical consequences [11]. Impaired healing can result in chronic wounds, such as diabetic, venous, or pressure ulcers, which affect millions of patients worldwide and impose a substantial burden on healthcare systems [12, 13]. Conversely, excessive repair responses may cause hypertrophic scarring, keloids, or fibrosis, conditions that can compromise tissue function and remain therapeutically challenging [14, 15]. In reconstructive procedures, particularly implant-based interventions, postoperative complications are commonly categorized as short-term or long-term events: capsular contracture or animation deformity, implant malposition, contour deformities, and rippling, rare systemic conditions — breast implant illness and breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma.

At the molecular level, wound repair is regulated by growth factors (e.g., VEGF, PDGF, FGFs, TGF- β), inflammatory cytokines and chemokines (including interleukins IL1, IL6, TNF- α , MCP-1, CCL2), and extracellular matrix regulators such as matrix metalloproteinases (MMPs) [15–19]. These mediators activate intracellular signaling pathways, including mitogen-activated protein kinases MAPK (MAPK1 and MAPK8), phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT), nuclear factor kappa-light-chain-enhancer (NF- κ B), and wingless-related integration site/beta-catenin (Wnt/ β -catenin), that control cell survival, proliferation, migration, and differentiation during tissue regeneration [20–23].

Equally important is the regulation of extracellular matrix turnover and fibrogenesis. Matrix metalloproteinase-9 (MMP9) plays a critical role in ECM degradation and cellular migration during the early phases of wound healing, whereas collagen-encoding genes such as COL1A1 and COL3A1 govern the synthesis and organization of the structural matrix [24]. Balanced expression of these genes is essential for proper tissue remodeling; excessive or dysregulated activity may result in abnormal fibrosis or pathological scar formation. Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1), a central regulator of fibroblast activation and collagen synthesis, integrates inflammatory and profibrotic signaling pathways and has been implicated in both normal tissue repair and pathological fibrosis [25].

In addition to immune-genetic regulation, metabolic factors, including insulin resistance, oxidative stress, dyslipidemia, and systemic inflammatory status, have emerged as important modulators of immune function and tissue regeneration. Metabolic-immune crosstalk influences macrophage polarization, fibroblast activity, angiogenesis, and ECM remodeling, suggesting that metabolic disturbances may interact with genetic signaling pathways to shape wound healing responses.

The aim of this study is to evaluate the IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1 and COL3A1 genes' transcriptional activity, functional networks, and major metabolic and immunogenetic pathways involved in the wound healing in plastic and reconstructive surgery.

Materials and methods

The prospective longitudinal cohort study included 95 women who underwent reconstructive or plastic breast surgery. The mean age of participants was 35.48 ± 6.61 years (range 19–57). All participants provided written informed consent and underwent comprehensive demographic, clinical, instrumental (breast ultrasound or mammography), and basic laboratory examinations. The study was conducted in accordance with the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice guidelines. Ethical approval was obtained from the Biomedical Ethics Commission of Bukovinian State Medical University.

Participants were stratified by age (< 30 years — 24.21 %, 30–39 years — 44.21 %, \geq 40 years — 31.58 %) and by the presence of postoperative complications (12.63 % with complications, 87.37 % without). Surgical procedures included augmentation mammoplasty (69.47 %), reduction mammoplasty (5.26 %), mastopexy (6.32 %), mastopexy with augmentation (9.47 %), implant replacement (7.37 %), and implant removal (2.11 %). Observed complications comprised retromammary seroma (2.11 %), capsular fibrosis (6.32 %), implant retroposition with breast deformity (3.16 %), and implant rupture (1.05 %). Previous surgical interventions of other types were reported in 24.21 % of patients (e.g., appendectomy, ENT surgery, cesarean section), while 14.74 % had concomitant chronic conditions in remission.

Total RNA was isolated from peripheral blood leukocytes using the GeneAll® Hybrid-RTM Blood RNA Kit (GeneAll Biotechnology, Korea) according to the manufacturer's instructions. RNA quantity and quality were assessed prior to analysis. Reverse transcription was performed using the iScript™ gDNA Clear cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad Laboratories, USA). Gene expression analysis of IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1, and COL3A1 was carried out using real-time quantitative PCR (RT-qPCR) with iTaq Universal SYBR Green Supermix (Bio-Rad Laboratories, USA) on a pathway-focused PCR array platform. All reactions were performed in triplicate. Relative mRNA expression levels were normalized to the reference gene GAPDH and calculated using the comparative Ct ($\Delta\Delta$ Ct) method, with expression changes presented as $2^{-\Delta\Delta$ Ct fold differences, as described in our former publications [25–28].

Statistical analyses were conducted using Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Excel 2016. Continuous variables were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. Normally distributed data are presented as mean \pm standard deviation (SD) and were compared using Student's t-test or one-way analysis of variance (ANOVA) where appropriate. Non-normally distributed variables are presented as median (Me) with interquartile range (IQR Q1; Q3) and were analyzed using the Mann-Whitney U test. Associations between categorical variables were evaluated using the χ^2 test or Fisher's exact test when expected frequencies were < 5, with

calculation of odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Multivariate associations were assessed using logistic regression analysis. A two-sided p value < 0.05 was considered statistically significant. Functional linkage of the genes and protein-protein interactions were constructed using GeneMANIA software (<http://genemania.org>) and the STRING Interaction Network program (<https://string-db.org/>).

Results

Within the framework of this study, gene-gene and protein-protein interaction networks involving the genes IL6, IL10, CCL2, MMP9, MAPK1, MAPK8, COL1A1 and COL3A1 were constructed using GeneMANIA software and the STRING database. These networks were oriented toward pathways associated with immune response, extracellular matrix remodeling, and fibrogenesis. The analysis revealed that the most significant gene-gene interactions of the investigated genes and their expression profiles were observed with 20 related genes (Fig. 1), with a total of 267 interactions identified. Functional associations were predominantly mediated through co-expression (50.06 %) and co-localization (31.81 %). Less frequently, interactions were associated with shared protein domains (8.63 %) and predicted interactions (5.30 %), identified through bioinformatic algorithms and integration of heterogeneous data types, including machine-learning approaches and protein functional similarity analyses, without direct experimental validation, as potential mechanisms involved in scar formation. A smaller

proportion of interactions occurred through physical protein-protein interactions (2.49 %) and through shared signaling pathways (1.71 %) identified in curated databases such as KEGG, Reactome, and BioCarta, highlighting coordinated regulation of wound-healing phases, fibrosis, and postoperative scar formation.

Within the interaction network, IL6 occupies a central position, functioning as a key mediator of the pro-inflammatory response and linking immune components (CCL2, IL10), signaling molecules (MAPK1, MAPK8), and extracellular matrix-related elements (MMP9, COL1A1, COL3A1). CCL2 is involved in monocyte chemotaxis and closely interacts with IL6 and MAPK-dependent signaling pathways, thereby amplifying the inflammatory cascade (Fig. 1).

MAPK1 and MAPK8 constitute the signaling core of the network, mediating cellular responses to inflammatory stimuli and regulating cytokine and extracellular matrix protein expression. IL10 plays an anti-inflammatory role, modulating the activity of pro-inflammatory cytokines and attenuating excessive immune responses. MMP9 is functionally associated with extracellular matrix degradation and interacts with the collagens COL1A1 and COL3A1, reflecting processes of tissue remodeling and fibrosis. The interaction between MMP9 and collagen genes highlights the balance between matrix degradation and connective tissue synthesis. Overall, the interaction network involving IL6, IL10, CCL2, MMP9, COL1A1, COL3A1, MAPK1, and MAPK8, demonstrates a tight integration of inflammatory, signaling, and fibrosis-related

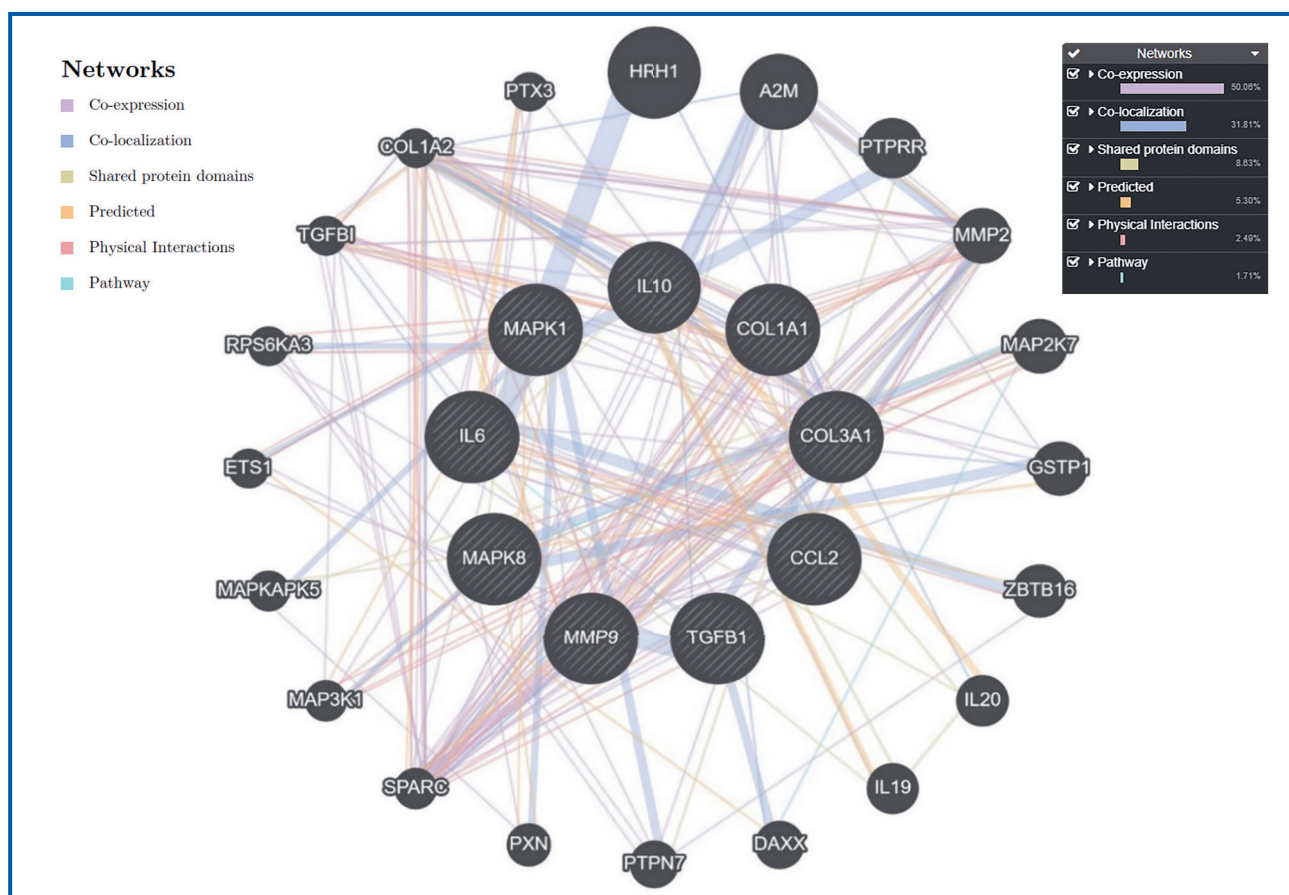


Figure 1. Network of interactions and functional linkage of genes (GeneMANIA — gene-centered) that regulate the activity of inflammation, immune response, extracellular matrix remodeling, and tissue fibrosis

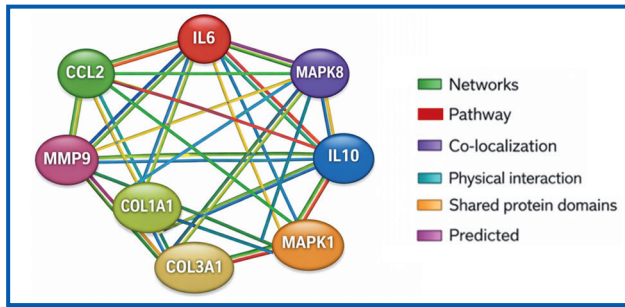


Figure 2. Scheme of protein-protein interactions of the analyzed genes' expression (STRING — protein-centered)

mechanisms, which may play a crucial role in the pathogenesis of chronic inflammation, regulation of wound-healing phases, and postoperative scar tissue formation.

Protein-centered interaction of analyzed genes expression of IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1, COL3A1, TGFβ1 generated by STRING-program based on our data are shown in the Fig. 2.

The GeneMANIA analysis revealed functional relationships primarily based on co-expression among genes associated with inflammation, signaling pathways, and extracellular matrix regulation, which are involved in wound healing and scar formation. The STRING network analysis further complemented these findings by demonstrating experimentally validated protein-protein interactions, thereby strengthening the biological plausibility of the identified molecular axes.

To investigate the association between gene expression and demographic, anamnestic, and clinical-laboratory parameters, IL10 gene with detectable transcriptional activity in all examined individuals was selected. Group stratification was performed based on the interquartile range (IQR) of relative normalized mRNA expression levels: low expression: < 50 % (Q1-Q2), moderate expression: 50–75 % (Q2-Q3), high expression: > 75 % (> Q3 quartile).

The IQR of IL10 mRNA expression showed no significant association with participants' age, blood group, Rh factor, comorbid chronic diseases (18 % of cases overall), or history of previous surgical procedures (Table 1). However, regarding the type of breast surgery, implant replacement or removal (repeat procedures) was more frequently associated with high IL10 mRNA levels (≥ 0.99), observed in 30.35 % of cases ($p = 0.021$). In contrast, primary augmentation mammaplasty, mastopexy, or their combination were more often associated with lower IL10 mRNA levels, observed in 34.15 % ($p = 0.028$) and 29.48 % of operated women, respectively. Postoperative complications were predominantly observed in patients with the highest IL10 expression levels, occurring in 49.54 % ($p = 0.003$) and 53.21 % ($p = 0.008$) of cases, which may reflect a compensatory adaptive immunological response.

Moderate and high IL10 gene expression were associated with lower body mass index (BMI) in women, by 6.11 % ($p = 0.029$) and 9.84 % ($p = 0.003$), respectively (Table 2). No clear relationship was found between hemodynamic parameters and IL10 mRNA levels. Similarly, most biochemical blood parameters did not show significant associations with IL10 transcriptional activity. However, in cases of high IL10 expression (≥ 0.99), blood urea levels were higher than in individuals with low or moderate IL10 transcriptional activity, by 14.86 and 29.50 % ($p = 0.021$), respectively.

The genetic-molecular marker panel of postoperative complications demonstrated a clear association between the normalized expression of all analyzed genes and IL10 transcriptional activity (Table 3). In cases of high IL10 expression (mRNA > Q3), the transcriptional activity of IL6, CCL2, and MMP9 increased approximately 1.5-fold ($p \leq 0.009-0.004$), while MAPK1, COL1A1, and COL3A1 expression increased more than twofold ($p \leq 0.012-0.001$), and MAPK8 expression increased nearly threefold ($p \leq 0.003-0.002$). Although the transcriptional activity of TGFβ1 were insufficient for robust statistical analysis, a general trend toward increased expression (approximately 3–4-fold) was observed.

Table 1. General clinical and demographic data depending on the IL10 gene expression value (mRNA)

Data		mRNA IL10 < -0.51, n = 25	mRNA IL10 -0.50... 0.98, n = 12	mRNA IL10 ≥ 0.99, n = 13
Age, years, M ± SD		34.60 ± 6.00	37.75 ± 4.54	35.08 ± 4.81
Type of surgical intervention, n (%)	Augmentation mammaplasty	16 (64.0)	8 (66.67)	6 (46.15)
	Reduction mammaplasty	2 (8.0)	0	1 (7.69)
	Mastopexy	3 (12.0)	2 (16.67)	1 (7.69)
	Mastopexy with mammaplasty	3 (12.0)	0	0
	Implant replacement	0	2 (16.67)	4 (30.77)
Implant removal		1 (4.0)	0	1 (7.69)
Complications, n (%)		3 (12.0)	1 (8.33)	8 (61.54)
Blood type, n (%)	0 (I group)	11 (44.0)	4 (33.33)	3 (23.08)
	A (II group)	6 (24.0)	3 (25.0)	5 (38.46)
	B (III group)	7 (28.0)	3 (25.0)	4 (30.77)
	AB (IV group)	1 (4.0)	2 (16.67)	1 (7.69)
Rh factor, n (%)	Rh+	21 (84.0)	11 (91.67)	11 (84.61)
	Rh-	4 (16.0)	1 (8.33)	2 (15.38)
Surgical interventions in anamnesis, n (%)		4 (16.0)	2 (16.67)	5 (38.46)
Concomitant chronic pathology, n (%)		5 (20.0)	2 (16.67)	2 (15.38)

Table 2. Hemodynamic, anthropometric and biochemical parameters in the examined depending on the transcriptional IL10 activity (Q-Q3), M ± SD

Parameters	mRNA IL10 < -0.51	mRNA IL10 -0.50... 0.98	mRNA IL10 ≥ 0.99
Weight, kg	63.48 ± 3.71	60.75 ± 3.19	58.62 ± 2.96; p = 0.008
Height, cm	166.08 ± 3.64	167.58 ± 2.20	168.08 ± 2.92
BMI, kg/m ²	23.06 ± 1.44	21.65 ± 1.52; p = 0.029	20.79 ± 1.98; p = 0.003
SBP, mmHg	113.84 ± 4.93	122.50 ± 4.61; p = 0.001	115.77 ± 3.69; p ₁ = 0.032
DBP, mmHg	71.84 ± 3.03	72.92 ± 3.59	71.15 ± 6.32
Heart rate, bpm	70.80 ± 3.01	73.25 ± 4.73	71.54 ± 3.82
ALT, mM/h/l	15.72 ± 3.24	15.90 ± 3.51	19.85 ± 6.69
AST, mM/h/l	18.12 ± 3.40	18.24 ± 3.08	20.66 ± 4.62
Total bilirubin, μM/l	10.77 ± 3.02	12.90 ± 3.51	12.35 ± 3.75
Glucose, mmol/l	4.68 ± 0.44	4.81 ± 0.26	4.77 ± 0.25
Total protein, g/l	74.77 ± 2.89	72.81 ± 2.95	75.50 ± 3.53
Blood creatinine, μmol/l	60.01 ± 7.37	59.01 ± 5.85	64.14 ± 7.21
GFR, ml/min/1.73 m ²	115.14 ± 7.06	112.69 ± 4.13	112.16 ± 8.67
Alkaline phosphatase, U/l	55.06 ± 7.45	51.03 ± 6.73	55.73 ± 7.07
Urea, mmol/l	4.70 ± 0.61	4.17 ± 0.71	5.40 ± 0.79; p = 0.06; p ₁ = 0.021

Notes: SBP, DBP — systolic, diastolic blood pressure; ALT, AST — alanine, aspartate aminotransferase; GFR — estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); p — significance of differences with the group with IL10 mRNA level < -0.51; p₁ — significance of differences with the group with IL10 mRNA level -0.50... 0.98.

Table 3. Genetic-molecular marker panel of postoperative complications depending on the transcriptional activity of IL10 gene (Q-Q3), Me (Q1; Q3); M

Genetic marker	mRNA IL10 < -0.51	mRNA IL10 -0.50... 0.98	mRNA IL10 ≥ 0.99
IL6	-0.72 (-3.28; -0.24) M: -1.64	0.015 (0; 1.04) M: 0.43 (p = 0.02)	1.13 (0.45; 2.0) M: 1.64 (p = 0.006)
CCL2	-2.59 (-4.95; -0.69) M: -3.48	0.03 (0; 1.56) M: 0.98 (p = 0.009)	1.06 (1.01; 2.35) M: 1.53 (p = 0.004)
MAPK1	-1.32 (-2.67; 0) M: -1.17	0.015 (0; 0.47) M: 0.27 (p = 0.035)	1.13 (1.09; 2.02) M: 1.99 (p < 0.001; p ₁ = 0.012)
MAPK8	0.05 (-1.15; 1.03) M: -1.19	-0.72 (-2.50; 0.11) M: -0.47	2.02 (1.12; 3.15) M: 2.81 (p = 0.003; p ₁ = 0.002)
MMP9	-0.67 (-2.65; 0.83) M: -1.11	-0.22 (-4.23; 0.35) M: -1.53	1.51 (-0.67; 2.52) M: 1.24 (p = 0.007; p ₁ = 0.009)
COL1A1	-0.47 (-1.70; 1.04) M: -0.36	1.10 (-0.66; 0.97) M: 0.53	2.33 (-1.17; 3.74) M: 2.12 (p = 0.012)
COL3A1	0.03 (-0.07; 0.25) M: -0.83	0.03 (0; 0.88) M: 0.39	1.19 (0.64; 2.29) M: 2.02 (p = 0.003; p ₁ = 0.033)
TGFβ1	0.80 (-1.10; 0.90) M: -0.40	2.68 (1.84; 3.52) M: 2.96	Me: 4.35 M: 4.35

Notes: p — significance of differences with the group with IL10 mRNA level < -0.51; p₁ — significance of differences with the group with IL10 mRNA level -0.50... 0.98.

Discussion

The present study integrates transcriptomic profiling with gene-gene and protein-protein interaction analyses to elucidate molecular mechanisms underlying postoperative wound healing and scar formation. Our network-based analysis revealed a tightly interconnected regulatory axis involving inflammatory mediators (IL6, CCL2), intracellular signaling molecules (MAPK1, MAPK8), anti-inflammatory regulators (IL10), and extracellular matrix (ECM) remodeling components (MMP9, COL1A1, COL3A1). These findings support the concept that postoperative tissue remodeling represents a coordinated process integrating immune activation, signal transduction, and matrix reorganization. Gene interaction analysis demonstrated that co-expression constituted the

predominant functional link within the network, followed by co-localization and shared protein domains. Such patterns are typical of genes involved in complex biological processes such as wound repair, where coordinated transcriptional programs regulate inflammatory signaling and matrix turnover simultaneously. Previous systems biology studies have demonstrated that wound healing networks are characterized by high levels of transcriptional co-regulation among cytokines, ECM components, and signaling mediators, reflecting their functional interdependence during tissue regeneration and fibrosis [29–31].

Within the identified interaction network, IL6 emerged as a central hub, linking immune, signaling, and ECM-related genes. IL6 is widely recognized as a key mediator of the early

inflammatory phase of wound healing and plays an important role in regulating fibroblast activation, collagen synthesis, and angiogenesis [32–34]. Excessive or prolonged IL6 signaling has been associated with pathological fibrosis and hypertrophic scar formation, highlighting its central role in the balance between regenerative and fibrotic repair processes [35]. The interaction between IL6 and CCL2, observed in our network, further supports this inflammatory axis, as CCL2-mediated recruitment of monocytes/macrophages is critical for orchestrating inflammatory responses and subsequent tissue remodeling [16, 36].

Another major component of the interaction network was the MAPK signaling pathway which serves as key intracellular mediators translating inflammatory stimuli into transcriptional responses that regulate cytokine production, fibroblast proliferation, and ECM synthesis [21, 22]. Activation of MAPK cascades has been implicated in fibroblast differentiation into myofibroblasts, a process that drives collagen deposition and scar formation. Our findings indicating strong interactions between MAPK genes and both cytokines and ECM-related genes are consistent with previous reports demonstrating that MAPK signaling integrates inflammatory and fibrotic responses during tissue repair [37, 38].

In contrast to pro-inflammatory mediators, IL10 functions as a major anti-inflammatory cytokine that modulates immune responses and limits excessive tissue damage. Experimental and clinical studies have shown that IL10 suppresses pro-inflammatory cytokine production and attenuates fibrosis by regulating macrophage activity and fibroblast function [39]. Interestingly, our analysis demonstrated that increased IL10 expression was associated with higher transcriptional activity of several inflammatory and ECM-related genes, suggesting a compensatory immunoregulatory response during postoperative tissue repair. Elevated IL10 levels in patients with postoperative complications may therefore reflect an adaptive mechanism aimed at controlling excessive inflammation.

The identified interactions between MMP9 and collagen genes (COL1A1 and COL3A1) highlight the dynamic balance between ECM degradation and synthesis. MMP9 is a key matrix metalloproteinase involved in collagen breakdown and remodeling of the extracellular matrix during wound healing [40]. Proper regulation of MMP activity is essential for maintaining tissue homeostasis, whereas dysregulated MMP expression can lead to either excessive fibrosis or impaired wound repair [41]. The close functional relationship observed between MMP9 and collagen genes in our network reflects this tightly controlled balance between matrix deposition and degradation.

Our clinical analysis further demonstrated that IL10 transcriptional activity was associated with multiple molecular markers of inflammation and ECM remodeling, supporting its central regulatory role in postoperative tissue responses. Increased expression of IL6, MAPK1, MAPK8, CCL2, MMP9, and collagen genes in the presence of high IL10 activity suggests coordinated activation of inflammatory and fibrotic signaling pathways. Such integrated regulation has been described in systems biology models of wound healing, where inflammatory and reparative pathways are activated

sequentially but remain tightly interconnected [42–44]. From a translational perspective, the molecular interaction network identified in this study may contribute to the development of predictive biomarker panels for postoperative complications and pathological scar formation. Combined evaluation of inflammatory cytokines, signaling mediators, and ECM remodeling markers may improve risk stratification and enable personalized perioperative management. Such analyses are particularly relevant in reconstructive and plastic surgery, where optimal outcomes depend on finely tuned regenerative responses.

Several limitations should be acknowledged. First, the transcriptomic analysis was performed in a relatively limited patient cohort, which may restrict the generalizability of the findings. Second, although STRING analysis supported experimentally validated protein interactions, functional validation at the cellular or protein level was beyond the scope of the present study. Future studies integrating transcriptomics, proteomics, and functional assays will be necessary to further elucidate the regulatory mechanisms underlying postoperative wound healing and scar formation.

Conclusions

The present study demonstrates that inflammatory cytokines (IL6, CCL2), MAPK signaling pathways (MAPK1, MAPK8), and ECM remodeling genes (MMP9, COL1A1 and COL3A1) form an integrated regulatory network that may play a central role in postoperative tissue repair and fibrosis. Identification of these molecular interaction axes provides new insights into the biological mechanisms of wound healing and may facilitate the development of predictive biomarkers and targeted therapeutic strategies for improving surgical outcomes. IL10 gene shows the strongest expression (almost 3 times) in interaction with MAPK8 gene ($M: 2.81$ ($p = 0.003$; $p_1 = 0.002$)), the latter activates inflammation, remodeling, and excess expression — fibrosis.

References

1. De Simone B, Abu-Zidan FM, Saeidi S, et al. Knowledge, attitudes and practices of using Indocyanine Green (ICG) fluorescence in emergency surgery: an international web-based survey in the Artificial Intelligence in Emergency and Trauma Surgery (ARIES)-WSES project. *Updates Surg.* 2024;76(5):1969–1981. doi: 10.1007/s13304-024-01853-z.
2. Cobianchi L, Dal Mas F, Massaro M, et al. Diversity and ethics in trauma and acute care surgery teams: results from an international survey. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):44. doi: 10.1186/s13017-022-00446-8.
3. De Simone B, Abu-Zidan FM, Chouillard E, et al. The ChoCO-W prospective observational global study: Does COVID-19 increase gangrenous cholecystitis? *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):61. doi: 10.1186/s13017-022-00466-4.
4. Cobianchi L, Dal Mas F, Agnoletti V, et al. Time for a paradigm shift in shared decision-making in trauma and emergency surgery? Results from an international survey. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1):14. doi: 10.1186/s13017-022-00464-6.
5. Sen CK. *Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates.* *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021;10(5):281–292. doi: 10.1089/wound.2021.0026.

6. Mueller SM, Miller N, Gill J, Yu LC, Pike MD, Orgill DP. Genetic Determinants of Wound Healing: Monogenic Disorders and Polygenic Influence. *Cells*. 2026;15(1):74. doi: 10.3390/cells15010074.
7. Smolanka II, Bagmut IY, Sheremet MI, et al. Delayed breast reconstruction with tram-flap and various modifications after radical mastectomy. *J Med Life*. 2021;14(6):847-852. doi: 10.25122/jml-2021-0354.
8. Semianiv M, Sydorhuk L, Fedonyuk L, et al. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *RJDNMD*. 2021;28(3):284-91. Available from: <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>.
9. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):141-144. doi: 10.1055/s-0041-1731791.
10. Amjadian S, Fatemi MJ, Moradi S, Hesarakhi M, Mohammadi P. *mir-182-5p* regulates all three phases of inflammation, proliferation, and remodeling during cutaneous wound healing. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(6):274. doi: 10.1007/s00403-024-03079-w.
11. Lin P, Zhang G, Li H. The Role of Extracellular Matrix in Wound Healing. *Dermatol Surg*. 2023;49(5S):S41-S48. doi: 10.1097/DSS.0000000000003779.
12. Xiao Y, Qian J, Deng X, et al. Macrophages regulate healing-associated fibroblasts in diabetic wound. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):203. doi: 10.1007/s11033-023-09100-1.
13. Jin C, Jin Y, Ding Z, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Wound Repair: From Biology to Therapeutic Innovation. *Cells*. 2025;14(23):1850. doi: 10.3390/cells14231850.
14. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopathology, Mechanisms and Models. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:360. doi: 10.3389/fcell.2020.00360.
15. Umeyama H, Ding J, Nguyen A, et al. The Roles of SDF-1/CXCR4, MCP-1/CCR2 and CCL5/CCR5 Chemokine Pathway in Hypertrophic Scarring. *International Journal of Medical Science and Health Research*. 2021;5(2):181-201. doi: 10.51505/ijmshr.2021.5215.
16. Zhu S, Liu M, Bennett S, Wang Z, Pflieger KDG, Xu J. The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases. *J Cell Physiol*. 2021;236(10):7211-7222. doi: 10.1002/jcp.30375.
17. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325-38. doi: 10.1038/nrneph.2016.48.
18. Liu J, Wang Y, Tang C, Zhang L, Xiong S, Wang J, Dong C. TGF- β in tumor development and progression: mechanisms and therapeutics. *Mol Biomed*. 2026;7(1):9. doi: 10.1186/s43556-026-00403-w.
19. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027.
20. Ma YT, Li C, Shen Y, You WH, Han MX, Mu YF, Han FJ. Mechanisms of the JNK/p38 MAPK signaling pathway in drug resistance in ovarian cancer. *Front Oncol*. 2025;15:1533352. doi: 10.3389/fonc.2025.1533352.
21. Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(8):537-49. doi: 10.1038/nrc2694.
22. Yu J, Li X, Cao J, Zhu T, Liang S, Du L, et al. Components of the JNK-MAPK pathway play distinct roles in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(19):17495-17509. doi: 10.1007/s00432-023-05473-9.
23. Ge Q, Zhang J, Fan Z, et al. Wnt11 mediates fibroblast-smooth muscle cell interaction to promote neurogenic bladder fibrosis in rats. *Commun Biol*. 2026;9(1):194. doi: 10.1038/s42003-026-09647-2.
24. Vandooren J, Van den Steen PE, Opendakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013;48(3):222-72. doi: 10.3109/10409238.2013.770819.
25. Nahorniychuk OV, Ziablitshev SV. Pathogenetic role of transforming growth factor beta (TGF- β) in the mechanisms of development of diabetic nephropathy (literature review). *Medical Science of Ukraine*. 2025;21(1):128-139. doi: 10.32345/2664-4738.1.2025.16.
26. Sydorhuk AR, Sydorhuk LP, Gutnitska AF, et al. Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. *Endocrine Regulations*. 2022;56(2):104-114. doi: 10.2478/enr-2022-0012.
27. Sydorhuk A, Sydorhuk L, Gutnitska A, et al. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics*. 2023;42(2):179-190. doi: 10.4149/gpb_2022060.
28. Sydorhuk LP, Dzhyryak VS, Sydorhuk AR, et al. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *Pharmacology OnLine*. 2020;2:230-242. Available from: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2020/vol2/PhOL_2020_2_A023_Sydorchuk.pdf.
29. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-1013. doi: 10.12688/f1000research.26058.1.
30. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011 Jan;12(1):56-68. doi: 10.1038/nrg2918.
31. Richards AL, Eckhardt M, Krogan NJ. Mass spectrometry-based protein-protein interaction networks for the study of human diseases. *Molecular Systems Biology*. 2021;17:e8792. doi: 10.15252/msb.20188792.
32. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol*. 2023 Sep 28;14:1255533. doi: 10.3389/fimmu.2023.1255533.
33. Schumertl T, Lokau J, Garbers C. IL-6 Signaling in Immunopathology: From Basic Biology to Selective Therapeutic Intervention. *Immunotargets Ther*. 2025;14:681-695. doi: 10.2147/ITT.S485684.
34. Chen X, Zhang J, Guo L, et al. Decoding organ fibrosis: mechanistic insights and emerging therapeutic strategies. *Sig Transduct Target Ther*. 2026;11:82. doi: 10.1038/s41392-025-02532-0.
35. Grafanaki K, Maniatis A, Sotiropoulou V, Pasmazji E, Tzouveleki A. Fibrotic Disease of the Skin and Lung: Shared Pathways, Environmental Drivers, and Therapeutic Opportunities in a Changing Climate. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(17):8394. doi: 10.3390/ijms26178394.
36. Johnson BZ, Stevenson AW, Prèle CM, Fear MW, Wood FM. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines*. 2020;8(5):101. doi: 10.3390/biomedicines8050101.
37. Wu J, Chen M, Peng Z, Sun Y, Jin J. Mechanism and research progress of MAPK signaling pathway in myocardial fibrosis. *Front Cardiovasc Med*. 2025 Nov 21;12:1667568. doi: 10.3389/fcvm.2025.1667568.
38. Wang X, Liu R, Liu D. The Role of the MAPK Signaling Pathway in Cardiovascular Disease: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(6):2667. doi: 10.3390/ijms26062667.

39. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020 Apr 1;9(4):184-198. doi: 10.1089/wound.2019.1032.

40. Mayorca-Guilliani AE, Leeming DJ, Henriksen K, et al. ECM formation and degradation during fibrosis, repair, and regeneration. *NPJ Metab Health Dis*. 2025;3(1):25. doi: 10.1038/s44324-025-00063-4.

41. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739.

42. Singampalli KL, Balaji S, Wang X, et al. The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jul 17;8:636. doi: 10.3389/fcell.2020.00636.

43. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25(8):599-616. doi: 10.1038/s41580-024-00715-1.

44. Wong RSY, Tan T, Pang ASR, Srinivasan DK. The role of cytokines in wound healing: from mechanistic insights to therapeutic applications. *Explor Immunol*. 2025;5:1003183. doi: 10.37349/ei.2025.1003183.

Received 29.12.2025

Revised 09.03.2026

Accepted 13.03.2026 ■

Information about authors

Larysa Sydoruk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: lsydoruk@ukr.net; phone: +380 (99) 149-39-66; <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Ruslan Gumennyi, MD, Leading Plastic Surgeon, Head Doctor, Bukovinian Center for Plastic and Aesthetic Surgery (PlastArt Clinic), Chernivtsi, Ukraine; e-mail: plastart.com.ua@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9599-0361>

Andrii Sydoruk, MD, PhD in Medicine, Surgery Department, Donauklinik Neu-Ulm, Neu-Ulm, Germany; e-mail: andris1595@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4268-9304>

Valentyna Vasiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: vasiuk.valentyna@bsmu.edu.ua, helenium@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2037-2162>

Sai Praveen Daruvuri, Internal Medicine Resident, St. Mary's General Hospital, Passaic, New Jersey, USA; e-mail: praveenzz39@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6789-583X>

Iryna Batih, PhD in Medicine, Dentist, Assistant, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: batih.iryana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8498-921X>

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 was conducted without financial support.

Authors' contribution. L. Sydoruk — concept and design of the study, data extraction, quality assessments, analysis of data, drafting of the manuscript, critical and final revision; R. Gumennyi — collection and processing of materials, analysis and interpretation of the descriptive data, quality assessments, final approval; A. Sydoruk, V. Vasiuk, Sai Praveen Daruvuri, I. Batih — collection and processing of materials, critical data analysis, final approval.

Сидорчук Л.П.¹, Гуменний Р.М.², Сидорчук А.Р.³, Васюк В.Л.¹, Sai Praveen Daruvuri⁴, Батір І.¹

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Буковинський центр пластичної та естетичної хірургії (Клініка PlastArt), м. Чернівці, Україна

³ Donauklinik Neu-Ulm, Neu-Ulm, Germany

⁴ St. Mary's General Hospital, Passaic, New Jersey, USA

Метаболічно-протеомні детермінанти та імуногенетична транскриптоміка загоєння ран у пластичній і реконструктивній хірургії: когортне дослідження

Резюме. Актуальність. Періопераційний догляд та післяопераційні ускладнення, як-от порушення загоєння ран, інфекція, відторгнення клаптя або трансплантата, патологічне рубцювання, залишаються серйозною клінічною проблемою, що негативно впливає на результати лікування та задоволеність пацієнтів. **Мета:** оцінити транскрипційну активність генів IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1 і COL3A1, функціональних мереж та основних метаболічних й імуногенетичних шляхів, що беруть участь у загоєнні ран у пластичній та реконструктивній хірургії. **Матеріали та методи.** У проспективному поздовжньому когортному дослідженні взяли участь 95 жінок, які перенесли реконструктивні/пластичні хірургічні втручання. Їхній середній вік становив 35,48 ± 6,61 року (від 19 до 57). Усім жінкам проведено комплекс клінічних, демографічних, лабораторних та інструментальних обстежень. Дослідження виконували відповідно до принципів GCP, Ради Європи з прав людини та біомедицини. Транскрипційну активність генів IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1 та COL3A1 у периферичній крові підтверджено за допомогою ПЛР-чипу, специфічного для відповідних сигнальних шляхів. Функціональний зв'язок генів та білок-білкові взаємодії побудовані за допомогою програмного забезпечення GeneMANIA й програми STRING

Interaction Network. **Результати.** Установлено 267 ген-генних взаємодій генів IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1, COL3A1 із 20 найбільш залученими генами, що реалізують свою активність переважно через наступні функціональні зв'язки: домінує коекспресія (50,06 %) та колокалізація (31,81 %), значно рідше — загальні білкові домени (8,63 %), передбачувані (5,30 %) та фізичні взаємодії (2,49 %), додаткові сигнальні шляхи (1,71 %). Центральне місце в мережі ген-генної взаємодії належить IL6, який виступає ключовим медіатором прозапальної відповіді та пов'язує імунні (CCL2, IL10), сигнальні (MAPK1, MAPK8) і матриксні (MMP9, COL1A1, COL3A1) компоненти. Ген IL10 демонструє найсильнішу експресію (майже в 3 рази) у взаємодії з геном MAPK8 (M: 2,81 (p = 0,003)), останній активує запалення, ремоделювання, а за надмірної експресії — фіброз. **Висновки.** Транскрипційна активність генів IL6, CCL2, MAPK1, MAPK8, IL10, MMP9, COL1A1 і COL3A1 впливає на основні метаболічні й імуногенетичні шляхи, що беруть участь у загоєнні ран у пластичній та реконструктивній хірургії.

Ключові слова: метаболізм; експресія генів; імунні маркери; протеомна активність; функціональний генетичний зв'язок; механізми; загоєння ран; пластична та реконструктивна хірургія; детермінанти

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1703>

N.Ya. Kobrynska, I.I. Komisarenko, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk,
O.I. Kovzun, B.B. Guda, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

The role of vascular endothelial growth factor C in thyroid cancer metastasis

Abstract. Background. The vascular endothelial growth factor (VEGF) system includes several ligands: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D and their receptors: VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3. VEGF-A primarily signals through VEGFR-2, promoting endothelial cell proliferation, migration, and survival. VEGF-C and VEGF-D are particularly important for lymphangiogenesis via VEGFR-3, which is highly relevant to lymph node metastasis in thyroid cancer. The aim of this study was to compare levels of VEGF in tissue samples of conditionally normal (CN) thyroid tissue, follicular adenoma, goiters, papillary thyroid carcinoma (PTC), metastasis (Mts), as well as in blood plasma and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with PTC. **Materials and methods.** Postoperative samples of tissue, blood plasma, and cells were obtained from the surgical department of the IEM clinic. The amount of VEGF was determined using enzyme immunoassay kits. **Results.** VEGF levels in benign neoplasms did not differ from those in CN tissue. There was significant difference between CN tissue and PTC tissues without Mts. The level of VEGF-C in the PTC tissues with Mts was ~ 2.5 times higher than in CN tissues. The high level of VEGF-C was observed in the Mts tissue. The VEGF-C concentration in PTC tissue with Mts exceeded its level in the PTC tissues without Mts by more than 2 times. In plasma and, especially, PBMC of PTC patients, VEGF-C concentration significantly exceeded control levels but there were no differences between specimens with and without Mts. **Conclusions.** VEGF-C levels in benign thyroid neoplasms did not differ from those in CN tissue. In PTC tissues with Mts, VEGF-C concentrations were significantly elevated compared to CN and PTC tissues without Mts. Our findings reveal significant differences in VEGF concentrations between PTC tissues with and without Mts, which may be useful for predicting metastatic potential of tumor. The level of VEGF-C in plasma and PBMC can become the basis for PTC diagnosis in the preoperative period.

Keywords: vascular endothelial growth factor C; papillary thyroid carcinoma; metastasis; benign neoplasms

Introduction

Thyroid cancer originates from follicular or parafollicular cells and includes several histological subtypes, such as PTC, FTC, MTC and anaplastic thyroid carcinoma (ATC). PTC is the most frequent subtype, accounting for 85–90 % of all thyroid tumors. While most differentiated thyroid cancers are indolent, a subset develops regional lymph node or distant metastases [1–4].

Tumor angiogenesis plays a fundamental role in enabling cancer cells to invade surrounding tissues and disseminate to distant organs. Among angiogenic factors, VEGF has emerged as a central mediator of tumor-associated neovascularization [5, 6].

The VEGF system includes several ligands: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, placental growth factor and their receptors: VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3. VEGF-A primarily signals through VEGFR-2, promoting endothelial cell proliferation, migration, and survival. VEGF-C and VEGF-D are particularly important for lymphangiogenesis via VEGFR-3, which is highly relevant to lymph node metastases (LNM) in thyroid cancer. The biologically active forms of these factors are constituted as homodimers or heterodimers that bind structurally and functionally related tyrosine kinase receptors expressed on the cell surface, including VEGFR-1–3 [6]. Upon receptor activation by their respective ligands, the targeted cells elicit

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Кобринська Наталія Яремівна, кандидат медичних наук, хірург-ендокринолог, завідувачка поліклініки, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: kobnatntaaa@gmail.com; тел.: +380 (67) 903-66-57
For correspondence: Nataliia Ya. Kobrynska, PhD in Medicine, Surgeon Endocrinologist, Head of the Polyclinic, Head of the Consulting Polyclinic Department, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kobnatntaaa@gmail.com; phone: +380 (67) 903-66-57

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

cascade signaling events, embroiling phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), mitogen-activated protein kinase (MAPK), cytoplasmic tyrosine kinase Src, and phospholipase C gamma (PLC γ) pathways [5, 6].

The aim of this study was to compare levels of VEGF-C in tissue samples of conditionally normal (CN) thyroid tissue, follicular adenoma (FA), goiters, papillary thyroid carcinoma, metastasis (Mts), as well as in blood plasma and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with PTC.

Materials and methods

The research protocol was approved by the Bioethics Commission of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, protocol No. 26-KE dated April 10, 2019. All patients signed informed consent for the use of biomaterials for further diagnostic and scientific research.

Postoperative samples of FA, 2 types of goiter, PTC, Mts, and conditionally normal (non-tumor, morphologically unchanged thyroid tissue) tissue, obtained from the surgical department of the Institute's clinic, were used for research. Blood plasma and blood cells (PBMC) of patients were also analyzed. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood sampling. The PBMC were collected using Histopaque 1077 (Sigma, USA) [7]. The concentration of protein in cell and tissue lysates was determined according to Bradford [8]. Blood controls were taken from healthy individuals without thyroid and comorbid diseases.

Samples were stored at -80°C until use. The amount of VEGF-C was determined using enzyme immunoassay kits EH1506 (FineTest[®], China). Measurements were performed at an optical wavelength of 450/630 nm on an immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA).

Patients with PTC, PTC + Mts, FA, and goiters participated in the study. Group 1–2 included eight samples with FA, group 3–4 — eight samples with nodular goiter, group 5–6 — eight samples with multinodular goiter (MNG), groups 7–8 — sixteen samples with PTC without Mts, group 9–11 — twenty-four samples with PTC and Mts. The concentration of VEGF-C in plasma of 9 patients with PTC without Mts and 10 patients with PTC and Mts was also determined. Blood from 5 individuals without thyroid diseases and other chronic diseases, representative for age, was used as a control.

Statistical analysis and data presentation were performed using Origin 2019b software. The results of the study are presented as $M \pm SE$. Student's t-test and nonparametric tests was used to compare data groups. Values of $p \leq 0.05$ were considered significant.

Results

The level VEGF-C varied from 0.245 ± 0.013 ng/mL in CN tissue to 0.893 ± 0.117 ng/mL in PTC with Mts.

Fig. 1 presents the results of the VEGF-C detection in the postoperative tissue of patients with FA, PTC and goiters. No differences were observed between the concentration of VEGF-C in tissues of benign neoplasms and in the corresponding CN tissues (Fig. 1, groups 1–6). There was a small but significant difference between CN tissue and PTC tissues

without Mts (Fig. 1, groups 7, 8). The level of VEGF-C in the PTC tissues with Mts was more than 2.5 times higher than in CN tissues (Fig. 1, groups 9, 10). Very high level of VEGF-C was observed also in the Mts tissue (group 11). It is important to note that VEGF-C concentration in PTC tissue with Mts exceeded its level in the PTC tissues without Mts by more than 2 times (Fig. 1, groups 8, 10).

The level of VEGF-C in the PMBC of PTC patients increased up to 10 times (Fig. 2) compared to control samples (cells of healthy people) but there was no difference between PTC with Mts and PTC without Mts. The same pattern was observed for blood plasma but the amplitude of changes was much lower compared to cells.

Thus, the level of VEGF-C in the PTC tissues of patients with Mts and in Mts itself was significantly higher than in tissues of PTC patients without Mts and benign neoplasms.

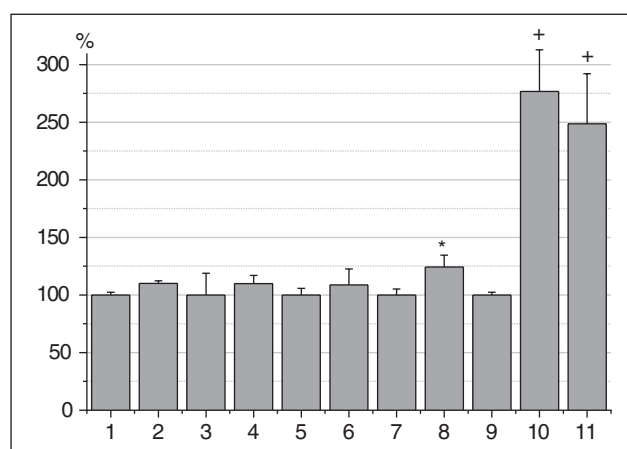


Figure 1. VEGF concentrations in the thyroid benign neoplasms and malignant tumors

Notes: groups 1, 3, 5, 7, 9 — CN tissue (100 % in each group); group 2 — FA; group 4, 6 — nodular goiter and MNG, respectively; group 8 — PTC without Mts; group 10 — PTC with Mts; group 11 — Mts; * — significant differences from correspondent CN tissue, $P \leq 0.05$; + — significant differences from groups 1–9, $P \leq 0.05$.

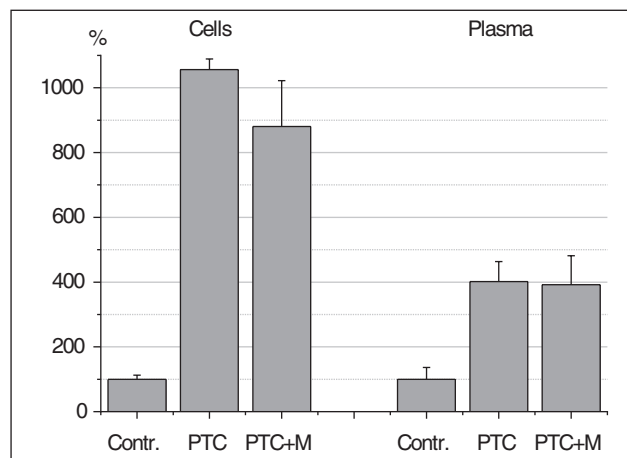


Figure 2. VEGF concentrations in the blood cells and plasma of patients with PTC with and without Mts

Notes: Contr. — plasma and cells of healthy people; PTC — blood of patients without Mts; PTC + M — tumor tissue with Mts. VEGF levels in PTC specimens significantly different from control groups, $P \leq 0.05$.

These data may have the prognostic value for predicting of Mts formation and facilitate the differentiation of benign thyroid neoplasms from PTC. The levels of VEGF-C in the PTC blood cells and plasma were also much higher than in control samples but there are no difference between PTC with and without Mts.

Discussion

VEGF-C is one of the most potent directly acting lymphangiogenic factors of the VEGF family. Numerous factors involved in lymphangiogenesis have been identified, among which the VEGFR-3 and its ligand VEGF-C constitute the central signaling axis initiating this process [9]. Activation of VEGFR-3 triggers downstream signaling cascades that regulate the essential steps of lymphangiogenesis, including proliferation, migration, and tubular formation of lymphatic endothelial cells. Consequently, VEGFR-3 and VEGF-C are considered promising therapeutic targets for suppressing lymphangiogenesis and subsequent LNM [9].

The formation of new lymphatic vessels is critical for tumor cell dissemination to regional lymph nodes and the development of lymphatic Mts. VEGF-C plays a prominent role in lymphatic Mts in a wide range of malignancies, including gastric cancer, cervical cancer, melanoma, and thyroid cancer. It was reported that VEGF-C is overexpressed in thyroid carcinomas and that its elevated expression is significantly associated with LNM [10–13].

Early studies demonstrated that VEGF is a potent angiogenic factor that promotes tumor angiogenesis and distant Mts, whereas VEGF-C preferentially enhances nodal Mts through its lymphangiogenic effects. Although both VEGF and VEGF-C contribute to tumor Mts in PTC, the clinical significance of circulating VEGF-C has remained controversial. Preoperative serum VEGF-C (sVEGF-C) levels were found to be significantly higher in patients with PTC than in control subjects. Elevated sVEGF-C levels were associated with older age, extrathyroidal invasion, and the presence of LNM, whereas serum VEGF levels were significantly increased in patients with multifocal tumors. Notably, sVEGF-C, but not sVEGF, showed a significant correlation with high-risk PTC. A preoperative sVEGF-C concentration exceeding 7,200 pg/mL was identified as the only independent risk factor for nodal Mts. Furthermore, sVEGF-C levels decreased significantly three months after thyroidectomy in PTC patients but not in control individuals. Collectively, these findings indicate that sVEGF-C levels in PTC patients correlate strongly with LNM and advanced tumor stage [10–12].

Numerous studies have demonstrated that VEGF is overexpressed in thyroid cancer tissues compared with normal thyroid tissue. Elevated VEGF expression correlates with increased microvessel density, larger tumor size, extrathyroidal extension, and the presence of both LNM and distant Mts. Aggressive thyroid cancer subtypes, including ATC and metastatic PTC, often exhibit particularly high levels of VEGF expression [12, 14–17]. In PTC patients, the elevation of serum VEGF-C and VEGFR-3 levels was associated with an advanced clinical stage (III–IV), elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level, an age over 45 years, and a tumor diameter exceeding 2 cm. Patients with LNM had significantly higher VEGF-C level but lower VEGFR-3 le-

vel than those without Mts regardless of gender. Detecting serum VEGF-C and VEGFR-3 levels combined with TSH may enhance the early diagnosis rate of papillary thyroid carcinoma [18]. Serum VEGF increased in patients with recurrent thyroid cancer following surgical therapies [19].

Overexpression of VEGF-C has been detected in approximately 69 % of PTC specimens but in only 5 % of benign thyroid tissues. Comparative analyses between metastatic and nonmetastatic PTC revealed higher VEGF-C expression levels in both tumor tissue and adjacent nontumorous thyroid tissue in metastatic cases. Immunohistochemical studies have shown that VEGF-C protein is markedly overexpressed in PTC lesions and that this overexpression correlates strongly with cervical LNM. These findings suggest that VEGF-C plays a significant role in PTC-associated lymphangiogenesis; however, further studies are required to validate its clinical utility as a molecular marker for predicting cervical LNM [11, 14].

VEGF contributes to thyroid cancer Mts through multiple mechanisms. First, VEGF-driven angiogenesis promotes the formation of new blood vessels that supply oxygen and nutrients, thereby supporting tumor growth. Second, lymphangiogenesis mediated predominantly by VEGF-C and VEGF-D facilitates dissemination of tumor cells to regional lymph nodes and formation of LNM. Third, VEGF increases vascular permeability, enabling tumor cells to intravasate into the circulation. Fourth, VEGF-C mediates tumor growth and Mts through promoting EMT. Finally, VEGF modulates the tumor microenvironment by influencing immune cell infiltration and stromal remodeling, thereby creating a pro-metastatic niche [5, 20]. Also, VEGF-C-expressing tumor-associated macrophages (TAMs) can guide cancer cells to lymph nodes, potentially by normalizing blood vessels and promoting lymphatics, rather than lung Mts [21].

Elevated VEGF expression has been consistently associated with poor prognosis and reduced disease-free survival in patients with thyroid cancer. Accordingly, assessment of VEGF levels in tumor tissue or serum has been proposed as a potential prognostic biomarker, although its routine implementation in clinical practice remains under investigation [19, 22]. There was a clear and significant correlation between VEGF-C expression and T stage in patients with papillary carcinoma. Analysis of invasion of a surgical margin demonstrated significant positivity in patients with papillary thyroid cancers who expressed VEGF-C indicating the worse prognosis of a disease. Also, a statistically significant correlation was between VEGF-C and extrathyroid extension, indicating the worse prognosis in papillary cancers [22]. The level of VEGF-C expression was statistically significant in patients with PTC. This study undoubtedly demonstrates that VEGF-C expression is an evident negative prognostic factor in patients with PTC, along with the classic prognostic factors, such as a larger tumor size, tumor margin involvement, extrathyroid extension, i.e. local aggressiveness [22].

Targeting VEGF signaling has emerged as a key therapeutic strategy in advanced thyroid cancer. Multikinase inhibitors, including sorafenib, lenvatinib, and vandetanib, inhibit VEGF receptors and have demonstrated clinical efficacy in metastatic or radioactive iodine–refractory thyroid cancer. These agents suppress tumor angiogenesis, delay disease

progression, and improve progression-free survival; however, the development of resistance and treatment-related adverse effects remain significant clinical challenges [23–26].

Thus, VEGF plays a very important role in the formation of thyroid cancer Mts by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis, and tumor microenvironment remodeling. Its expression is closely associated with tumor aggressiveness and metastatic potential. Anti-VEGF-based therapies represent a major advancement in the management of advanced thyroid cancer, and further research is needed to refine predictive biomarkers and develop more selective and effective anti-angiogenic treatment strategies. VEGF, together with other markers, such as hypoxia inducible factor 1 subunit alpha (HIF-1 α) [27], matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) [28], transforming growth factor beta 1 (TGF-1 β) [29], proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [30, 31], zonula occludens-1 (ZO-1), zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB-1) [32, 33] can be the basis for predicting the aggressiveness of thyroid tumors and the occurrence of metastases.

Conclusions

VEGF-C levels in benign thyroid neoplasms did not differ from those in conditionally normal tissue. There was a small difference between CN tissue and PTC tissues without Mts. In PTC tissues with metastases and in Mts itself VEGF-C concentrations were significantly elevated compared to PTC tissues without Mts that may have the prognostic value.

Our findings reveal significant differences in VEGF-C concentrations between PTC tumor tissues with and without Mts, which may be useful for predicting metastatic potential of tumor. The level of VEGF in plasma and PBMC can become the basis for PTC diagnosis in the preoperative period.

VEGF-C is considered as potential prognostic marker and possible therapeutic target in papillary thyroid carcinoma.

Limitations

There are several limitations in this study.

1. It was a single-center research, and therefore, the obtained findings need to be confirmed in large-scale multi-center studies.

2. The limited number of patients in the whole sample and subgroups of patients may have a significant impact on the levels of studied parameters.

References

1. Tronko ND, Pushkarev VM. 30 years of the Chernobyl accident. *Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of thyroid gland. Cytol Genet.* 2016 Nov-Dec;50(6):15-22.
2. Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. *Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1). Endokrynologia.* 2019;24(1):53-65. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.53 (in Ukrainian).
3. Qian B, Guo S, Zhou J, Qu X, Zhang S. *Intraglandular dissemination is a risk factor for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a propensity score matching analysis. Gland Surg.* 2021 Dec;10(12):3169-3180. doi: 10.21037/gs-21-470.
4. Li Z, Wang N, Li X, et al. *Thyroid cancer: From molecular insights to therapy (Review). Oncol Lett.* 2025 Sep 10;30(5):520. doi: 10.3892/ol.2025.15266.
5. Yang Y, Cao Y. *The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. Semin Cancer Biol.* 2022 Nov;86(Pt 3):251-261. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.011.
6. Kokkotou E, Charpidou A, Syrigos N. *Predictive Value of Serum VEGF Levels in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. Oncol Res.* 2025 Sep 26;33(10):2657-2672. doi: 10.32604/or.2025.066228.
7. Vatsaba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, et al. *Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in the mononuclear cells of peripheral blood: association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes. Cytol Genet.* 2019;53(6):489-493. doi: 10.3103/S0095452719060112.
8. Bradford MM. *A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem.* 1976;72(1):248-254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.
9. Choi JU, Chung SW, Al-Hilal TA, et al. *A heparin conjugate, LHbisD4, inhibits lymphangiogenesis and attenuates lymph node metastasis by blocking VEGF-C signaling pathway. Biomaterials.* 2017 Sep;139:56-66. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.05.026.
10. Hung CJ, Ginzinger DG, Zarnegar R, et al. *Expression of vascular endothelial growth factor-C in benign and malignant thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3694-9. doi: 10.1210/jc.2003-030080.
11. Yu XM, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Leung P, Luk JM. *Increased expression of vascular endothelial growth factor C in papillary thyroid carcinoma correlates with cervical lymph node metastases. Clin Cancer Res.* 2005 Nov 15;11(22):8063-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0646.
12. Yu XM, Lo CY, Lam AK, Leung P, Luk JM. *Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg.* 2008 Mar;247(3):483-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815fa447.
13. Gao B, Guo L, Luo D, et al. *Steroid receptor coactivator-1 interacts with NF- κ B to increase VEGFC levels in human thyroid cancer. Biosci Rep.* 2018 Jun 12;38(3):BSR20180394. doi: 10.1042/BSR20180394.
14. Xu SJ, Jin B, Zhao WJ, et al. *The Specifically Androgen-Regulated Gene (SARG) Promotes Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) Lymphatic Metastasis Through Vascular Endothelial Growth Factor C (VEGF-C) and VEGF Receptor 3 (VEGFR-3) Axis. Front Oncol.* 2022 Jun 13;12:817660. doi: 10.3389/fonc.2022.817660.
15. Buczyńska A, Kościuszko M, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. *Exploring the clinical utility of angiogenesis markers in papillary thyroid cancer: a literature review. Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 27;14:1261860. doi: 10.3389/fendo.2023.1261860.
16. Buczyńska A, Kościuszko M, Adamska A, et al. *Impact of nitrosative stress and endothelial damage on angiogenic papillary thyroid cancer. Sci Rep.* 2025 Jul 19;15(1):26245. doi: 10.1038/s41598-025-10982-3.
17. Marini A, Chatzoglou T, Niritos G, et al. *The Prognostic Role of Lymphatic Vessel Density in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Cancer Diagn Progn.* 2025 Sep 1;5(5):542-551. doi: 10.21873/cdp.10468.
18. Huang J, Li Y, Xue G, et al. *Value of VEGF-C, VEGF-D and VEGFR-3 levels combined with serum TSH in diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014 Dec;34(12):1814-7, 1821.

19. Zhou ZH, Cui XN, Xing HG, Yan RH, Yao DK, Wang LX. Changes and prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in patients with differentiated thyroid cancer. *Med Princ Pract.* 2013;22(1):24-8. doi: 10.1159/000340051.
20. Kong D, Zhou H, Neelakantan D, et al. VEGF-C mediates tumor growth and metastasis through promoting EMT-epithelial breast cancer cell crosstalk. *Oncogene.* 2021 Feb;40(5):964-979. doi: 10.1038/s41388-020-01539-x.
21. Banerjee K, Kerzel T, Bekkhus T, et al. VEGF-C-expressing TAMs rewire the metastatic fate of breast cancer cells. *Cell Rep.* 2023 Dec 26;42(12):113507. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113507.
22. Ceric S, Ceric T, Pojskic N, Bilalovic N, Musanovic J, Kucukalic-Selimovic E. Immunohistochemical expression and prognostic significance of VEGF-C in well-differentiated thyroid cancer. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020 Oct-Dec;16(4):409-416. doi: 10.4183/aeb.2020.409.
23. Enokida T, Tahara M. Management of VEGFR-Targeted TKI for Thyroid Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 4;13(21):5536. doi: 10.3390/cancers13215536.
24. Mederle AL, Stana LG, Ilie AC, et al. Efficacy and Safety of Pazopanib in the Treatment of Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2024;12(12):2820. doi: 10.3390/biomedicines12122820.
25. Mahaki H, Nobari S, Tanzadehpanah H, et al. Targeting VEGF signaling for tumor microenvironment remodeling and metastasis inhibition: Therapeutic strategies and insights. *Biomed Pharmacother.* 2025 May;186:118023. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118023.
26. Shi Z, Kuai M, Li B, et al. The role of VEGF in cancer angiogenesis and tumorigenesis: Insights for anti-VEGF therapy. *Cytokine.* 2025 May;189:156908. doi: 10.1016/j.cyto.2025.156908.
27. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Problems of Endocrine Pathology.* 2025;4:14-18. doi: 10.21856/j-PEP.2025.4.02.
28. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, et al. Matrix metalloproteinase 2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Endokrynologia.* 2025;30(2):119-23. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.
29. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, et al. TGF- β 1 level in differentiated thyroid tumors, metastases and blood plasma. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2025;21(4):364-7. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1560.
30. Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2019;15(4):339-43. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822 (in Ukrainian).
31. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzholo AV, et al. Expression of Ribosomal Protein Kinase S6 (S6K1) Isoforms in Different Types of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cytology and Genetics.* 2023;57(4):305-311. doi: 10.3103/S0095452723040059.
32. Zynych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko MD. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2024;20(7):517-528. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451 (in Ukrainian).
33. Zynych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Shelkovoy EA, Bolgov MYu. Expression of tight junction zonula occludens-1 protein in thyroid carcinomas. *Endokrynologia.* 2025;30(4):291-295. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.291.

Received 09.12.2025

Revised 20.02.2026

Accepted 03.03.2026 ■

Information about authors

Nataliia Ya. Kobrynska, PhD in Medicine, Surgeon Endocrinologist, Head of the Polyclinic, Head of the Consulting Polyclinic Department, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: kobnattaaa@gmail.com; phone: +380 (67) 903-66-57; <https://orcid.org/0000-0001-8698-9793>

Ihor I. Komisarenko, PhD in Medicine, Researcher, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: igor.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1808-667X>

Volodymyr M. Pushkarev, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; phone: +380 (66) 345-36-99; <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

Nataliia I. Levchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: levnataly@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0482-5176>

Olena I. Kovzun, Doctor of Biological Sciences, Professor, Corresponding Member of NAMSU, Deputy Director for Science, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: kovzun.oi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6906-6636>

Bohdan B. Guda, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: bguda@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9181-0679>

Viktor V. Pushkarev, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: viktorpushkarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5940-5510>

Mykola D. Tronko, Academician of NAMSU, Corresponding Member of NASU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU".

Authors' contribution. Kobrynska N.Ya., Komisarenko I.I., Guda B.B. — collection of tumor tissues; Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Pushkarev V.V. — conducting experiments, data analysis, translating the text; Kovzun O.I. — analysis of literary sources, editing the text; Tronko M.D. — consultation during the editing of the article.

Кобринська Н.Я., Комісаренко І.І., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Гуда Б.Б., Пушкарєв В.В., Тронько М.Д.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Роль фактора росту судинного ендотелію С в метастазуванні при папілярному раку щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Система фактора росту судинного ендотелію (VEGF) включає кілька лігандів: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D та їх рецептори: VEGFR-1, VEGFR-2 і

VEGFR-3. VEGF-A переважно сигналізує через VEGFR-2, сприяючи проліферації, міграції та виживанню ендотеліальних клітин. VEGF-C та VEGF-D особливо важливі для лім-

фангіогенезу через VEGFR-3, що має велике значення для метастазування у лімфатичних вузлах при раку щитоподібної залози. **Мета:** порівняння вмісту VEGF-C у зразках умовно нормальної (УН) тканини щитоподібної залози, фолікулярної аденоми, зоба, папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЩЗ), метастазів (Мтс), а також у плазмі крові й мононуклеарних клітинах периферичної крові (МНКПК) пацієнтів із ПКЩЗ. **Матеріали та методи.** Післяопераційні зразки тканин, плазми крові та клітин були отримані в хірургічному відділенні клініки ІЕОР. Кількість VEGF визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. **Результати.** Рівні VEGF у доброякісних новоутвореннях не відрізнялися від таких в УН тканині. Спостерігалася вірогідна різниця між УН тканиною та тканинами ПКЩЗ без метастазів. Рівень VEGF у тканинах ПКЩЗ із метастазами був приблизно у 2,5 раза вищим, ніж в УН тканині. Високий уміст VEGF-C спостерігався в тканині з Мтс. Концентрація VEGF у тканині ПКЩЗ із Мтс

перевищувала таку в тканині ПКЩЗ без метастазів більше ніж у 2 рази. У плазмі та, особливо, МНКПК пацієнтів із ПКЩЗ уміст VEGF був значно вищий за контрольні значення, але не спостерігалася відмінностей між зразками з Мтс та без них. **Висновки.** Рівні VEGF-C у доброякісних новоутвореннях щитоподібної залози не відрізнялися від таких в УН тканині. У тканинах ПКЩЗ із метастазами концентрації VEGF-C були значно підвищені порівняно з УН тканиною та ПКЩЗ без метастазів. Наші результати допомогли виявити значні відмінності в рівнях VEGF між тканинами ПКЩЗ із Мтс та без них, що може бути корисним для прогнозування метастатичного потенціалу пухлини. Рівень VEGF у плазмі та МНКПК може стати основою для діагностики ПКЩЗ у передопераційному періоді.

Ключові слова: фактор росту судинного ендотелію С; папілярна карцинома щитоподібної залози; метастази; доброякісні новоутворення

Особливості перекисного окиснення ліпідів у хворих на аутоімунний тиреоїдит за умов воєнного часу

Резюме. Актуальність. Оксидативний стрес відіграє вирішальну роль у патогенезі аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) і може ще більше посилюватися хронічним психоемоційним стресом, особливо в умовах воєнного часу. **Мета:** вивчити особливості перекисного окиснення ліпідів у хворих на аутоімунний тиреоїдит з різним рівнем ситуативної тривожності в умовах воєнного часу. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 81 пацієнт з АІТ та 22 здорові особи контрольної групи. Пацієнти були розділені на групи з помірною та високою ситуативною тривожністю відповідно до шкали Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Були виміряні концентрації первинних (ацилгідропероксидази) та вторинних (малоновий діальдегід) маркерів перекисного окиснення ліпідів, а також активність ключових антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази, каталази в плазмі та еритроцитах, ксантиноксидази та сумарних відновлених SH-груп. **Результати.** Отримані дані вказують на комбінований вплив аутоімунного запалення та факторів, пов'язаних зі стресом, на процеси окиснення вільних радикалів. У пацієнтів з АІТ навіть в еутиреоїдному стані було продемонстровано системний оксидативний дисбаланс. Порівняно з контрольною групою в усіх групах АІТ спостерігалися значно підвищені рівні як первинних (у 1,8 раза), так і вторинних (у 1,2 раза) маркерів перекисного окиснення ліпідів, незалежно від рівня тривожності. В обох групах АІТ спостерігалось зниження активності СОД у 1,3 раза, тоді як пригнічення глутатіонпероксидази було більш вираженим у пацієнтів з високою ситуативною тривожністю (у 1,9 раза), що свідчить про виснаження основних ферментативних компонентів антиоксидантної системи захисту. Збільшення активності ксантиноксидази в 1,3 раза, що спостерігається при АІТ, може являти собою компенсаторну реакцію на знижену активність СОД. Крім того, активність каталази була значно підвищена в плазмі (у 1,63 раза в групі з помірним рівнем тривожності та в 2,1 раза в групі з високим рівнем тривожності) та в еритроцитах (у 1,3 раза в обох групах АІТ), що можна інтерпретувати як компенсаторний механізм детоксикації перекису водню. Незмінні рівні відновлених SH-груп при АІТ свідчать про збереження тіолового антиоксидантного резерву. **Висновки.** АІТ пов'язаний із системним оксидативним дисбалансом, тоді як психоемоційні фактори, як-от висока ситуативна тривожність, ще більше посилюють пригнічення глутатіонпероксидази. Ці результати підкреслюють важливість комплексної стратегії ведення пацієнтів, яка інтегрує психотерапію з втручаннями, спрямованими на підтримку механізмів антиоксидантного захисту. **Ключові слова:** аутоімунний тиреоїдит; оксидативний стрес; ситуативна тривожність; перекисне окиснення ліпідів; воєнний стан

Вступ

Окиснювальний стрес є тяжким станом організму людини, у результаті якого відбувається патологічне накопичення вільних радикалів, що запускають механізми клітинного пошкодження [1]. Він визначається як порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу на користь окиснювачів і є стимулом розвитку тяжких патологічних порушень в організмі. Синоні-

мом окисного стресу в літературі часто виступає термін «оксидативний стрес». Суть патологічного механізму полягає у вивільненні вільних радикалів внаслідок розпаду жирних кислот, так зване перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) [2].

До основних факторів розвитку оксидативного стресу відносять наявність хронічних вогнищ інфекції, спадкову схильність та хронічні стреси [3].

Перекисне окиснення ліпідів залучено до етіології багатьох ендокринних захворювань [4–6], а сучасні дані свідчать про важливу роль оксидативного стресу у розвитку автоімунних тиреопатій. Передбачається, що синтез тиреоїдних гормонів залежить від концентрації перекису водню, яка через високу токсичність повинна перебувати у суворій відповідності до активності антиоксидантних систем. У нормі багато біохімічно несприятливих процесів перебігають на апікальній мембрані тиреоцитів, що дозволяє обмежити дію вільних радикалів і уникнути деградації клітини. Однак при патологічних станах відбувається порушення ферментативних систем, їх компоненти стають аномально активними у цитоплазмі, а це, у свою чергу, призводить до функціональних та морфологічних порушень [6–8]. Дані клінічних та експериментальних досліджень чітко вказують на те, що баланс між окиснювачами та антиоксидантами зміщений у бік окисного ефекту у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ), що дозволяє припустити, що окиснювальний стрес може бути ключовою подією у патофізіології захворювання, незалежно від функції щитоподібної залози (ЩЗ). Тому окиснювальний стрес був запропонований як один із факторів патогенезу автоімунних захворювань ЩЗ [6–10].

Іноді вдається внести корективи до порушеного балансу про- та антиоксидантної системи, однак у низці випадків навіть на тлі замісної терапії та компенсації гіпотиреозу при АІТ нормалізації ПОЛ не відбувається. Причини дисбалансу в системі прооксиданти — антиоксиданти при маніфестному гіпотиреозі до кінця не встановлені, але на його вираженість можуть впливати тяжкість гормональних зрушень та супутні порушення ліпідного профілю [6]. Однак є окремі сучасні дослідження, у яких не виявлено змін у параметрах оксидативного стресу при автоімунних захворюваннях ЩЗ [11, 12].

Попри численні дослідження, які показують, що неконтрольоване та надмірне вироблення продуктів ПОЛ під час окиснювального стресу є основною причиною різних ускладнень захворювань, механізми, за допомогою яких продукти перекисного окиснення ліпідів регулюють окиснювальні, імунні та запальні реакції, залишаються нез'ясованими.

Однак не можна забувати, що і стрес безпосередньо може викликати і потенціювати розвиток автоімунних захворювань ЩЗ. Цим питанням було присвячено велику кількість досліджень [13–19].

Майже чотирирічна широкомасштабна збройна російська агресія може бути фактором хронічного стресу та ініціювати оксидативний стрес як у здорових людей, так і у хворих на АІТ. Тому розуміння ролі різних продуктів

ПОЛ у патогенезі АІТ, особливо на тлі хронічного стресу, обумовленого воєнною агресією, важливе для розробки найкращих терапевтичних стратегій. Але щоб оцінити ступінь впливу хронічного стресу на розвиток оксидативного стресу при АІТ, актуальним було проаналізувати цей параметр у хворих з різними рівнями ситуативної тривожності.

Мета дослідження: вивчити особливості перекисного окиснення ліпідів у хворих на автоімунний тиреоїдит з різним рівнем ситуативної тривожності в умовах воєнного часу.

Матеріали та методи

Після початку широкомасштабної збройної агресії (2022–2025 рр.) в клініці ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежений 81 хворий на АІТ віком 22–82 роки ($52,54 \pm 1,32$) з Харкова та Харківської області. Це частина України, яка наражається на воєнну агресію щодня, майже чотири роки. Пацієнтам проведено оцінку ситуативної тривожності за шкалою Спілбергера (STAI) [20, 21].

Ситуативна тривожність визначалася за формулою:

$$CT = (3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18) - (1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20) + 50.$$

Хворих поділено на дві групи: група 1 — середній рівень тривожності (СТ СР, 31–45 балів, $n = 36$); група 2 — високий рівень тривожності (СТ ВР, > 45 балів, $n = 45$). Контрольну групу (групу 3) становили 22 особи без супутніх захворювань.

Потім у цих групах проводився аналіз інтенсивності процесів ПОЛ. За стандартними методами оцінювали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), сумарних відновлених SH-груп, ацилгідроперексидів (АГП), а також активність ферментів антиоксидантної системи: еритроцитарної супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (GPx1), каталази плазми крові (П-Кат) і каталази в еритроцитах (Е-Кат) та ксантинооксидази (КО) [22–26]. Уміст загальних ліпідів визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Фелісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). У пацієнтів з метою аналізу тиреоїдного статусу проводили визначення рівнів вільного тироксину (Т4в), вільного трийодтироніну (Т3в), тиреотропного гормону (ТТГ) та антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. У дослідження були включені хворі на АІТ з компенсованим еутиреоїдним станом, рівень кортизолу у цих групах був еквівалентним, хворі не відрізнялися за віком. Середнє та стандартне відхилення ($M \pm SD$) усіх параметрів наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Показники досліджуваних груп

Показник	АІТ, СТ СР, $n = 36$	АІТ, СТ ВР, $n = 45$	t	P
ТТГ, мкОд/мл	$1,770 \pm 1,102$	$2,39 \pm 1,47$	-1,802	$P = 0,076$
Т4в, пмоль/л	$19,69 \pm 4,57$	$19,52 \pm 6,51$	0,111	$P = 0,911$
Т3в, пмоль/л	$4,366 \pm 1,176$	$4,078 \pm 1,189$	0,937	$P = 0,352$
АТ-ТПО, МО/мл	$202,46 \pm 282,48$	$263,51 \pm 266,83$	-0,858	$P = 0,394$
Кортизол, мкг/дл	$350,64 \pm 149,63$	$352,99 \pm 162,86$	-0,057	$P = 0,954$
Вік, роки	$52,13 \pm 13,07$	$54,35 \pm 10,66$	-0,765	$P = 0,446$

Усі статистичні розрахунки зроблені із застосуванням програми Statistica 6.0 (Copyright® StatSoft, Inc., 1984–2001, serial number 31415926535897). Статистична імовірність отриманих результатів визначалася за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу *t* (Стьюдента). Для опису вибірок застосовували середнє та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності вважалися статистично значущими за $P < 0,05$.

Результати

Були оцінені відмінності ситуативної тривожності середнього та високого рівня у хворих на АІТ порівняно з контрольною групою на тлі воєнних дій (табл. 2).

Порівняльний аналіз параметрів СТ показав значні відмінності між досліджуваними групами хворих з АІТ і високий рівень СТ у контрольній групі. Це дає нам можливість оцінити ступінь ПОЛ залежно від рівня стресу та наявності чи відсутності АІТ.

Аналіз інтенсивності процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією ацилгідроперекисів та малонового діальдегіду.

АГП — це первинні маркери ПОЛ, вони утворюються на ранньому етапі взаємодії ліпідних радикалів з киснем. Їх накопичення відображає початок і інтенсивність окиснювального стресу, ще до утворення кінцевих токсичних продуктів (МДА, дієнових альдегідів). Кількість гідроперекисів показує, наскільки активно йде ланцюгова реакція перекисного окиснення мембранних ліпідів, і використовується як чутливий тест з метою оцінки пошкодження клітинних мембран [27–29].

Аналіз параметрів АГП не виявив значних відмінностей між групами хворих на АІТ з високою та низькою ситуативною тривожністю. Водночас отримано значне підвищення АГП при АІТ в обох групах порівняно з контролем, у середньому в 1,8 раза у кожній групі (табл. 3), що свідчить про високу інтенсивність окисню-

вального стресу при АІТ, а також про те, що антиоксидантні ферменти не справляються з їх нейтралізацією. Таким чином, висока концентрація АГП відображає значний дисбаланс між прооксидантними та антиоксидантними процесами.

МДА — це кінцевий продукт ПОЛ, маркер окиснювального пошкодження ліпідів клітинних мембран, який є клініко-лабораторним маркером оксидативного стресу і використовується для прогнозу та контролю лікування широкого спектра захворювань, зокрема й АІТ [7–10]. Аналіз МДА також не виявив значних відмінностей між групами хворих на АІТ з високою та низькою ситуативною тривожністю. Однак в обох групах з АІТ рівень МДА був вірогідно підвищений (у середньому в 1,2 раза) порівняно з контрольною групою (табл. 4). Це підтверджує, що ступінь ситуативної тривожності не впливає на інтенсивність процесів ПОЛ. Значне підвищення первинних і вторинних маркерів ПОЛ залежало лише від наявності АІТ.

Аналіз активності антиоксидантної системи організму у хворих на АІТ з різними рівнями ситуативної тривожності в умовах воєнного часу наведено у табл. 5–10.

Супероксиддисмутази вважаються ключовими факторами клітинного захисту від супероксиду, становлячи першу лінію захисту для запобігання окиснювальному пошкодженню, і є найпотужнішим антиоксидантом в клітині. СОД каталізує дисмутацію супероксидного аніону до перекису водню (H_2O_2), який далі перетворюється на воду (H_2O) і молекулярний кисень (O_2) допоміжними ферментами глутатіонпероксидазою і каталазою. Утворений перекис водню здатен пошкодити супероксиддисмутази (її молекули), тому СОД завжди функціонує разом з каталазою. Залежно від мікроелемента в активному центрі виділяють Fe-, Zn-Cu- та Mn-залежну СОД. Fe-залежна СОД більшою мірою представлена в еритроцитах, Zn-Cu-залежна — у цитоплазмі, а Mn-залежна — у мітохондріях [30].

Таблиця 2. Ситуативна тривожність у досліджуваних групах, бали

Група	n	$M \pm SD$	t	P
АІТ, СТ СР	36	$38,59 \pm 3,14$	-10,51	$P_{1-2} = 0,000$
АІТ, СТ ВР	45	$56,880 \pm 9,468$	1,199	$P_{2-3} = 0,234$
Контроль, СТ ВР	22	$53,780 \pm 11,261$	-7,27	$P_{3-1} = 0,000$

Таблиця 3. Концентрація АГП, нмоль/мг, у хворих на АІТ залежно від рівня тривожності порівняно з контрольною групою

Група	n	$M \pm SD$	t	P
АІТ, СТ СР	36	$2,630 \pm 1,671$	0,0003	$P_{1-2} = 0,9997$
АІТ, СТ ВР	45	$2,630 \pm 1,178$	4,5134	$P_{2-3} = 0,0000$
Контроль	22	$1,470 \pm 0,353$	3,2053	$P_{3-1} = 0,0023$

Таблиця 4. Концентрація МДА, нмоль/мл, у досліджуваних групах

Група	n	$M \pm SD$	t	P
АІТ, СТ СР	36	$240,73 \pm 41,00$	-0,3149	$P_{1-2} = 0,7536$
АІТ, СТ ВР	45	$243,73 \pm 42,22$	3,7365	$P_{2-3} = 0,0004$
Контроль	22	$202,95 \pm 43,77$	3,3005	$P_{3-1} = 0,0017$

Виявлено, що значне зниження активності еритроцитарної СОД (у середньому в 1,3 раза) при АІТ не залежало від вираженості ситуативної тривожності, а було обумовлено лише наявністю АІТ (табл. 5). Зниження активності СОД означає, що супероксидні радикали накопичуються, оскільки вони гірше знешкоджуються. Це може вказувати на виснаження антиоксидантних резервів, пригнічення синтезу ферменту, пошкодження клітин або мітохондрій, хронічний запальний процес.

У нормальному стані КО представлена у клітині у формі дегідрогенази та прискорює NAD^+ -залежне окиснення молекул ксантину з утворенням сечової кислоти. У структурі кожної субодиниці молекули КО локалізовано кілька кофакторних кластерів: 1 молібденовий центр, 2 залізо-сірчані та 2 флавінові центри. У молібден-центрі здійснюється відновна напівреакція каталітичного циклу, у ході якої ксантин трансформується в сечову кислоту, у флавіновому центрі молекулярний кисень перетворюється на пероксид водню або супероксид-іон залежно від рівня відновлення ферменту [31, 32].

При аналізі активності КО ми отримали значне підвищення цього параметра (у середньому у 1,3 раза) в обох групах з АІТ порівняно з контрольною групою. І знову не було виявлено значного впливу різного рівня ситуативної тривожності на цей параметр у групах з АІТ (табл. 6).

У людини розрізняють 8 форм глутатіонпероксидаз, 5 з яких є селензалежними (селен входить до складу активного центру). Глутатіонпероксидаза 1 (GPx1) — найбільш поширена форма ферменту. При дефіциті селену знижується активність GPx1, що призводить до

накопичення перекисів, підвищеного окисного стресу, пошкодження клітин. Тому дефіцит селену розглядається як фактор ризику гіпотиреозу [33]. Референтні значення для GPx1: 9,6–82,9 Од/г Нб.

У нашому дослідженні виявлено, що високий рівень ситуативної тривожності у пацієнтів з АІТ значимо знижував активність GPx в еритроцитах порівняно як з контролем (в 1,9 раза), так і з групою із середнім рівнем ситуативної тривожності (в 1,5 раза) (табл. 7). Це може свідчити про чутливість антиоксидантної системи до психоемоційного стресу. Незважаючи на те, що показники активності GPx у пацієнтів з АІТ та різним рівнем ситуативної тривожності залишалися в межах референтних значень, виявлені статистично вірогідні відмінності вказують на приховану напруженість антиоксидантної системи.

Аналіз даних літератури свідчить про те, що активність каталази — один із значущих показників активності антиоксидантної системи. Це основна ланка захисту організму від перекису водню. Каталаза прискорює розкладання перексиду водню до молекул води та молекулярного кисню в 90 мільярдів разів [34].

Виявлене нами значне підвищення активності каталази в плазмі крові у групі АІТ із середнім рівнем СТ у 1,63 та з високим рівнем СТ у 2,1 раза, а також каталази в еритроцитах у середньому у 1,3 раза в обох групах з АІТ можна оцінити як компенсаторне, для утилізації H_2O_2 (табл. 8, 9).

Сумарні відновлені SH-групи належать до складу неферментативного антиоксидантного захисту. Вони беруть участь у нейтралізації вільних радикалів, від-

Таблиця 5. Активність еритроцитарної супероксиддисмутази, ум.од.акт/мл

Група	n	M ± SD	t	P
АІТ, СТ СР	36	35,660 ± 12,861	0,3542	$P_{1-2} = 0,7241$
АІТ, СТ ВР	45	34,70 ± 10,92	-3,94823	$P_{2-3} = 0,0002$
Контроль	22	45,240 ± 8,736	-3,0408	$P_{3-1} = 0,0036$

Таблиця 6. Активність КО, нмоль/хв/мл

Група	n	M ± SD	t	P
АІТ, СТ СР	36	3,510 ± 0,817	$t_{1-2} = 0,834$	$P_{1-2} = 0,4064$
АІТ, СТ ВР	45	3,360 ± 0,738	$t_{2-3} = 4,421$	$P_{2-3} = 0,00004$
Контроль	22	2,620 ± 0,358	$t_{3-1} = 4,769$	$P_{3-1} = 0,00002$

Таблиця 7. Активність глутатіонпероксидази (GPx1) в еритроцитах, Од/г Нб

Група	n	M ± SD	t	P
АІТ, СТ СР	36	41,43 ± 8,29	5,075	$P_{1-2} = 0,000025$
АІТ, СТ ВР	45	28,54 ± 4,24	5,633	$P_{2-3} = 0,000003$
Контроль	22	52,72 ± 15,05	2,720	$P_{3-1} = 0,009874$

Таблиця 8. Активність каталази у плазмі, мкмоль/(хв*мг білка)

Група	n	M ± SD	T	P
АІТ, СТ СР	36	111,69 ± 27,56	-1,388	$P_{1-2} = 0,169$
АІТ, СТ ВР	45	120,98 ± 29,88	6,546	$P_{2-3} = 0,000000$
Контроль	22	78,03 ± 9,92	5,477	$P_{3-1} = 0,000001$

Таблиця 9. Активність каталази в еритроцитах, мкмоль/(хв•мг білка)

Група	n	M ± SD	t	P
АІТ, СТ СР	36	355,52 ± 73,76	$t_{1-2} = -0,616$	$P_{1-2} = 0,539$
АІТ, СТ ВР	45	365,56 ± 67,99	$t_{2-3} = 4,670$	$P_{2-3} = 0,00002$
Контроль	22	288,81 ± 51,59	$t_{3-1} = 3,665$	$P_{3-1} = 0,0006$

Таблиця 10. Концентрація сумарних відновлених SH-груп, нмоль/мг

Група	n	M ± SD	t	P
АІТ СТ СР	36	17,140 ± 1,802	1,1813	$P_{1-2} = 0,2411$
АІТ СТ ВР	45	16,550 ± 2,373	-0,6536	$P_{2-3} = 0,5156$
Контроль	22	16,950 ± 2,159	0,3634	$P_{3-1} = 0,7177$

новленні окиснених молекул та підтримці клітинного редокс-гомеостазу. У дослідженнях їх концентрацію використовують як маркер стану антиоксидантної системи. Вільні SH-групи є резервним антиоксидантним пулом [35]. Виявлений нами незмінений рівень відновлених SH-груп відображає збереження резерву тіолової антиоксидантної системи. Загалом спостерігається розвиток активного, але частково компенсованого оксидативного стресу.

Обговорення

У проведеному дослідженні у пацієнтів з АІТ виявлено вірогідне підвищення маркерів ПОЛ — концентрації ацилгідроперексидів та МДА. Але ступінь ситуативної тривожності не впливав на інтенсивність процесів ПОЛ. Значне підвищення первинних та вторинних маркерів ПОЛ залежало лише від наявності АІТ. Отримані дані узгоджуються з результатами сучасних досліджень, що демонструють активацію процесів ПОЛ при АІТ, і це сприймається як важливий патогенетичний механізм прогресування автоімунного запалення ЩЗ [10, 36, 37].

Зниження активності СОД, виявлене в обох групах пацієнтів з АІТ, а також більш виражене пригнічення активності глутатіонпероксидази у підгрупі з високим рівнем ситуативної тривожності відображають виснаження ключових ферментативних ланок антиоксидантного захисту. Незважаючи на те, що отримані значення GRx залишалися в межах референсних інтервалів, виявлені відмінності вказують на напруження антиоксидантної системи та формування субклінічного стану оксидативного стресу. Подібні зміни узгоджуються з даними літератури щодо зниження активності GRx та рівня селену у пацієнтів з АІТ та їх зв'язку з психологічними стресорами [38, 39]. Таким чином, навіть у межах референсного діапазону показники GRx можуть відображати виснаження адаптивних резервів антиоксидантної системи, що має значення для розуміння патогенезу АІТ та оцінки ролі психоемоційних факторів у його перебігу.

Відомо, що стресасоційовані гормональні та медіаторні зрушення супроводжуються підвищенням продукції активних форм кисню та ослабленням глутатіонзалежних механізмів [10]. Таким чином, вплив високого рівня ситуативної тривожності на активність

GRx, виявлений у нашій роботі, можна розглядати як прояв додаткової вразливості глутатіонової системи до психоемоційного стресу.

Зазначене підвищення при АІТ активності каталази в плазмі крові та еритроцитах може відображати компенсаторну реакцію на накопичення перекису водню та супероксид-аніону. Подібні результати наводяться в роботах, що вказують на двояку роль каталази: з одного боку як елемента антиоксидантного бар'єра, з іншого — як маркера системного окиснювального стресу [10, 40].

Ксантиноксидаза є багатосубодиничним ферментом з молібденовим центром, двома залізо-сірчаними кластерами і флавінаденіндинуклеотидним (FAD) центром. Тоді як молібденовий центр бере участь у каталітичному перетворенні ксантину на сечову кислоту, флавіновий центр є основним джерелом АФК та H_2O_2 . У разі запалення активність КО зростає, і флавіновий центр стає головним генератором АФК і H_2O_2 [41–44]. Робота Eric E. Kelley зі співавторами довела, що H_2O_2 є домінуючим (70–95 %) реактивним продуктом, який продукується ксантиноксидазою за наявності запальних процесів в організмі [45]. У нашому дослідженні у хворих з АІТ було відзначено одночасне підвищення активності КО приблизно в 1,3 раза та зниження активності СОД у 1,3 раза. Можна припустити, що при АІТ значне підвищення активності ксантиноксидази є компенсаторною реакцією на зниження СОД.

Особливий інтерес становлять дані про сумарні відновлені SH-групи, концентрація яких у нашому дослідженні не відрізнялася від контрольних значень. Відомо, що тіолові сполуки, включно з глутатіоном і білковими SH-групами, виконують функцію «резервного буфера» антиоксидантної системи. У літературі є суперечливі дані: частина авторів свідчить про зниження рівня тіолів при АІТ, що сприймається як виснаження антиоксидантного резерву, тоді як інші дослідження не виявляють статистично значимих відмінностей від контрольних показників, особливо у пацієнтів в еутиреїдному стані [10, 35, 46].

Наші результати дозволяють припустити, що при АІТ в умовах еутиреозу та помірного окисного дисбалансу сумарний пул SH-груп зберігається, забезпечуючи певний компенсаторний потенціал. При цьому ферментативна ланка антиоксидантного захисту (зокрема, GRx та СОД) демонструє ознаки виснаження, що

узгоджується з уявленням про більш високу чутливість ферментативних систем до психоемоційних навантажень. Вплив ситуативної тривожності, що значно відбивається на активності GPx, але не на рівні SH-груп, також підтверджує, що тіоловий пул є більш «інерційним» маркером, що відображає загальний резерв антиоксидантного захисту, тоді як GPx реагує швидше на хронічний стрес. Таким чином, зниження СОД обмежує швидкість ензиматичної дисмутації супероксиду, що сприяє його накопиченню та посиленню ПОЛ. Паралельне підвищення каталази (П-Кат, Е-Кат), що спостерігається в нашому дослідженні, і збереження сумарних SH-груп відбивають компенсаторну мобілізацію вторинних антиоксидантних ланок, спрямовану на розщеплення H_2O_2 . Таким чином, поєднання « \uparrow КО / \downarrow СОД / \uparrow КАТ / збережені SH-групи» відображає перерозподіл навантаження між ланками антиоксидантної системи: КО залишається активним джерелом H_2O_2 , СОД обмежена, а каталаза і SH-пул виступають резервними механізмами захисту.

Вплив воєнного часу як фактора тривалого хронічного стресу заслуговує на особливу увагу. Наявність вираженої тривожності в обстежених хворих на АІТ асоціювалася з глибшим дисбалансом глутатіонзалежної ланки антиоксидантного захисту. Ці результати узгоджуються з даними про взаємозв'язок хронічного психоемоційного стресу з посиленням процесів ПОЛ та пригніченням антиоксидантних систем [14–17, 38, 39].

Таким чином, наші результати демонструють поєднаний ефект автоімунного запалення та стресорного впливу на процеси вільнорадикального окиснення. Підтверджено наявність системного оксидативного дисбалансу у хворих на АІТ навіть в еутиреоїдному стані. Виражене зниження активності GPx за умов високої ситуативної тривожності у поєднанні з АІТ свідчить про ключову роль психоемоційних факторів у формуванні антиоксидантної недостатності. Це підкреслює доцільність комплексного підходу до ведення пацієнтів, що включає не лише корекцію автоімунного процесу, а й психотерапевтичну підтримку, а також, за необхідності, використання нутрицевтичних засобів, спрямованих на відновлення глутатіонзалежних механізмів.

Висновки

У пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом навіть в еутиреоїдному стані наявний системний оксидативний дисбаланс, що проявляється вірогідним підвищенням рівня первинних (АГП) та вторинних (МДА) продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Зниження активності супероксиддисмутази у 1,3 раза в обох групах АІТ вказує на порушення першої ланки ферментативного антиоксидантного захисту, що створює передумови для накопичення супероксиданіону.

Більш виражене пригнічення активності глутатіонпероксидази (GPx-1) у групі пацієнтів з високим рівнем ситуативної тривожності (зниження у 1,9 раза) свідчить про значний вплив психоемоційних факторів на антиоксидантну систему та виснаження її ключових механізмів.

Виявлене підвищення активності ксантиноксидази (у 1,3 раза) може розглядатися як компенсаторна реакція на зниження СОД, але водночас цей фермент є додатковим джерелом активних форм кисню, що поглиблює оксидативний стрес.

Підвищення активності П-Кат у 1,63 раза в пацієнтів з середнім рівнем тривожності та у 2,1 раза в групі з високим рівнем, а також зростання активності Е-Кат у середньому у 1,3 раза в обох групах можна трактувати як компенсаторний механізм для утилізації надлишку H_2O_2 .

Незмінені показники сумарних відновлених SH-груп у хворих на АІТ свідчать про збереження резерву тіолової антиоксидантної системи навіть за умов оксидативного стресу.

Таким чином, психоемоційні фактори, зокрема високий рівень ситуативної тривожності, посилюють оксидативний дисбаланс при АІТ, головним чином через пригнічення GPx-1, що підкреслює необхідність комплексного підходу до ведення таких пацієнтів із включенням психотерапевтичної підтримки та заходів щодо корекції антиоксидантного статусу.

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

Внесок авторів. Караченцев Ю.І. — остаточне затвердження статті; Дубовик В.М. — концепція роботи та дизайн, аналіз даних, критичний огляд; Гопкалова І.В. — аналіз даних, відповідальність за статичний аналіз, написання статті; Ашуrow Е.М. — виконання біохімічних досліджень; Герасименко Л.В. — збір даних.

Список літератури

1. Rettie H, Daniels J. Coping and tolerance of uncertainty: Predictors and mediators of mental health during the COVID-19 pandemic. *Am Psychol.* 2021;76(3):427-37. doi: 10.1037/amp0000710.
2. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Pashkovskyy V, Stankova N. Managing Autoimmune Diabetes With Comorbid Anxiety and Depression: A Vitamin D-Oriented Therapeutic Perspective. *International Neurological Journal.* 2025;21(4):295-300. doi: 10.22141/2224-0713.21.4.2025.1190.
3. Ramana KV, Srivastava S, Singhal S. Lipid peroxidation products in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.
4. 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.eclim.2024.103008. PMID: 39791105; PMCID: PMC11714670.
5. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(3):72. doi: 10.3390/antiox8030072.
6. Santi A, Duarte MM, Moresco RN, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1635-9. doi: 10.1515/CCLM.2010.309.
7. Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, et al. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and

- papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2010;138(1-3):107-15. doi: 10.1007/s12011-010-8625-1.
8. Pankiv V. Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis. *Child's Health.* 2024;19(7):429-433. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.7.2024.1754>.
9. Ruggeri RM, Cristani MT, Crupi F, et al. Evaluation of para-oxonase activity and association with serum advanced glycation end products as reliable markers of oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *Minerva Endocrinol.* 2025;50(2):126-33. doi: 10.23736/S2724-6507.22.03931-8.
10. Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, et al. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva Endocrinol.* 2020;45(4):326-44. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03268-X.
11. Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem.* 2013;46(4-5):308-12. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.021.
12. Lopes NMD, Lens HHM, Brito WAS, et al. Role of papillary thyroid carcinoma patients with Hashimoto thyroiditis: evaluation of oxidative stress and inflammatory markers. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(12):2366-78. doi: 10.1007/s12094-022-02891-y.
13. Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA.* 2018;319(23):2388-400. doi: 10.1001/jama.2018.7028.
14. Bookwalter DB, Kimberly AR, Cynthia A, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9.
15. O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, et al. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2015;77(4):365-74. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015.
16. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):502-13. doi: 10.1038/s41380-021-01224-9.
17. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, et al. Thyroid allostasis-adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:163. doi: 10.3389/fendo.2017.00163.
18. Grill E, Strong M, Sonnad SS, et al. Altered thyroid function in severely injured patients. *J Surg Res.* 2013;179(1):132-7. doi: 10.1016/j.jss.2012.09.008.
19. Tsaryk I, Pashkovska N, Pankiv V, Stankova N, Bilooka I. Antithyroid immune status in different phenotypes of autoimmune diabetes. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery (Ukraine).* 2025;4:7-12. <http://orcid.org/0000-0002-9896-1744>.
20. Agayev NA, Kokun OM, Pishko IO, et al. Collection of methods for diagnosing negative mental states of military personnel: methodological manual. Research and Development Center of the Armed Forces of Ukraine. 2016:97-103. (In Ukrainian).
21. Bakaliuk T, Makarchuk N, Stelmakh H, Pankiv V, Kamyshna I. Predicting the efficacy of rehabilitation in patients with type 2 diabetes and diabetic polyneuropathy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(3):155-162. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1383>.
22. Barrera-de León JC, Cervantes-Munguía R, Vásquez C, Higuera-Almaraz MA, Bravo-Cuellar A, González-López L. Usefulness of serum lipid peroxide as a diagnostic test for hypoxic ischemic encephalopathy in the full-term neonate. *J Perinatol.* 2013 Jan;33(1):15-20. doi: 10.1038/jp.2012.38. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22481245.
23. Morales M, Munné-Bosch S. Malondialdehyde: Facts and Artifacts. *Plant Physiol.* 2019 Jul;180(3):1246-1250. doi: 10.1104/pp.19.00405. PMID: 31253746; PMCID: PMC6752910.
24. Ellis HR. On 'Tissue sulfhydryl groups' by George L. Ellman. *Arch Biochem Biophys.* 2022 Sep 15;726:109174. doi: 10.1016/j.abb.2022.109174. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35300941.
25. Islam MN, Rauf A, Fahad FI, Emran TB, Mitra S, Olatunde A, et al. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(26):7282-7300. doi: 10.1080/10408398.2021.1913400. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33905274.
26. Protzko RJ, Hach CA, Coradetti ST, Hackhofer MA, Magosch S, Thieme N, et al. Genomewide and Enzymatic Analysis Reveals Efficient d-Galacturonic Acid Metabolism in the Basidiomycete Yeast *Rhodospiridium toruloides*. *mSystems.* 2019 Dec 17;4(6):e00389-19. doi: 10.1128/mSystems.00389-19. PMID: 31848309; PMCID: PMC6918025.
27. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules.* 2023 Aug 24;13(9):1291. doi: 10.3390/biom13091291. PMID: 37759691; PMCID: PMC10526874.
28. Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Drai J, Thérond P. Biomarkers of lipid peroxidation: analytical aspects. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008;66(6):605-20. doi: 10.1684/abc.2008.0283.
29. Laganà M, Piticchio T, Alibrandi A, Le Moli R, Pallotti F, Campenni A, et al. Effects of dietary habits on markers of oxidative stress in subjects with Hashimoto's thyroiditis: comparison between the Mediterranean diet and a gluten-free diet. *Nutrients.* 2025;17(2):363. doi: 10.3390/nu17020363.
30. Hough MA, Strange RW, Hasnain SS. Conformational variability of the Cu site in one subunit of bovine CuZn superoxide dismutase: the importance of mobility in the Glu119-Leu142 loop region for catalytic function. *J Mol Biol.* 2000;304(2):231-41.
31. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino T, Pai EF. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(20):10723-8. doi: 10.1073/pnas.97.20.10723.
32. Ardan T, Kovaceva J, Cejková J. Comparative histochemical and immunohistochemical study on xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in mammalian corneal epithelium. *Acta Histochem.* 2004;106(1):69-75. doi: 10.1016/j.acthis.2003.08.001.
33. Nourbakhsh M, Ahmadpour F, Chahardoli B, et al. Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;34:10-4. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.10.003.
34. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 11;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090. PMID: 31827713; PMCID: PMC6885225.
35. Ates I, Kaplan M, Inan B, et al. Thiol/disulfide homeostasis in autoimmune thyroid disease. *Endocr Res.* 2016;41(3):217-23.
36. da Silva GB, Yamauchi MA, Bagatini MD. Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: possible adjuvant therapies to attenuate deleterious effects. *Mol Cell Biochem.* 2023 Apr;478(4):949-966. doi: 10.1007/s11010-022-04564-4. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36168075.
37. Kochman J, Jakubczyk K, Bargiel P, Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021 Sep 10;10(9):1442. doi: 10.3390/antiox10091442. PMID: 34573074; PMCID: PMC8465820.

38. Salim S. *Oxidative Stress and the Central Nervous System. J Pharmacol Exp Ther.* 2017 Jan;360(1):201–205. doi: 10.1124/jpet.116.237503. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27754930; PMCID: PMC5193071.
39. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. *Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. J Affect Disord.* 2010 Sep;125(1-3):287–94. doi: 10.1016/j.jad.2009.12.014. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083310.
40. Burek CL, Rose NR. *Autoimmune thyroiditis and ROS. Autoimmun Rev.* 2008 Jul;7(7):530–7. doi: 10.1016/j.autrev.2008.04.006. Epub 2008 May 9. PMID: 18625441.
41. Battelli MG, Bolognesi A, Polito L. *Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. Biochim Biophys Acta.* 2014 Sep;1842(9):1502–17. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.05.022. Epub 2014 May 29. PMID: 24882753.
42. Sun ZG, Wu KX, Ullah I, Zhu HL. *Recent Advances in Xanthine Oxidase Inhibitors. Mini Rev Med Chem.* 2024;24(12):1177–1186. doi: 10.2174/1389557523666230913091558. PMID: 37711003.
43. Ben-Mahdi MH, Dang PM, Gougerot-Pocidallo MA, O'Dowd Y, El-Benna J, Pasquier C. *Xanthine Oxidase-Derived ROS Display a Biphasic Effect on Endothelial Cells Adhesion and FAK Phosphorylation. Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:9346242. doi: 10.1155/2016/9346242. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27528888; PMCID: PMC4978831.
44. Altenhöfer S, Radermacher KA, Kleikers PW, Wingler K, Schmidt HH. *Evolution of NADPH Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement. Antioxid Redox Signal.* 2015 Aug 10;23(5):406–27. doi: 10.1089/ars.2013.5814. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24383718; PMCID: PMC4543484.
45. Kelley EE, Khoo NK, Hundley NJ, Malik UZ, Freeman BA, Tarpey MM. *Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. Free Radic Biol Med.* 2010 Feb 15;48(4):493–8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.012. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19941951; PMCID: PMC2848256.
46. Senat A, Erinc O, Yesilyurt S, Gok G, Erel O. *Assessment of thiol-disulfide and glutathione homeostasis after levothyroxine replacement in individuals with autoimmune or nonautoimmune hypothyroidism. Arch Endocrinol Metab.* 2024 Aug 5;68:e230197. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0197. PMID: 39420884; PMCID: PMC11326736.

Отримано/Received 30.10.2025

Рецензовано/Revised 15.01.2026

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2026 ■

Information about authors

Yurii Karachentsev, Academician of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Surgery, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yi.karachentsev@knmu.edu.ua, klinika@ipep.com.ua; phone: +380 (50) 343-18-81; <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>

Iryna Gopkalova, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gopkalova-ira@ukr.net; phone: +380 (99) 012-47-72; <https://orcid.org/0000-0001-8389-2232>

Viktor Dubovyk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dvn0467@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4260-6070>

Eldar Ashurov, Biologist, Clinical and Diagnostic Laboratory, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ashelik682360@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0007-9539-9542>

Leonid Gerasymenko, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Surgical Endocrinology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: leonidgerasimenko23@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2865-8897>

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. Yu.I. Karachentsev — final approval of the article; V.M. Dubovyk — work concept and design, data analysis, critical review; I.V. Gopkalova — data analysis, responsibility for static analysis, article writing; E.M. Ashurov — performing biochemical tests; L.V. Gerasymenko — data collection.

Yu.I. Karachentsev, I.V. Gopkalova, V.M. Dubovyk, E.M. Ashurov, L.V. Gerasymenko
V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

Features of lipid peroxidation in patients with autoimmune thyroiditis under wartime conditions

Abstract. Background. Oxidative stress plays a crucial role in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis (AIT) and may be further intensified by chronic psycho-emotional stress, particularly under wartime conditions. Aim of the study was to investigate the features of lipid peroxidation in patients with autoimmune thyroiditis with different levels of situational anxiety in wartime conditions. **Materials and methods.** The study included 81 patients with AIT and 22 healthy controls. Patients were stratified into groups with moderate and high situational anxiety according to the State-Trait Anxiety Inventory. Concentrations of primary (acyl hydroperoxides) and secondary (malondialdehyde) lipid peroxidation markers were measured, along with activity of key antioxidant enzymes: superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase, catalase in plasma and erythrocytes, xanthine oxidase, and total reduced SH-groups. **Results.** The findings indicate a combined impact of autoimmune inflammation and stress-related factors on free radical oxidation processes. A systemic oxidative imbalance was detected in AIT patients even in the euthyroid state. Compared to controls, all AIT groups exhibited significantly elevated levels of both primary (1.8-fold) and secondary (1.2-fold) lipid peroxidation markers, irrespective of anxiety

level. A 1.3-fold reduction in SOD activity was observed in both AIT groups, while suppression of glutathione peroxidase was more pronounced in patients with high situational anxiety (1.9-fold), indicating depletion of essential enzymatic components of the antioxidant defense system. The 1.3-fold increase in xanthine oxidase activity observed in AIT may represent a compensatory response to decreased SOD activity. In addition, catalase activity was markedly elevated in plasma (1.63-fold in the moderate anxiety group and 2.1-fold in the high anxiety group) and in erythrocytes (1.3-fold in both AIT groups), which can be interpreted as a compensatory mechanism for hydrogen peroxide detoxification. The unchanged levels of reduced SH-groups in AIT suggest preservation of the thiol-based antioxidant reserve. **Conclusions.** AIT is associated with systemic oxidative imbalance, while psycho-emotional factors such as high situational anxiety further exacerbate glutathione peroxidase suppression. These findings emphasize the importance of a comprehensive patient management that integrates psychotherapy with interventions aimed at supporting antioxidant defense mechanisms.

Keywords: autoimmune thyroiditis; oxidative stress; situational anxiety; lipid peroxidation; martial law

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1705>Lubna Khalid Farhan¹, Abdulhakeem Dahham Hussein¹,
Shaymaa Hameed Fayyadh¹, Osama A. Mohsein²¹ College of Applied Science, University of Fallujah, Al-Anbar, Iraq² Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

The emerging predictive value of irisin and chemerin as integrated biochemical and hormonal biomarkers in breast tumor progression

Abstract. Background. The progressive development of breast tumor is considered a multifaceted effect of metabolic, hormonal, and inflammatory mechanisms, which makes irisin and chemerin predictive biomarkers of the severity and the dynamics of cancer growth as a complex biochemical-hormonal interaction. The purpose of this study was to establish the predictive and diagnostic usefulness of the circulating irisin and chemerin as integrated biochemical-hormonal biomarkers in breast cancer, and to identify their relationships with tumor stage, metabolic status and hormonal dysregulation of breast tumor progression. **Materials and methods.** A case-control study was conducted between March and December 2025 to assess the predictive value of irisin and chemerin in breast tumor progression. It included 180 women (120 breast cancer patients and 60 healthy controls). Diagnosis and staging were confirmed clinically, radiologically, and histopathologically. Fasting blood samples were collected, processed, and stored at -20°C . Serum irisin and chemerin levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay, alongside routine biochemical and hormonal assessments. **Results.** The results indicated that the groups matched as there was a similar age and menopausal status. Prevalence of breast cancer was much higher in terms of body mass index and family history. The level of irisin was lower, and the content of chemerin, estradiol, insulin, and HOMA-IR increased, which testifies to metabolic-hormonal disbalance. Irisin reduced, and chemerin grew with the advance stage of tumor. Both biomarkers themselves were predictors of breast cancer risk independently and also showed high diagnostic accuracy, especially when used together, which shows that they are complementary in terms of their role in breast tumor progression and metabolic disturbances. **Conclusions.** Metabolic and hormonal imbalance such as reduced irisin and increased levels of chemerin are associated with the progression of breast cancer. The disrupted energy metabolism and inflammation, as seen through their opposing biological functions, justifies their use in combination as predictive biomarkers of tumor progression that are mechanistically intertwined to each other.

Keywords: hormonal biomarkers; metabolic dysregulation; breast cancer; irisin; chemerin; tumor progression

Introduction

Breast cancer is one of the most common cancers in women all over the world and it has been a significant contributor to cancer morbidity and mortality. Although major breakthroughs in this case have been made in terms of early detection, molecular classification, and targeted therapies, breast cancer development is extremely heterogeneous and depends on a complex of genetic, hormonal, metabolic, and inflammatory interaction. As a result, the determination of the credible biochemical and hormonal biomarkers that could indicate the progression of the tumor and its biological

aggressiveness still remains among the high-priority research questions [1, 2]. There is mounting evidence that breast cancer cannot be considered as a localized neoplastic disease, but also as a systemic metabolic disorder. A change in energy homeostasis, insulin resistance, adiposity and persistent low-grade inflammation are emerging as contributors to tumor initiation, growth, and metastasis [3].

Adipose tissue has been known as a passive energy reservoir and currently, it has turned out to be an active endocrine organ secreting a variety of adipokines and myokines that can control tumor behavior. These bioactive molecules affect

the proliferation of cells, angiogenesis, immune control and hormone production, and thus define the tumor microenvironment and the biology of the systemic cancer [4]. One of such molecules is irisin which has been demonstrated as a metabolically active myokine/adipomyokine that is involved in energy expenditure, glucose metabolism, and anti-inflammatory signaling. Irisin is mostly secreted by skeletal muscle during physical exercise and has been demonstrated to induce browning of white adipose tissue, insulin sensitivity, as well as reduce oxidative stress [5]. The recent experimental and clinical evidence indicate that irisin can have anti-proliferative and pro-apoptotic effects in different types of cancer models, such as breast cancer. In metabolic disorders and malignancies, lowered circulating concentration of irisin has also been reported, which leads to the supposition that irisin deficiency could represent dysregulation in metabolism that promotes the growth of tumors [6, 7]. On the other hand, chemerin is an adipokine produced mainly by the adipose tissue and liver, and has been shown to promote the recruitment of immune cells, inflammation, angiogenesis, and adipogenesis [8].

Chemerin has the ability to regulate the innate and adaptive immune responses by interacting with certain receptors that are found on immune and endothelial cells. Chemoinflammatory and situational effects of chemerin have been observed in cancer biology [9]. Although other studies indicate that chemerin increases anti-tumor immunity by attracting cytotoxic immune cells, other studies indicate that increased levels of chemerin in circulation correlate with inflammation caused by obesity, tumor aggressiveness and unfavorable clinical outcomes. Up to now, elevated levels of chemerin in breast cancer have been associated with high levels of disease progression, proliferative rates, and poor metabolic rates [10]. Notably, irisin and chemerin are opposite (but not independent) biologically related pathways in the metabolic inflammatory axis [11]. Mostly, irisin is implicated with metabolic protection and anti-inflammatory activity, and chemerin is often associated with pro-inflammatory and immune-modulatory. The ratio of these two biomarkers might thus give a better representation of the metabolic reprogramming of tumors compared to either of the two biomarkers. Such an interdisciplinary approach is especially applicable to breast cancer, where hormonal control, the production of adipose-derived estrogen, and insulin signaling interconnect with each other to determine the course of the disease [12, 13]. The conventional prognostic factors in breast cancer such as the hormone receptor, HER 2 as well as proliferative indices are indispensable, yet do not encompass the overall metabolic and inflammatory changes that the tumor undergoes during evolution [14].

Thus, the increased attention nowadays is given to the discovery of circulating biomarkers that may supplement the available diagnostic instruments, enhance risk-tiering, and, perhaps, help design tailored treatment approaches. The promising such an integrated biomarker approach are irisin and chemerin, which are readily available in peripheral blood, and can be incorporated into major biological pathways [15]. Based on such considerations, any study on the predictive value of irisin and chemerin combined in breast cancer progression can yield new understanding on the meta-

bolic-hormonal processes of tumor regulation [16]. Knowledge of the relationship between these biomarkers and stage of disease, metabolic status as well as proliferative activity may aid in the design of non-invasive devices that will help in the early diagnosis, prognostic evaluation, and follow up of breast cancer progression [17].

It follows that the current study **purposed** at assessing the levels of circulating irisin and chemerin in cancerous women with breast tumors and healthy participants and their relevance to clinical, metabolic, and tumor-related variables.

The proposed study will help elucidate the role of the described biomarkers in the progression of breast tumors within the context of the unification of biochemical and hormonal tools and to determine how these biomarkers could be used as predictive indicators in clinical practice.

Materials and methods

The case-control study was done in the period of March 10, 2025, to December 10, 2025, to compare the predictive power of irisin and chemerin as biochemical-hormonal biomarkers in the progression of breast tumor. A total of 180 women (120 patients with breast tumors and 60 presumed healthy females) were used as study population. The patients were recruited at the special oncology and surgical units, whereas the controls were chosen at the routine health screening clinics around the same time. Breast tumors diagnosis was determined on clinical examination, radiological imaging (mammography and/or breast ultrasound), and was confirmed histopathologically after biopsy or surgical excision. The staging of tumours was done based on conventional clinical and pathological standards. The patient group was included using inclusion criteria based on female patients having a confirmed diagnosis of breast tumor and who was not undergoing chemotherapy and radiotherapy.

The exclusion criteria covered pregnancy, lactation, any other malignancy, autoimmune or chronic inflammatory conditions, moderate or severe renal or hepatic dysfunction and use of medications that were known to affect metabolic or inflammatory biomarkers. Healthy controls had not experienced any history of breast disease, malignancy, chronic metabolic diseases or inflammatory diseases. All the participants were taken to the laboratory under aseptic conditions in venous blood samples (5 mL) after an overnight fasting period. Blood was measured into plain serum tubes, left to clot in room temperature, and then centrifuged at 3000 rpm and 10 minutes to get serum. The aliquoted serum samples were kept at -20°C until analysis. Irisin and chemerin serum levels were assessed through the help of the commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, as per the manufacturers. Laboratory tests, standard automated tests were also performed on additional biochemical and hormonal parameters as necessary.

Statistical analysis. Analysis of quantitative data was done through the SPSS software 26. Continuous variables have been tested on the basis of normality and have been given in terms of mean standard deviation, whereas categorical variables have been in the form of frequencies and percent. Independent samples t-test on normally distributed variables and Mann-Whitney U test on non-normally distributed variables were used to perform comparisons between breast

tumor patients and healthy controls. Pearson or Spearman coefficients of correlation were used to assess associations between irisin, chemerin and clinical/biochemical parameters, as appropriate. Multivariate logistic regression test was done with the aim of determining independent predictors of risk of breast tumor. The use of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to evaluate the diagnostic capabilities of irisin and chemerin was used. The P value of 0.05 was regarded as statistically significant.

The study had been ethically approved by the institutional ethics committee and informed consent given by all participants to take part in the study as a written consent. The principles of the Declaration of Helsinki were followed when conducting the study protocol.

Results

Sociodemographic and clinical characteristics of breast cancer patients and healthy controls

The comparison showed that there is no statistically significant difference in the mean age of the breast cancer patients and healthy controls and the menopausal status ($P > 0.05$) or group matching is appropriate. Conversely, the body mass index was significantly greater in breast cancer participants than in controls ($P = 0.001$) indicating that there might be a relationship between obesity and risk of breast cancer. The positive family history of breast cancer was also highly prevalent in patients as compared to the controls ($P = 0.041$), which underscores its contributory nature in the development of the disease. Most patients were diagnosed with high-stage tumors (II–III), which is a manifestation of the clinical cost of illness at its onset and gives a valuable

background to the relevance of irisin and chemerin as predictors of tumor progression, as shown in Table 1.

Comparison of biochemical, hormonal, and metabolic biomarkers between breast cancer patients and healthy controls

In Table 2, the level of irisin which was in circulation was significantly lower in breast cancer patients than in healthy controls ($P < 0.001$) though the amount of chemerin was significantly higher in patients ($P < 0.001$). Simultaneously, the levels of estradiol and insulin were higher in the patients compared to the controls ($P < 0.001$ in both cases) and the level of HOMA-IR increased significantly, which also means that patients were more insulin-resistant. All these results indicate a disordered biochemical-hormonal and metabolic phenotype in breast cancer and substantiate the new predictive value of irisin and chemerin as combined biomarkers of tumor progression and metabolic disruption.

Association of irisin and chemerin levels with breast cancer tumor stage

Irisin levels in serum showed significant progressive reduction with the increase in tumor stage with the highest level seen in stage I and lowest level in stage III patients ($P < 0.001$). The chemerin levels, conversely, rose significantly with the tumor stage with the levels rising stepwise between stage I and III ($P < 0.001$). This conflicting stage-specific trend shows the possibilities of irisin as protective or anti-tumor metabolic biomarker, and high levels of chemerin seem to correlate with tumor growth and inflammatory-metabolic activity in breast cancer as shown in Table 3.

Table 1. Comparison of demographic factors, anthropometric indices, and disease-related characteristics between study groups

Variable	Breast cancer patients (n = 120)	Healthy controls (n = 60)	P value
Age (years)	51.8 ± 9.6	50.3 ± 8.9	0.318
BMI (kg/m ²)	30.9 ± 4.7	27.6 ± 3.9	< 0.001
Menopausal status (postmenopausal), n (%)	72 (60.0)	33 (55.0)	0.541
Family history of breast cancer, n (%)	41 (34.2)	12 (20.0)	0.041
Tumor stage (II–III), n (%)	88 (73.3)	–	–

Table 2. Serum levels of irisin, chemerin, estradiol, insulin, and insulin resistance index (HOMA-IR) in the study groups, mean ± SD

Biomarker	Patients	Controls	P value
Irisin (ng/mL)	3.18 ± 0.74	5.02 ± 0.88	< 0.001
Chemerin (ng/mL)	296.5 ± 54.3	182.7 ± 41.9	< 0.001
Estradiol (pg/mL)	86.4 ± 21.7	64.9 ± 18.2	< 0.001
Insulin (μIU/mL)	16.8 ± 5.4	11.2 ± 3.8	< 0.001
HOMA-IR	3.92 ± 1.21	2.11 ± 0.74	< 0.001

Table 3. Stage-dependent variation of circulating irisin and chemerin concentrations among breast cancer patients

Parameter	Stage I (n = 32)	Stage II (n = 54)	Stage III (n = 34)	P value
Irisin (ng/mL)	4.12 ± 0.69	3.05 ± 0.62	2.41 ± 0.58	< 0.001
Chemerin (ng/mL)	241.6 ± 38.7	297.9 ± 42.5	341.8 ± 49.1	< 0.001

Correlation analysis between irisin, chemerin, and clinical-metabolic parameters in breast cancer patients

In Table 4, the correlation analysis indicated a strong negative correlation between the level of irisin and the body mass index and the stage of tumor ($P < 0.001$), which implies that low irisin levels correlate with obesity and high severity of the tumor. On the other hand, chemerin positively correlated with the BMI, tumor stage, and estradiol levels, indicating that inflammatory-metabolic activation is associated with hormonal dysregulation and the development of breast cancer ($P < 0.001$). It is worth noting that the negative relationship between irisin and chemerin was actually strong, which confirmed the negative connotation between the two biological molecules and their collective predictive power as one unified biomarker in breast tumor development.

Multivariate logistic regression analysis of factors associated with breast cancer risk

One of the studies (the multivariate logistic regression analysis) established irisin and chemerin as independent risk factors of breast cancer. A 1 ng/mL reduction in the irisin level was linked to a greater than two-fold rise in the odds of breast cancer (adjusted OR = 2.14, $P < 0.001$), and a 50 ng/mL rise in the level of chemerin was linked to significant increase in the risk of breast cancer by a factor of about 2.7 (adjusted OR = 2.71, $P < 0.001$). Moreover, increased BMI and estradiol were also important risk factors of the disease, highlighting the joint effects of metabolic, hormonal and adipokines deregulation in breast tumor development and progression.

Diagnostic performance of irisin and chemerin for discriminating breast cancer patients from healthy controls

The ROC curves analysis showed a good diagnostic rate of both irisin and chemerin in the separation between patients with breast cancer and healthy controls. Irisin had a high area under curve (AUC = 0.912) with 0.32 ng/mL cut-off giving sensitivity of 85.0 % and specificity of 82.0 % and specificity. Chemerin displayed even more discriminative power (AUC = 0.941) with a threshold of ≥ 245 ng/mL with a sensitivity of 88.3 and specificity of 84.7. It is worth noting that irisin-chemerin model gave better diagnostics

Table 4. Pearson correlation coefficients illustrating associations between adipokines, tumor stage, body mass index, and hormonal profile

Variables	r	P value
Irisin vs BMI	-0.48	< 0.001
Irisin vs tumor stage	-0.62	< 0.001
Chemerin vs BMI	0.51	< 0.001
Chemerin vs tumor stage	0.67	< 0.001
Chemerin vs estradiol	0.43	< 0.001
Irisin vs chemerin	-0.59	< 0.001

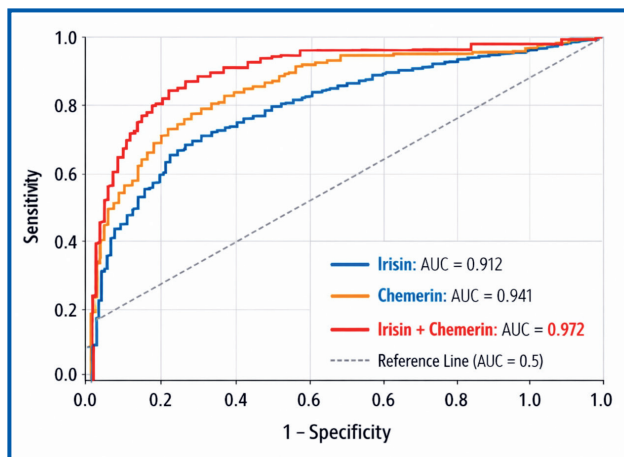


Figure 1. ROC curve analysis of irisin, chemerin, and their combined model for breast cancer discrimination

(AUC = 0.972), sensitivity and specificity were over 90, and the combination of irisin and chemerin demonstrated strong complementary and predictive advantages of these two combined biomarkers in breast cancer diagnosis and prognosis as shown in Table 6.

Discussion

It is becoming evident that breast cancer is systemic disease and that genetic and hormonal, metabolic and inflammatory changes play a role in its development. In the given work, the comparison of the circulating levels of irisin and chemerin in breast cancer patients and healthy controls observed supports

Table 5. Adjusted odds ratios for irisin, chemerin, body mass index, and estradiol after controlling for potential confounders

Variable	Adjusted OR	95% CI	P value
Irisin (per 1 ng/mL decrease)	2.14	1.48–3.09	< 0.001
Chemerin (per 50 ng/mL increase)	2.71	1.82–4.03	< 0.001
BMI	1.09	1.03–1.15	0.002
Estradiol	1.04	1.01–1.07	0.009

Table 6. ROC curve analysis of individual and combined biomarker models

Biomarker	AUC	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P value
Irisin	0.912	≤ 3.9 ng/mL	85.0	82.0	< 0.001
Chemerin	0.941	≥ 245 ng/mL	88.3	84.7	< 0.001
Irisin + chemerin	0.972	–	91.7	90.0	< 0.001

the significance of adipokine-associated pathways in tumor development. The increased body mass index of patients in favor of prior results associating adiposity with risk of breast cancer with chronic low-grade inflammation, insulin resistance, and adipose tissue-produced estrogen [18, 19].

The important conclusion of this study is that the levels of serum irisin decreased greatly in breast cancer patients, and it is observed that with increasing stages of tumor growth, the levels declined gradually. It has been suggested that irisin, a myokine that is mostly used in energy expenditure and metabolic control, has an anti-inflammatory and anti-proliferative effect. The lower levels of irisin can hence indicate a sign of failure in the maintenance of metabolic homeostasis and a loss of protective signaling in cancer patients [20]. A number of clinical studies have found a reduction in the levels of irisin in the circulation in breast cancer relative to healthy people, which does support its possible as a tumor suppressive biological marker [21]. Irisin has been demonstrated to alter cell growth, apoptosis and oxidative stress pathways, in a mechanistic manner, implying that its degradation may be contributing to tumor growth and progression [22].

Chemerin levels on the other hand were significantly higher in cancer patients of the breast and rose with tumor stage and proliferative index. Chemerin is an adipokine that is implicated in the immune cell recruitment, angiogenesis, and inflammatory signaling, which are among the essential elements of the tumor microenvironment. High circulation of chemerin has been observed in a number of malignancies such as breast cancer and has been linked to aggressive tumor behaviour and poor clinicopathologic characteristics [23]. The fact that chemerin is positively correlated with BMI in this study also confirms the idea that tumor-promoting conditions are promoted by adipose-driven inflammation [24].

Nevertheless, the contribution of chemerin to cancer is controversial and rather complicated. Although our results are consistent with those that indicate that chemerin plays a pro-tumorigenic role, other studies have also reported anti-tumor effects as a result of increased immune surveillance, specifically, through natural killer cells and cytotoxic T-cells recruitment [25, 26]. Such inconsistencies can be attributed to variance in study design, cancer stage, molecular subtype and whether chemerin is measured in the system or in tumor tissue. Systemic, circulation of chemerin is likely to be indicative of systemic inflammatory status and metabolic status as well, but local chemerin expression in the tumor microenvironment might have localized, context-specific effects [27].

The negative correlation that was observed between irisin and chemerin also contributes to the idea of a metabolic-inflammatory imbalance in breast cancer [28]. Reduced levels of irisin coupled with increased levels of chemerin can indicate a change in an environment of metabolic protection signaling to a pro-inflammatory, tumor-promoting environment. This dual pattern of biomarkers represents a more detailed picture of disease biology than either of the two markers alone and the reason as to why the combination of both biomarkers performed better in terms of diagnostic performance [21].

Notably, using multivariate regression analysis, irisin and chemerin were found to be independently related to the risk of breast cancer even after taking into consideration con-

founding factors. This indicates that they are predictive beyond the conventional risk factors e.g. BMI, and that underlines their possible use as integrated biochemical-hormonal biomarkers [29]. Moreover, the analysis of ROC curves showed that both markers have excellent discriminative capacity especially when combined and as such, the markers are relevant in early detection of the disease and stratification of the disease [30].

The disparities between our results and some of the past reports can be explained by the heterogeneity of the population, menopausal status, subtype of tumor, metabolic background, and variability in the method of measuring the biomarker. It is important to note that irisin quantification is still a problem because of assay-related inconsistencies, which might be one of the reasons why the corresponding results differ in different studies [31]. Chemokine signaling, likewise, is also dependent on the expression of receptors and immune context, which is seldom standardized among clinical studies [32].

Conclusions

This study demonstrates that breast cancer progression is closely linked to metabolic and hormonal dysregulation, as evidenced by decreased circulating irisin and increased chemerin levels. Irisin reduction may reflect impaired energy homeostasis and loss of its anti-proliferative effects, whereas elevated chemerin likely promotes tumor growth through inflammatory and insulin-resistance pathways. Their strong associations with tumor stage, obesity, and estradiol highlight a biologically integrated mechanism, supporting the combined irisin-chemerin panel as a robust predictive and diagnostic biomarker model in breast cancer.

References

1. Kim J, Harper A, McCormack V, Sung H, Houssami N, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med.* 2025 Apr;31(4):1154-1162. doi: 10.1038/s41591-025-03502-3.
2. Lv L, Zhao B, Kang J, Li S, Wu H. Trend of disease burden and risk factors of breast cancer in developing countries and territories, from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Public Health.* 2023 Jan 16;10:1078191. doi: 10.3389/fpubh.2022.1078191.
3. Nair PMK, Palanisamy A, Sivaranjani S, Sudarshan S, Shubhakarini S, et al. Decoding metabolic dysfunction in cancer: foundations for early detection and personalized therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Nov 24;16:1693142. doi: 10.3389/fendo.2025.1693142.
4. Inamura K, Hamada T, Bullman S, Ugai T, Yachida S, Ogi-no S. Cancer as microenvironmental, systemic and environmental diseases: opportunity for transdisciplinary microbiomics science. *Gut.* 2022 Jul 12;gutjnl-2022-327209. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327209.
5. Daudon M, Bigot Y, Dupont J, Price CA. Irisin and the fibronectin type III domain-containing family: structure, signaling and role in female reproduction. *Reproduction.* 2022 May 23;164(1):R1-R9. doi: 10.1530/REP-22-0037.
6. Yardimci A, Ertugrul NU, Ozgen A, Ozbeg G, Ozdede MR, et al. Effects of chronic irisin treatment on brain monoamine levels in the hypothalamic and subcortical nuclei of adult male and female rats:

An HPLC-ECD study. *Neurosci Lett*. 2023 May 29;806:137245. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137245.

7. Jang SY, Choi KM. Impact of Adipose Tissue and Lipids on Skeletal Muscle in Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16(4):e70000. doi: 10.1002/jcsm.70000.

8. Gonçalves CCRA, Feitosa BM, Cavalcante BV, Lima ALGSB, de Souza CM, et al. Obesity and recurrent miscarriage: The interconnections between adipose tissue and the immune system. *Am J Reprod Immunol*. 2023 Sep;90(3):e13757. doi: 10.1111/aji.13757.

9. Man AWC, Xia N, Li H. Vascular effects of perivascular adipose tissue-derived chemerin in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2025 Jun 13;24(1):249. doi: 10.1186/s12933-025-02814-5.

10. Hemat Jouy S, Mohan S, Scichilone G, Mostafa A, Mahmoud AM. Adipokines in the Crosstalk between Adipose Tissues and Other Organs: Implications in Cardiometabolic Diseases. *Biomedicines*. 2024 Sep 19;12(9):2129. doi: 10.3390/biomedicines12092129.

11. Pelczyńska M, Miller-Kasprzak E, Piątkowski M, Mazurek R, Klause M, et al. The Role of Adipokines and Myokines in the Pathogenesis of Different Obesity Phenotypes — New Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Nov 26;12(12):2046. doi: 10.3390/antiox12122046.

12. Fu X, Wang Y, Zhao F, Cui R, Xie W, et al. Shared biological mechanisms of depression and obesity: focus on adipokines and lipokines. *Aging (Albany NY)*. 2023 Jun 29;15(12):5917-5950. doi: 10.18632/aging.204847.

13. Skrzep-Poloczek B, Idzik M, Michalczyk K, Chełmecka E, Kukla M, et al. A 21-Day Individual Rehabilitation Exercise Training Program Changes Irisin, Chemerin, and BDNF Levels in Patients after Hip or Knee Replacement Surgery. *J Clin Med*. 2023 Jul 25;12(15):4881. doi: 10.3390/jcm12154881.

14. Ndlovu H, Lawal IO, Mokoala KMG, Sathekge MM. Imaging Molecular Targets and Metabolic Pathways in Breast Cancer for Improved Clinical Management: Current Practice and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 26;25(3):1575. doi: 10.3390/ijms25031575.

15. Carmona A, Mitri S, James TA, Ubellacker JM. Lipidomics and metabolomics as potential biomarkers for breast cancer progression. *NPJ Metab Health Dis*. 2024 Sep 2;2(1):24. doi: 10.1038/s44324-024-00027-0.

16. Calcaterra V, Tiranini L, Magenes VC, Rossi V, Cucinella L, et al. Impact of Obesity on Pubertal Timing and Male Fertility. *J Clin Med*. 2025 Jan 25;14(3):783. doi: 10.3390/jcm14030783.

17. Goh KK, Chen CY, Wu TH, Chen CH, Lu ML. Crosstalk between Schizophrenia and Metabolic Syndrome: The Role of Oxytocinergic Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 25;23(13):7092. doi: 10.3390/ijms23137092.

18. Hu P, Guo D, Cao K, Xu T. The role of novel adipokines in hepatocellular carcinoma progression: a mini review. *Am J Cancer Res*. 2024 Nov 15;14(11):5471-5485. doi: 10.62347/PZDM1736.

19. Aldharee H, Yousif RM, Hamdan ZH. The Association Between Chemerin Levels and Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(14):6622. doi: 10.3390/ijms26146622.

20. Spanoudaki M, Giaginis C, Karafyllaki D, Papadopoulos K, Solovos E, et al. Exercise as a Promising Agent against Cancer: Evaluating Its Anti-Cancer Molecular Mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 25;15(21):5135. doi: 10.3390/cancers15215135.

21. Zhang Y, Jo Y, Wei S, Kim Y, Park W, et al. Myosteatosis: Epidemiological Insights, Functional Decline, and Diagnostic Advances. *Curr Obes Rep*. 2025 Dec 16;14(1):83. doi: 10.1007/s13679-025-00676-2.

22. Engin A. Obesity-Associated Breast Cancer: Analysis of Risk Factors and Current Clinical Evaluation. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:767-819. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_26.

23. Wang Q, Wang H, Ding Y, Wan M, Xu M. The Role of Adipokines in Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2022 Jul 8;12:926230. doi: 10.3389/fonc.2022.926230.

24. Torres A, Cameselle C, Otero P, Simal-Gandara J. The Impact of Vitamin D and Its Dietary Supplementation in Breast Cancer Prevention: An Integrative Review. *Nutrients*. 2024 Feb 20;16(5):573. doi: 10.3390/nu16050573.

25. Grigoraş A, Amalinei C. The Role of Perirenal Adipose Tissue in Carcinogenesis — From Molecular Mechanism to Therapeutic Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 23;17(7):1077. doi: 10.3390/cancers17071077.

26. AlZaim I, Al-Saidi A, Hammoud SH, Darwiche N, Al-Daheri Y, et al. Thromboinflammatory Processes at the Nexus of Metabolic Dysfunction and Prostate Cancer: The Emerging Role of Periprostatic Adipose Tissue. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 25;14(7):1679. doi: 10.3390/cancers14071679.

27. Ebrahim NAA, Soliman SMA, Farghaly TA. Saliva-based molecular diagnostics in oral squamous cell carcinoma (OSCC): a non-invasive frontier in oncology. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025 Dec 29. doi: 10.1007/s00405-025-09934-4.

28. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, et al. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*. 2023 Apr 27;11(5):1290. doi: 10.3390/biomedicines11051290.

29. Barbagallo F, Cannarella R, Garofalo V, Marino M, La Vignera S, et al. The Role of Irisin throughout Women's Life Span. *Biomedicines*. 2023 Dec 9;11(12):3260. doi: 10.3390/biomedicines11123260.

30. Lis-Kuberka J, Berghausen-Mazur M, Orczyk-Pawliłowicz M. Evaluation of Selected Pro- and Anti-Inflammatory Adipokines in Colostrum from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 24;26(1):40. doi: 10.3390/ijms26010040.

31. Wang W, Wang X, Jiang Y, Guo Y, Fu P, et al. Normal weight obesity, circulating biomarkers and risk of breast cancer: a prospective cohort study and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2025 Feb;132(2):203-211. doi: 10.1038/s41416-024-02906-1.

32. Feng J, Qi X, Chen C, et al. Multilayer analysis of ethnically diverse blood and urine biomarkers for breast cancer risk and prognosis. *Sci Rep*. 2025;15:6791 (2025). doi: 10.1038/s41598-025-90447-9.

Received 16.12.2025

Revised 25.03.2026

Accepted 02.04.2026 ■

Information about authors

Lubna Khalid Farhan, Department of Applied Chemistry, College of Applied Science, University of Fallujah, Al-Anbar, Iraq; e-mail: lubna.khaled@uofallujah.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0006-4027-2491>
Abdulhakeem Dahham Hussein, College of Applied Science, University of Fallujah, Al-Anbar, Iraq; e-mail: Abdulhakeem.dhusein@uofallujah.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0001-7942-222X>
Shaymaa Hameed Fayyadh, College of Applied Science, University of Fallujah, Al-Anbar, Iraq; e-mail: shaymaa.h.fayyadh@uofallujah.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0003-3131-1581>
Osama A. Mohsein, Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq; e-mail: osamaakram889@gmail.com; <https://orcid.org/0009000456282382>

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.

Lubna Khalid Farhan¹, Abdulhakeem Dahham Hussein¹, Shaymaa Hameed Fayyadh¹, Osama A. Mohsein²

¹ College of Applied Science, University of Fallujah, Al-Anbar, Iraq

² Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Прогностична цінність іризину та хемерину як інтегрованих біохімічних і гормональних біомаркерів прогресування пухлини молочної залози

Резюме. Актуальність. Розвиток пухлини молочної залози відбувається внаслідок багатогранного впливу метаболічних, гормональних і запальних механізмів, що робить іризин та хемерин вагомими біомаркерами тяжкості й динаміки раку в процесі складної біохімічної та гормональної взаємодії.

Мета: встановити прогностичне і діагностичне значення рівнів іризину й хемерину в крові як інтегрованих біохімічних та гормональних біомаркерів при раку молочної залози, а також визначити їх зв'язок зі стадією пухлини, метаболічним статусом і гормональною дисрегуляцією прогресування пухлини. **Матеріали та методи.** Дослідження типу «випадок — контроль» проведено з березня до грудня 2025 року для оцінки прогностичної цінності іризину та хемерину в розвитку пухлини молочної залози. У ньому взяли участь 180 жінок (120 пацієнток із раком молочної залози та 60 здорових осіб контрольної групи). Діагноз і стадія захворювання були підтверджені клінічно, радіологічно й гістопатологічно. Зразки крові натще були зібрані, оброблені та зберігалися при температурі -20°C . Рівні іризину та хемерину в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу поряд із рутинними біохімічними й гормональними дослідженнями.

Результати. Поширеність раку молочної залози була вірогідно вищою залежно від показників індексу маси тіла та родинного анамнезу. Рівень іризину був нижчим, а показники хемерину, естрадіолу, інсуліну й індексу НОМА-IR збільшувалися, що свідчить про метаболічний та гормональний дисбаланс. Уміст іризину знижувався, а хемерину — зростав при прогресуванні пухлини. Обидва біомаркери можна розглядати як предиктори ризику раку молочної залози незалежно один від одного. Також продемонстровано їх високу діагностичну точність, особливо при спільному використанні. Установлено, що вони доповнюють один одного з точки зору ролі в прогресуванні пухлини молочної залози і метаболічних порушеннях. **Висновки.** Метаболічний та гормональний дисбаланс, знижений рівень іризину й підвищений — хемерину пов'язані з прогресуванням раку молочної залози. Порушений енергетичний обмін та запалення, що проявляються через протилежні біологічні функції, обґрунтовують їх використання в комбінації як прогностичних біомаркерів розвитку пухлини.

Ключові слова: гормональні біомаркери; метаболічна дисрегуляція; рак молочної залози; іризин; хемерин; прогресування пухлини

Laser vaporization as a debridement method for diabetic foot ulcers: clinical effectiveness assessed by transcutaneous oximetry

Abstract. Background. Diabetes mellitus is a major global health problem, and diabetic foot ulcers (DFU) represent one of its most serious chronic complications. DFUs are associated with impaired tissue repair, ischemia, neuropathy, and a high risk of infection, often leading to prolonged non-healing wounds and lower limb amputations. Effective management requires comprehensive therapy, including wound debridement; however, conventional methods may lack selectivity and cause additional tissue trauma. In recent years, laser technologies have been introduced into wound care. While CO₂ and erbium-doped yttrium aluminum garnet lasers are well studied, diode lasers remain insufficiently investigated in ischemic DFU. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of diode laser-assisted vaporization as an adjunctive local debridement method in the treatment of ischemic diabetic foot ulcers and to evaluate its effects on tissue perfusion and wound healing. **Materials and methods.** The study involved 120 patients with ischemic DFUs. The main group (n = 80) received standard therapy combined with laser vaporization using a 1470 nm diode laser, while the control group (n = 40) received standard treatment alone. All patients underwent Doppler ultrasound, ankle-brachial index assessment, and transcutaneous oxygen tension (T_{cp}O₂) measurement at baseline and after a 21-day treatment course. Laser parameters were individualized according to wound depth, location, and ischemia severity. Statistical analysis was performed using standard software, with significance set at p < 0.05. **Results.** Before treatment, patients in both groups exhibited ulcerative defects associated with moderate to severe ischemia. After therapy, accelerated reparative processes, active granulation tissue formation, and epithelialization were observed in 80 % of patients in the main group. The mean T_{cp}O₂ level increased from 30.8 ± 3.0 mmHg to 37.2 ± 3.0 mmHg in the main group, whereas in the control group, only from 31.2 ± 2.0 mmHg to 32.7 ± 1.0 mmHg. The mean increase in ΔT_{cp}O₂ was 6.4 versus 1.5 mmHg, respectively (p < 0.001). Improved tissue oxygenation was accompanied by restoration of microcirculation, shortened wound healing time, and reduced duration of hospitalization. **Conclusions.** Diode laser-assisted vaporization is an effective and safe adjunctive method of local debridement in ischemic DFUs. Its use in combination with standard therapy significantly improves tissue perfusion, accelerates wound healing, and enhances clinical outcomes. Further multicenter randomized studies are needed to confirm these results and optimize treatment protocols.

Keywords: diabetic foot syndrome; ischemia; transcutaneous oximetry; microcirculation; chronic arterial insufficiency; diabetic foot ulcer; laser vaporization

Introduction

Diabetes mellitus (DM) represents one of the most serious global public health challenges, with a steadily increasing prevalence worldwide [1, 2]. According to international epidemiological studies, hundreds of millions of people are affected by diabetes, and the lifetime risk of developing a diabetic foot ulcer (DFU) reaches approximately 25 % [1, 3].

DFU are among the most severe chronic complications of diabetes, significantly impairing patients' quality of life, reducing functional capacity, and imposing a substantial economic burden on healthcare systems [2, 4].

DFU are characterized by impaired tissue repair, chronic inflammation, micro- and macroangiopathy, peripheral neuropathy, and a high risk of infectious complications [3, 5].

The combination of ischemia, sensory disturbances, and metabolic imbalance leads to the development of chronic non-healing wounds that are difficult to manage [2, 5]. According to the literature, approximately one in six patients with DFUs will require lower limb amputation during their lifetime, which is associated with high mortality rates, reaching up to 77 % within five years after surgery [4, 6].

Effective management of DFUs is based on a comprehensive approach that includes optimal glycemic control, correction of peripheral circulation disorders, appropriate antimicrobial therapy, off-loading of the affected limb, and timely wound debridement [1, 7]. Removal of necrotic tissue, fibrin, and microbial biofilms represents a key step in wound bed preparation and promotes healing [7, 8]. Conventional debridement methods, including surgical, mechanical, enzymatic, and ultrasonic techniques, do not always provide sufficient selectivity and may be associated with additional trauma to viable tissues [7, 8].

Over recent decades, laser and light-based technologies have been increasingly introduced into the management of chronic wounds [9, 10]. In clinical practice, various types of medical lasers are used, differing in wavelength, power, and emission frequency, which determine their biological effects on tissues [9, 11]. These include CO₂ and erbium-doped yttrium aluminum garnet lasers (Er:YAG), mainly applied for tissue ablation and vaporization, Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) lasers with deeper tissue penetration and vascular effects, as well as diode lasers combining thermal and coagulative properties [10, 11].

In addition to surgical lasers, photobiomodulation techniques are applied in DFU management, including light-emitting diode (LED) therapy, low-level laser therapy (LLLT), and photodynamic therapy [9, 12]. These methods are primarily aimed at stimulating tissue repair, reducing inflammation, and controlling microbial burden; however, they do not provide adequate removal of necrotic tissue and cannot replace surgical debridement [9, 12].

CO₂ and Er:YAG lasers are currently the most extensively studied devices in the treatment of chronic wounds, owing to their controlled ablative properties and relative safety profile [10, 11]. Nd:YAG lasers are mainly used for vascular and deep tissue applications, which limits their usefulness in superficial ulcers [11]. Light-based therapies are generally employed as adjunctive tools to enhance wound healing following adequate wound sanitation [9, 12].

Despite their widespread use in general surgery and dentistry, diode lasers remain among the least investigated modalities in the treatment of diabetic foot ulcers [9, 10]. For a long time, their application was restricted due to pronounced thermal and potentially destructive effects on tissues, particularly under ischemic conditions [10, 13]. Consequently, diode lasers have rarely been used for ischemic ulcers because of concerns regarding tissue damage and delayed wound healing [10, 13].

However, recent technological advances, optimization of irradiation parameters, and accumulation of clinical experience have enabled more controlled and selective tissue interactions [9, 10]. When applied using appropriate settings, diode lasers may provide precise debridement, effective coagulation of small vessels, reduction of exudation, partial

antibacterial effects, and minimization of mechanical trauma, thereby promoting the formation of a stable wound bed [9, 13].

Particular interest is focused on the application of diode lasers in ischemic diabetic foot ulcers, where conventional debridement techniques are often associated with a high risk of complications [5, 6]. With adequate assessment of regional perfusion and individualized parameter selection, laser debridement may improve microcirculation and stimulate reparative processes [9, 13].

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of diode laser-assisted vaporization as an adjunctive local debridement technique for diabetic foot ulcers, especially of ischemic origin, and to investigate its potential beneficial effects as part of comprehensive treatment.

Materials and methods

The study was conducted at the Center for Purulent-Septic Complications of the Surgical Department 1 of the Chernivtsi Emergency Hospital, which serves as a clinical base of the Department of Surgery 2, Bukovinian State Medical University. A total of 120 patients with diabetic foot ulcers and wounds associated with lower limb ischemia were enrolled in the study. The main group consisted of 80 patients with moderate to severe ischemic diabetic foot syndrome and subcompensated type 2 diabetes mellitus. The control group included 40 patients who received standard comprehensive treatment without laser vaporization. In the main group, females predominated (52 patients), while 28 patients were male. The mean age was 60.4 ± 5.3 years. According to angiographic findings, reconstructive vascular interventions were technically unfeasible in all patients due to severe and diffuse arterial lesions of the lower extremities.

The diagnosis was established in accordance with the recommendations of the International Working Group on the Diabetic Foot and the Infectious Diseases Society of America (IWGDF/IDSA). Disease severity was assessed using the WIfI (Wound, Ischemia, foot Infection) and SINBAD classification systems. The degree of ischemia was evaluated by measuring the ankle-brachial index (ABI), toe systolic pressure, and transcutaneous oxygen tension (TcPO₂), which was assessed using the PeriFlux System 5000 (Perimed®, Sweden). According to international vascular guidelines, TcPO₂ values have significant clinical relevance for evaluating ischemia severity, determining the need for revascularization, predicting wound healing potential, assessing treatment response, selecting the appropriate level of amputation, and forecasting postoperative wound healing. All patients received standard comprehensive therapy, including optimization of glycemic control, antibacterial treatment, correction of microcirculatory disorders, off-loading of the affected limb, local wound care, and surgical debridement. In the main group, laser vaporization was additionally applied as an adjunctive method for local debridement. A diode laser system (LIKA-Surgeon), a universal surgical laser coagulator with a wavelength of 1470 nm, was used for wound treatment. The selection of the 1470 nm wavelength was based on its high absorption by water and hemoglobin, providing a combination of ablative and coagulative effects with a controlled depth of thermal penetration. Laser vaporization was performed to selectively

remove necrotic tissue, fibrin, and microbial biofilms while minimizing trauma to viable structures. Irradiation parameters (power and operating mode) were individually adjusted according to wound location, defect depth, and ischemia severity. Treatment efficacy was evaluated considering patients' age and sex, degree of ischemia, wound size and localization, and changes in transcutaneous oximetry parameters before and after laser vaporization.

TcpO₂ measurements were obtained under standardized resting conditions prior to treatment and after completion of the laser therapy course. The collected data were used to assess changes in local tissue oxygenation and microcirculation. Statistical analysis was performed using Statistica and Microsoft Excel software. Mean values and standard deviations were calculated. Comparative analysis of pre- and post-treatment parameters was conducted using parametric or nonparametric tests, depending on data distribution. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

All patients enrolled in the study underwent comprehensive baseline clinical and instrumental evaluation, including Doppler ultrasound examination of the lower limb vessels, measurement of the ABI, and assessment of TcpO₂. To obtain a detailed evaluation of microcirculatory status, TcpO₂ measurements were additionally performed circumferentially around the ulcerative or wound defect, allowing objective assessment of local tissue oxygenation in the affected area.

According to the selected treatment strategy, patients were divided into two groups. The main group consisted of 80 patients who received standard comprehensive therapy combined with laser vaporization as an adjunctive method of local debridement. The comparison group included 40 patients who received standard therapy alone without laser vaporization. Both groups were comparable in terms of age, sex, wound localization and area, as well as the severity of lower limb ischemia. Baseline instrumental findings in both groups indicated the presence of moderate to severe ischemia, as confirmed by reduced ABI values, impaired main and collateral blood flow on Doppler ultrasound, and low periwound TcpO₂ levels.

Measurements were performed at baseline and after completion of a 21-day course of comprehensive therapy. During this period, patients in the main group additionally under-

went laser vaporization under predefined operating parameters, taking into account wound location, lesion depth, and ischemia severity. After completion of treatment, patients in the main group demonstrated pronounced improvement in the clinical course of wound healing. Accelerated reparative processes were observed in 80 % of cases and were manifested by a reduction in wound area and depth, decreased exudation, active formation of mature granulation tissue, and development of marginal epithelialization. In several cases, formation of a well-structured wound bed suitable for spontaneous epithelialization was observed.

Objective confirmation of tissue recovery in the main group was provided by a significant increase in transcutaneous oximetry values. Before treatment, the mean periwound TcpO₂ was 30.8 ± 3.0 mmHg, corresponding to moderate impairment of tissue perfusion. After completion of therapy including laser vaporization, this value increased to 37.2 ± 3.0 mmHg, indicating substantial improvement in local blood flow and tissue oxygenation.

In the comparison group, which received standard comprehensive therapy without laser vaporization, improvement in transcutaneous oximetry parameters was considerably less pronounced. At baseline, the mean periwound TcpO₂ was 31.2 ± 2.0 mmHg and increased only to 32.7 ± 1.0 mmHg after treatment, reflecting minimal enhancement of local tissue oxygenation and persistence of ischemic changes.

Comparative analysis demonstrated that patients in the main group exhibited significantly better local perfusion, more intensive granulation tissue growth, and shorter wound closure times. These improvements, in turn, contributed to reduced duration of hospitalization in surgical wards compared with the comparison group.

The increase in TcpO₂ levels in the main group was accompanied by a reduction in the ischemic zone surrounding the wound, improvement in tissue trophism, restoration of microcirculatory networks, and attenuation of chronic inflammatory manifestations. These changes created favorable conditions for the formation of a stable wound microenvironment and spontaneous defect closure.

Correlation analysis revealed a direct relationship between baseline ischemia severity and treatment efficacy. Patients with moderate ischemia demonstrated more pronounced and rapid therapeutic responses, whereas those with severe ischemia showed slower positive dynamics and required longer follow-up.

The obtained results indicate that combining standard therapy with laser vaporization provides more effective restoration of tissue perfusion, accelerates granulation tissue formation, and promotes faster healing of diabetic foot ulcers and wounds compared with standard treatment alone.

Thus, diode laser-assisted vaporization as an adjunctive method of local debridement represents a justified and pathogenetically grounded component of comprehensive management of diabetic foot syndrome, particularly in ischemic forms of the disease.

Discussion

The obtained results demonstrate a high clinical effectiveness of laser vaporization as an adjunctive method of local debridement in the comprehensive management of ischemic

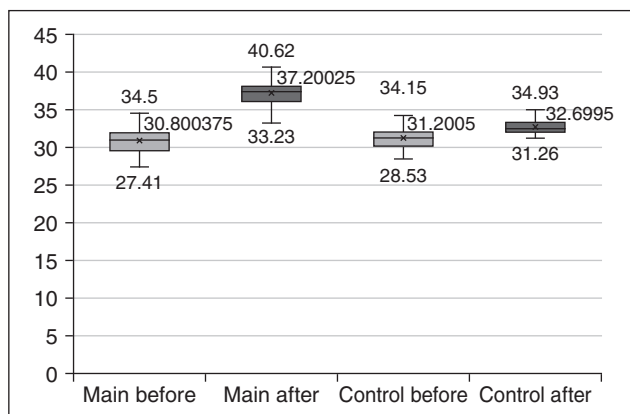


Figure 1. Changes in periwound TcpO₂ (mmHg) before and after treatment in the study groups

diabetic foot syndrome. The combination of standard therapy with the use of a diode laser resulted in a significant improvement in tissue perfusion parameters, activation of reparative processes, and accelerated healing of wound defects.

An important aspect of the study was the use of transcutaneous oximetry as an objective method for assessing local tissue oxygenation. The analysis of $TcpO_2$ dynamics revealed a substantially greater increase in tissue oxygenation in the main group. The mean $TcpO_2$ level increased from 30.8 ± 3.0 mmHg to 37.2 ± 3.0 mmHg after the treatment course, indicating improved microcirculation and restoration of perfusion properties in the affected tissues.

Particularly noteworthy is the analysis of the increase in transcutaneous oxygen tension ($\Delta TcpO_2$). The mean $\Delta TcpO_2$ following laser vaporization reached 6.4 mmHg, reflecting a clinically meaningful enhancement of local perfusion. In contrast, the control group demonstrated only a minimal increase of 1.5 mmHg. The between-group difference was statistically significant ($p < 0.001$). Such a pronounced increase in tissue oxygenation in the main group may be considered an objective marker of the effectiveness of the proposed therapeutic approach.

Unlike the main group, patients who received standard therapy alone exhibited only limited improvement in transcutaneous oxygenation parameters. The minimal increase in $TcpO_2$ suggests restricted potential of conventional treatment methods to restore microcirculation under ischemic conditions. This finding supports the need for implementing additional local therapeutic modalities in the management of diabetic foot wounds.

The improvement in tissue oxygenation observed in the main group was accompanied by more intensive granulation tissue formation, reduced exudation, and active marginal epithelialization. These findings indicate a positive effect of laser vaporization on the formation of a stable and viable wound bed, which is essential for effective healing. The present results are consistent with current evidence suggesting that laser-based interventions may enhance local blood flow, reduce microbial load, and stimulate cellular proliferation.

A noteworthy observation was the correlation between the severity of ischemia and treatment effectiveness. Patients with moderate ischemia demonstrated a more pronounced and faster therapeutic response, whereas in cases of severe ischemia, positive dynamics developed more gradually. This emphasizes the importance of an individualized treatment strategy based on the assessment of regional blood flow.

The probable mechanism underlying the beneficial effects of laser vaporization involves selective removal of necrotic tissue with minimal trauma to viable structures, local coagulation of small vessels, reduction of exudation, and partial antibacterial action. Controlled thermal exposure may also stimulate angiogenesis and improve metabolic processes within tissues, which is particularly important in the context of chronic ischemia.

The observed reduction in wound closure time and shorter hospital stays in the main group have important clinical and socioeconomic implications. Decreased hospitalization duration lowers the risk of nosocomial complications, optimizes healthcare resource utilization, and contributes to improved patient quality of life.

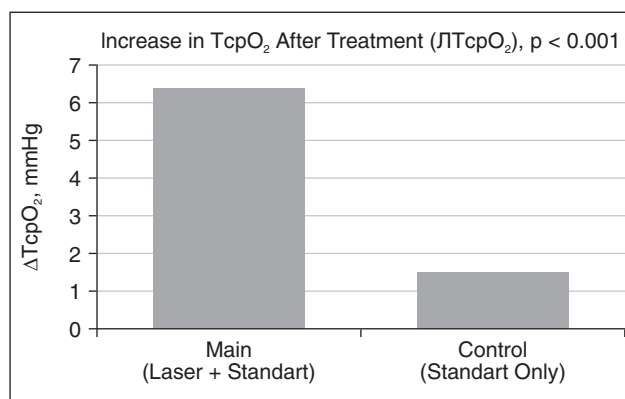


Figure 2. Comparison of changes in transcutaneous oxygen tension ($\Delta TcpO_2$) between the study groups

Nevertheless, several limitations should be acknowledged, including the relatively small sample size, the absence of randomization, and the limited follow-up period. Further multicenter randomized controlled trials with long-term outcome assessment are required to more precisely define the role of laser vaporization within treatment algorithms for diabetic foot syndrome.

Conclusions

The use of diode laser-assisted vaporization as an adjunctive method of local debridement represents an effective and safe component of comprehensive management of ischemic diabetic foot syndrome. The combination of standard therapy with laser vaporization resulted in a significant improvement in tissue perfusion and oxygenation, as evidenced by a statistically significant increase in $TcpO_2$ values (from 30.8 ± 3.0 to 37.2 ± 3.0 mmHg). The mean increase in transcutaneous oxygen tension ($\Delta TcpO_2$) in the main group reached 6.4 mmHg, which was significantly higher than that observed in the control group (1.5 mmHg; $p < 0.001$), indicating a marked improvement in local microcirculation.

Enhanced tissue oxygenation was accompanied by more intensive granulation tissue formation, reduced exudation, accelerated epithelialization, and shorter wound closure time. In patients receiving standard therapy alone, improvement in $TcpO_2$ parameters was minimal, confirming the limited effectiveness of conventional treatment under ischemic conditions without additional local interventions. The therapeutic efficacy of laser vaporization was found to depend on the severity of ischemia, with the most pronounced benefits observed in patients with moderate circulatory impairment.

The probable mechanisms underlying the beneficial effects of laser vaporization include selective removal of necrotic tissue, reduction of bacterial burden, stimulation of angiogenesis, and optimization of metabolic processes within affected tissues. Furthermore, the application of laser vaporization contributed to shorter hospitalization periods, reduced complication rates, and improved patient quality of life, highlighting its important clinical and socioeconomic value.

Despite the favorable outcomes, further multicenter randomized studies with long-term follow-up are required to clarify the role of laser vaporization within contemporary treatment algorithms for diabetic foot syndrome. Overall, the results of this study confirm the clinical relevance and patho-

genetic rationale for using diode laser-assisted vaporization as an adjunctive method of local debridement in patients with ischemic diabetic foot ulcers and wounds.

Future research perspectives. Further studies on the application of laser vaporization in diabetic foot syndrome should focus on multicenter randomized trials involving larger patient cohorts and longer follow-up periods. This will improve the level of evidence and help to clarify the role of diode lasers in contemporary treatment algorithms. Optimization of laser irradiation parameters according to wound depth, ischemia severity, and individual patient characteristics represents a promising research direction. In addition, further investigation of the effects of laser vaporization on angiogenesis and tissue regeneration processes is warranted. Assessment of long-term treatment outcomes, including recurrence rates, amputation frequency, and quality-of-life indicators, remains essential. Moreover, studies evaluating combined therapeutic approaches and conducting pharmacoeconomic analyses may support broader clinical implementation of this method.

Ethical norms and informed consent. This study was conducted in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Prior to study initiation, all participants received comprehensive information regarding the study objectives, methods, potential risks, and expected benefits. Participation was voluntary and based on informed consent; all respondents signed a written informed consent form before data collection. Participants had the right to withdraw from the study at any time without providing any explanation. In cases involving minors or individuals with limited legal capacity, informed consent was obtained from their legally authorized representatives. In accordance with confidentiality requirements, all data were collected anonymously and processed in compliance with applicable data protection legislation, including the General Data Protection Regulation, to ensure the protection of personal information. All data were used exclusively for the purposes of this study and were analyzed in an aggregated form.

AI use statement. Artificial intelligence tools were not used for text generation, data analysis, or image creation in this study. All content was prepared by the authors, who take full responsibility for its accuracy, originality, and compliance with ethical standards.

References

1. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers: a review. *JAMA*. 2023;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578.
2. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: from the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7(7):153-164. doi: 10.4239/wjd.v7.i7.153.
3. Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, Misakyan Y, Gargaloyan A, et al. Diabetic foot ulcers: pathophysiology, immune dysregulation, and emerging therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2025;13(5):1076. doi: 10.3390/biomedicines13051076.
4. Luo Y, Liu C, Li C, Jin M, Pi L, Jin Z. The incidence of lower extremity amputation and its associated risk factors in patients with diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2024;21(7):e14931. doi: 10.1111/iwj.14931.
5. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2023;46(1):209-221. doi: 10.2337/dci22-0043.
6. Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3207-3210. doi: 10.1093/ndt/gfl427.
7. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, et al., IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic foot problems: prevention and management. London: NICE; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553608/>.
9. Liu H, Ya-Qing X, Cai-Feng Y, Jia-Li H, Xian-Yu T. Diabetic foot wound ulcer management by laser therapy: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2023;20(10):4208-4216. doi: 10.1111/iwj.14320.
10. Beckmann KH, Meyer-Hamme G, Schröder S. Low level laser therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a critical survey. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:626127. doi: 10.1155/2014/626127.
11. Huang J, Chen J, Xiong S, Huang J, Liu Z. The effect of low-level laser therapy on diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Wound J*. 2021;18(6):763-776. doi: 10.1111/iwj.13577.
12. Santos CMD, Rocha RBD, Hazime FA, Cardoso VS. A systematic review and meta-analysis of the effects of low-level laser therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(3):198-207. doi: 10.1177/1534734620914439.
13. Feitosa MC, Carvalho AF, Feitosa VC, Coelho IM, Oliveira RA, Arisawa EÂ. Effects of the low-level laser therapy (LLLT) in the process of healing diabetic foot ulcers. *Acta Cir Bras*. 2015;30(12):852-857. doi: 10.1590/S0102-865020150120000010.

Received 17.12.2025

Revised 26.02.2026

Accepted 03.03.2026 ■

Information about authors

Oleksandr B. Kolotylo, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kob79@i.ua; phone: +380 (95) 544-64-75; <https://orcid.org/0000-0003-4680-0823>

Anton V. Ivanitskiy, PhD-student, Department of Surgery 2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: ivanitskiy.anton@bsmu.edu.ua; phone: +380 (95) 459-33-88; <https://orcid.org/0009-0009-0560-9871>

Olena Yu. Nechytailo, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: olena.nechytailo@bsmu.edu.ua; phone: +380 (95) 388-16-26; <https://orcid.org/0000-0003-3932-4902>

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 received no external funding.

Approval for publication. All authors involved in this study have approved the submission and publication of this manuscript.

Колотило О.Б., Іваніцький А.В., Нечитайло О.Ю.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Лазерна вапоризація як метод дебридменту виразок діабетичної стопи: клінічна ефективність за даними транскутанної оксиметрії

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет є однією з провідних глобальних проблем охорони здоров'я, а виразки діабетичної стопи (ВДС) належать до його найтяжчих хронічних ускладнень. ВДС характеризуються порушенням процесів репарації, ішемією, нейропатією та високим ризиком інфекційних ускладнень, що часто призводить до тривалих незагойних ран і ампутацій нижніх кінцівок. Ефективне лікування потребує комплексного підходу, зокрема своєчасного дебридменту рани, однак традиційні методи не завжди є достатньо селективними та можуть спричиняти додаткову травмизацію тканин. Останніми роками в лікуванні хронічних ран активно впроваджуються лазерні технології. Водночас діодні лазери залишаються недостатньо дослідженими при ішемічних формах ВДС. **Мета:** оцінити ефективність і безпеку лазерної вапоризації з використанням діодного лазера як ад'ювантного методу локального дебридменту при ішемічних виразках діабетичної стопи та визначити її вплив на тканинну перфузію і процеси загоєння. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 120 осіб з ішемічними виразками стопи. Основна група ($n = 80$) отримувала стандартну терапію в поєднанні з вапоризацією діодним лазером із довжиною хвилі 1470 нм, група порівняння ($n = 40$) — лише стандартне лікування. Усім пацієнтам проводили доплерографію судин, визначення кісточно-плечового індексу та вимірювання транскутанної

напруги кисню ($TcPO_2$) до лікування та після 21-денного курсу терапії. Статистичну обробку виконували за допомогою стандартного програмного забезпечення; рівень статистичної значущості встановлювали при $p < 0,05$. **Результати.** До початку лікування в пацієнтів обох груп виявлено виразкові дефекти на фоні помірної або тяжкої ішемії. Після терапії в основній групі у 80 % випадків відзначено прискорення репаративних процесів, активне формування грануляцій та епітелізацію. Середній рівень $TcPO_2$ зріс із $30,8 \pm 3,0$ мм рт.ст. до $37,2 \pm 3,0$ мм рт.ст., тоді як у групі порівняння — лише з $31,2 \pm 2,0$ мм рт.ст. до $32,7 \pm 1,0$ мм рт.ст. Середній приріст $\Delta TcPO_2$ становив 6,4 проти 1,5 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,001$). Поліпшення оксигенації супроводжувалося відновленням мікроциркуляції, скороченням термінів загоєння та зменшенням тривалості госпіталізації. **Висновки.** Лазерна вапоризація з використанням діодного лазера є ефективним і безпечним ад'ювантним методом локального дебридменту при ішемічних ВДС. Її поєднання зі стандартною терапією сприяє вірогідному поліпшенню тканинної перфузії, прискоренню загоєння й оптимізації клінічних результатів.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи; ішемія; транскутанна оксиметрія; мікроциркуляція; хронічна артеріальна недостатність; виразка діабетичної стопи; лазерна вапоризація

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1707>

Hala Mahdi Hamad, Fiham Jassim Al-Obaidi, Hind Younis Khalaf
Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Anbar, Iraq

Biochemical and metabolic alterations in liver function associated with thyroid dysfunction: a comparative clinical study

Abstract. Background. *Thyroid hormones are essential regulators of systemic metabolic homeostasis, particularly lipid metabolism and hepatic function. Thyroid dysfunction, including hyperthyroidism and hypothyroidism, is commonly associated with biochemical and metabolic disturbances that may increase the risk of liver dysfunction and dyslipidemia. Despite the clinical relevance of these alterations, their patterns and extent remain insufficiently characterized, especially in populations with a high prevalence of thyroid disorders. The purpose was to evaluate biochemical and metabolic alterations in liver function and lipid profile associated with thyroid dysfunction and to compare these changes among hyperthyroid, hypothyroid, and healthy individuals. Materials and methods.* A case-control study was conducted on 120 participants divided into two groups: hyperthyroid patients (n = 60), hypothyroid patients (n = 60); also, there was a group of apparently healthy controls (n = 30). Thyroid function was assessed by measuring serum levels of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, and thyroxine. Liver function was evaluated using alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and gamma-glutamyl transferase (GGT). Lipid profile parameters, including total cholesterol, triglycerides, low- and high-density lipoprotein, were also analyzed. Statistical analysis was performed with a significance threshold of $P \leq 0.05$. **Results.** *Distinct thyroid hormone profiles were observed among the study groups. Hyperthyroid patients showed significantly elevated ALP, ALT, and GGT levels compared to hypothyroid and control groups ($P \leq 0.05$), indicating increased hepatic involvement. AST levels were higher in hyperthyroidism but without statistical significance. In contrast, hypothyroid patients exhibited significantly increased total cholesterol and triglyceride levels, reflecting impaired lipid metabolism. Conclusions.* Thyroid dysfunction is associated with significant biochemical and metabolic alterations affecting liver enzymes and lipid homeostasis. Routine monitoring of hepatic and lipid parameters in patients with thyroid disorders is recommended to reduce the risk of metabolic and hepatic complications. **Keywords:** thyroid dysfunction; hyperthyroidism; hypothyroidism; liver enzymes; lipid profile

Introduction

The liver and thyroid have a close relationship. The liver plays a crucial role in the transport, metabolism, storage, and excretion of thyroid hormones, and it is also an important site for hormone activity. Liver disease can impact thyroid function and alter thyroid function tests across the entire hypothalamic-pituitary-peripheral axis [1].

Given that thyroid disorders are more common than expected in certain liver diseases, it is important to be aware of the limitations of thyroid function tests in these cases [2]. Additionally, drugs used to manage hyperthyroidism can cause liver damage due to hypersensitivity, though they have also been used to treat alcoholic hepatitis. These connections highlight the need for further research in both basic and clinical settings [3]. The liver plays a very important role in thyroid hormone metabolism, as it is the primary organ responsible

for the peripheral conversion of tetraiodothyronine (T4) to triiodothyronine (T3) through the action of type 1 deiodinase [4]. Type I deiodinase is the primary enzyme in the liver, responsible for about a large percentage of the extrathyroidal production of T3. It catalyzes both 5'- and 5-deiodination of T4 to T3. Additionally, the liver plays a key role in the conjugation and excretion of thyroid hormones, as well as in the synthesis of thyroid-binding globulin [4]. T4 and T3 regulate the basal metabolic rate of all cells, including hepatocytes, thus influencing hepatic function. The liver metabolizes thyroid hormones and helps regulate their systemic endocrine effects, so thyroid disorders can impact liver function, while liver disease can alter thyroid hormone metabolism [5].

Additionally, various systemic diseases can affect both the thyroid and liver simultaneously, there are clinical and laboratory associations between thyroid and liver diseases.

Patients with chronic liver disease may have thyroiditis, hyperthyroidism, or hypothyroidism [6]. Patients with subacute thyroiditis or hyperthyroidism may have abnormalities in liver function tests, which return to normal as the thyroid condition improves [7]. The liver and thyroid hormones work together at various levels to maintain homeostasis, the liver needs sufficient thyroid hormones to perform its metabolic functions effectively, and any deficiency or excess of these hormones can result in liver dysfunction [1]. Thyroid hormones influence the activity of almost every cell in the body. Their normal function leads to an increase in basal metabolic rate, supports neural maturation, and regulates the growth of long bones in conjunction with growth hormone.

Thyroid hormones enhance the body's sensitivity to catecholamines. They also play a role in regulating the metabolism of proteins, fats, carbohydrates, and vitamins. The production of thyroid hormones is influenced by various physiological and pathological factors [8].

The purpose was to evaluate the impact of thyroid disorders, including hyperthyroidism and hypothyroidism, on liver function and metabolic parameters.

Materials and methods

This study is a hospital-based retrospective, conducted from 1 December 2024 to 30 April 2025 at Al-Ramadi Teaching Hospital, Anbar, Iraq. Patient records were rediagnosed before analysis, and the research proposal reviewed by Hospital institutional review board. The study included 120 patients diagnosed with thyroid dysfunction of 25 to 59 years of age, and 30 healthy people as a control group of 25 to 55 years of age. The patients were divided into two groups, the first group consisted of 60 patients diagnosed with hyperthyroidism and the other group consisted of 60 people diagnosed with hypothyroidism. Each participant's informed consent in writing was acquired before their clinical records could be used in this research. A lifestyle questionnaire was used to gather personal information, and an 8-hour fasting day was scheduled in order to conduct the follow-up blood tests and assess the condition of the fatty liver.

A lifestyle questionnaire was used to gather all demographic information. Current body height, weight, waist circumference, and body mass index (BMI) were measured. Following a thyroid malfunction diagnosis, the patient's lifestyle was assessed using the questionnaire, including consumption of sweetened soft drinks (yes/no), exercise condition (yes/no). The personal and family histories of hypertension, diabetes, and hyperlipidemia were also reviewed.

Fasting for 8 hours was required for the blood test. Thyroid hormones (T3, T4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured to confirm whether patients have thyroid disease. Serum aspartate aminotransferase (AST), ala-

nine aminotransferase (ALT), triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), sugar and glycated hemoglobin (HbA1c).

Statistical analysis. The results were statistically analyzed to find significant differences at the probability level ($P \leq 0.05$) between the study groups. Minitab-16 was used to show the effect of some independent factors and to find the mean and standard deviation. The t-test was also used to find the differences and their type, in addition to using the ANOVA analysis to conduct some other statistical tests.

Results

Demographic characteristics and thyroid hormone profiles of the study groups

A total of 120 patients newly diagnosed with thyroid dysfunction, 60 people were diagnosed with hyperthyroidism and 60 were diagnosed with hypothyroidism, and 30 healthy people as control were included in this research. The mean age of study groups was 40 ± 12 years in hyperthyroidism, 45 ± 7 years in hypothyroidism and 42 ± 6 years in control group (Table 1). BMI was clearly affected, it increased insignificantly ($P \leq 0.05$) in hypothyroid group ($25.35 \pm 2.31 \text{ kg/m}^2$) in contrast to control group ($21.90 \pm 3.35 \text{ kg/m}^2$) while decreased in hyperthyroid group ($22.40 \pm 2.91 \text{ kg/m}^2$) (Table 1).

The TSH hormone concentration decreased in hyperthyroid patients (mean \pm SD) ($3.15 \pm 0.97 \text{ IU/l}$), while it increased in hypothyroid patients ($5.65 \pm 1.30 \text{ IU/l}$) at a significance level ($P \leq 0.05$) compared to the control group ($3.97 \pm 0.45 \text{ IU/l}$).

As for the T3 hormone, the concentration in the hyperthyroid group was $199.532 \pm 7.870 \text{ ng/dl}$, which showed a significant increase ($P \leq 0.05$), while the concentration in hypothyroid patients was $65.16 \pm 8.70 \text{ ng/dl}$, compared to the control group ($112.87 \pm 11.23 \text{ ng/dl}$). The T4 hormone concentration in hyperthyroid patients was $14.30 \pm 2.31 \text{ ng/dl}$, showing a significant increase ($P \leq 0.05$), while in the hypothyroid group, it was $3.20 \pm 1.44 \text{ ng/dl}$, compared to the control group ($8.21 \pm 2.34 \text{ ng/dl}$) (Table 1).

Comparison of liver function markers, lipid profile, and glycemic parameters among control, hypothyroid, and hyperthyroid participants

In this study, liver enzymes (ALP, ALT, AST and GGT) were found to be significantly higher ($P \leq 0.05$) in hyperthyroid group (119.6 ± 5.5 , 49.31 ± 3.60 , 39.9 ± 4.5 and $77.5 \pm 13.2 \text{ IU/l}$, respectively), than in hypothyroidism (57.88 ± 5.20 , 39.228 ± 3.870 , 22.76 ± 1.10 and $30.31 \pm 3.85 \text{ IU/l}$, respectively), while in control group, the mean average of these enzymes were 20.46 ± 4.76 , 16.04 ± 1.90 , 20.82 ± 4.65 and $28.08 \pm 2.39 \text{ IU/l}$ (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics and thyroid hormone values among study groups

Parameters	Hyperthyroidism	Hypothyroidism	Control
Age, years	40 ± 12	45 ± 7	42 ± 6
BMI, kg/m^2	22.40 ± 2.91	25.35 ± 2.31	21.90 ± 3.35
TSH, IU/l	1.15 ± 0.97	5.65 ± 1.30	3.97 ± 0.45
T3, ng/dl	230.532 ± 8.700	65.16 ± 7.87	101.87 ± 15.23
T4, ng/dl	14.30 ± 2.31	3.20 ± 1.44	8.21 ± 2.34

Table 2. Research parameters in study groups

Parameters	Hyperthyroidism	Hypothyroidism	Control
ALP, IU/L	119.6 ± 5.5	57.88 ± 5.20	20.46 ± 4.76
ALT, IU/L	49.31 ± 3.60	39.228 ± 3.870	16.04 ± 1.90
AST, IU/L	39.9 ± 4.5	22.76 ± 1.10	20.82 ± 4.65
GGT, IU/L	77.5 ± 13.2	30.31 ± 3.85	28.08 ± 2.39
Albumin, mg/dl	4.57 ± 2.86	4.34 ± 1.91	5.43 ± 1.20
Bilirubin, mg/dl	2.23 ± 0.38	1.24 ± 0.13	0.98 ± 0.12
LDL, mg/dl	2.99 ± 0.43	3.02 ± 0.58	2.17 ± 0.11
HDL, mg/dl	1.321 ± 0.310	1.52 ± 0.43	1.98 ± 0.23
Triglyceride, mg/dl	1.416 ± 0.610	1.97 ± 0.90	1.51 ± 1.20
Cholesterol, mg/dl	4.959 ± 1.167	5.58 ± 0.75	4.75 ± 1.20
Glucose, ng/dl	95 ± 5	85 ± 12	94 ± 10
HbA1c, %	5.32 ± 0.64	13.10 ± 1.26	6.40 ± 0.95

The average levels of lipid profile were not significantly changed ($P \leq 0.05$) among study groups. LDL mean average increased non-significantly in hyper- and hypothyroidism (2.99 ± 0.43 and 3.02 ± 0.58 mg/dl, respectively), in contrast to control group (2.17 ± 0.11). While the mean value of HDL decreased in thyroid dysfunction patients (1.321 ± 0.310 mg/dl) in hyperthyroidism (1.52 ± 0.43 mg/dl) in hypothyroidism, in contrast to control group (1.98 ± 0.23 mg/dl). Triglyceride level mean average decreased insignificantly ($P \leq 0.05$) in hyperthyroidism (1.416 ± 0.610 mg/dl) but increased non-significantly ($P \leq 0.05$) in hypothyroidism (1.97 ± 0.90 mg/dl) in contrast to control group (1.51 ± 1.20 mg/dl). The same applies to cholesterol, it has been decreased insignificantly in hyperthyroidism (4.959 ± 1.167 mg/dl) and increased in hypothyroidism non-significantly ($P \leq 0.05$) (5.58 ± 0.75 mg/dl) in contrast to control group (4.75 ± 1.20 mg/dl) (Table 2). HbA1c in thyroid dysfunction patients found to be significantly changed ($P \leq 0.05$), it has been decreased in hyperthyroidism (5.32 ± 0.64 %) while increased in hypothyroidism (13.10 ± 1.26 %), than the control group (6.40 ± 0.95 %). Levels of serum glucose haven't changed significantly between groups: 95 ± 5 ng/dl in hyperthyroidism, 85 ± 12 ng/dl in hypothyroidism and 94 ± 10 ng/dl in control group (Table 2).

Discussion

There is a close relationship between the liver and the thyroid gland dysfunction in either can affect the other. Hypothyroidism can lead to liver problems such as fat accumulation and non-alcoholic fatty liver disease, conversely, liver disease can cause hypothyroidism [9]. So, any changes occurred in the normal range of T3 or T4 that may influence prompt action is taken, certain health effects can be prevented.

In our study, we noted that liver enzymes and lipids are clearly affected in patients with thyroid diseases. Both groups liver enzymes, lipids also HbA1c and sugar were extremely affected. We investigated the reasons of these differences and found higher rate of liver enzymes in hyperthyroidism group. We also looked at body weight, personal lifestyle, and prospective medication interventions while examining the potential causes of fatty liver.

In hyperthyroidism, previous studies have found a significant increased levels of liver enzymes, in which elevated thyroid hormones levels (T3 and T4) cause rapid metabolism,

which can impact liver enzymes such as ALT, AST, ALP and bilirubin, causing increased liver activity and potential liver damage over time.

Conversely, hypothyroidism can cause a drop in thyroid hormone levels, resulting in reduced liver enzyme activity and slower metabolism. Liver function tests may produce unexpected results, such as high cholesterol and bilirubin levels and decreased liver enzyme activity like AST and ALT.

The serum levels of liver enzymes abnormalities noticed in hypothyroidism may be related to impaired lipid metabolism, fatty liver, or hypothyroidism myopathy [10].

In the liver, the thyroid hormone T4 is converted into the free, active hormone T3 to perform its functions, therefore, if the liver is affected for any reason, it impacts the thyroid's function, causing a slight decrease similar to other chronic diseases. This may be beneficial in reducing the metabolic rate and the consumption of exhausted cells in patients with cirrhosis of the liver, regardless of the causes; this is a natural adaptation of the body. In severe acute liver failure, there is a disruption in the proteins associated with the hormone, but the levels remain almost normal [6].

In the context of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), research suggests a correlation between liver health, thyroid function, and body mass index. The development and progression of non-alcoholic fatty liver disease can be influenced by thyroid dysfunction, which includes both hypo- and hyperthyroidism and obesity, which is frequently identified by a high BMI [11]. The study participant lack of activity causes their body fat percentage to rise. Therefore, in our study, fatty liver was more likely to be caused by body weight or lifestyle. As is well known, maintaining a healthy weight and engaging in regular exercise are the best ways to treat fatty liver; but in the groups of thyroid patients, this type of lifestyle modification did not appear to be effective.

Thyroid issues also had a significant impact, according to the multivariable thyroid disorders proportional hazard regression model adjusted for the aforementioned factors. Our study revealed that not only did "newly developed" fatty liver rises, but also "improved" fatty liver was prevented, and it additionally raised risk of "worsened" fatty liver. TSH and T3 levels were positively correlated with the risk of hepatic steatosis as determined by fat liver index score in a study of patients with morbid obesity, additionally, they demonstrated that greater levels of total bilirubin were associated with lower

levels of FT3 and higher levels of FT4 [12]. Liu et al demonstrated that the risk of NAFLD in thyroid adults was positively connected with both FT3 and TSH levels, which is consistent with our findings [13]. Additionally, E.H. van der Bergh et al. demonstrated that NAFLD patients had lower FT4 and greater FT3; no variations were noted with regard to TSH [14].

In patients with autoimmune hepatitis or autoimmune cholangitis, there is an association with autoimmune thyroid disease [15]. The effects of liver medications, especially interferon, may lead to temporary or permanent dysfunction, or to hyperthyroidism and hypothyroidism [5]. Severe, untreated hypothyroidism may affect the liver either directly or through heart muscle weakness. Severe hyperthyroidism leads to elevated liver function tests in a percentage of patients due to an increased metabolic rate and reduced oxygen supply to liver cells [16]. In rare cases, the effect can be very severe. Medications that treat hyperthyroidism, particularly propylthiouracil, can sometimes affect liver function, this effect is dose-related and usually diminishes after discontinuation of treatment. Other conditions that can affect both the liver diseases and thyroid gland, most notably cordarone, tumors, iron overload and various endocrine disorders [17].

The thyroid gland and liver have a complicated relationship in both health and illness. Thyroid hormones activation, transport, and metabolism are all physiologically dependent on the liver. On the other hand, hepatocytes activity and hepatic metabolism are impacted by thyroid hormones [9].

In our study, we found that thyroid dysfunctions non-significantly affect lipid profile in all study groups, and constant with previous research. Hepatic steatosis, impaired lipid metabolism, or hypothyroidism-induced myopathy could all be linked to the abnormalities in serum liver enzymes seen in hypothyroidism [18]. Ascites and hyperammonemia are two biochemical and clinical signs of severe hypothyroidism that can resemble those of liver failure. Due to oxidative stress, cholestasis, or increased osteoblastic activity, liver function tests are often abnormal in hyperthyroidism as well [19].

Numerous metabolism systems in the body are known to be impacted by thyroid problems, and the impact on the liver function is particularly noteworthy. The hormones T3, T4 and TSH, which are produced by the thyroid gland, are essential for controlling metabolism, including liver function [14]. Significant alterations in liver enzyme levels, bilirubin concentration and general liver function can be caused by at thyroid hormones imbalance. Both hyperthyroidism and hypothyroidism can affect liver function tests, in which thyroid hormones affect liver enzyme activity, protein synthesis and detoxification processes.

NAFLD is acknowledged as the most frequent cause of abnormal liver function test in the general population [20]. We were unable to ascertain what proportion of abnormal liver enzymes might have been found in NAFLD. In routine follow-up investigations for thyroid disorders, abdominal ultrasonography is necessary to detect early liver metastasis; therefore, we wanted to establish a reference about the rate of abnormal liver function under the relevant abdominal ultrasonography identified fatty liver. In our investigation, we found that the severity of fatty liver was correlated with an increase in the resulting prevalence of abnormal liver enzymes. For instance, patients may have a chance of having abnormal liver function

tests if they have a significant fatty liver syndrome clinically, this means that once a patient develops fatty liver, doctors may be aware of the likelihood of abnormal liver enzymes.

Numerous studies have examined the effect of thyroid issues on fatty liver, but few have examined the effect on the underlying fatty liver condition and have not taken individual medical circumstances into account. Three distinct factors were utilized to evaluate the impact of thyroid problems in our investigation, which included patients with varied degrees of fatty liver. To further understand the impact of the condition, we additionally corrected for individual lifestyle choices and body weight. Clinical doctors might use the favorable correlations between fatty liver and abnormal liver abnormalities as apppoint of comparison.

Based on the aforementioned, we can say that thyroid dysfunction raises the chance of developing NAFLD by either causing a fatty liver to develop more or by exacerbating an existing fatty liver condition or even delaying its recovery. The intensity of fatty higher frequencies of aberrant liver function tests is linked to the liver. Regular abdominal ultrasonography examinations are essential during the follow-up period, not only to identify fatty liver changes but also to detect liver nodules. After the fatty liver disease has worsened, it is crucial to perform additional testing on liver function and other metabolic problems.

Finally, the thyroid and liver interact in a complicated way. On the other hand, abnormalities in liver function tests can result from thyroid disease, including hypothyroidism and hyperthyroidism, which can resort by returning thyroid function to normal. Similarly, liver dysfunction is a rare side effect of treating thyroid dysfunction, especially with anti-thyroid medication for hyperthyroidism. However, changes in thyroid function brought on by liver problems may or may not require treatment. Therefore, for a proper and accurate assessment of these patients, extensive collaboration between gastro enterologist and endocrinologist is advised.

Conclusions

There is a close relationship between thyroid diseases and abnormal liver function. Whereas changes in thyroid hormone levels directly affect liver enzymes, lipid profile, proteins, and blood glucose levels in patients. This, in turn, negatively impacts metabolism.

References

1. Marino L, Kim A, Ni B, Celi FS. Thyroid hormone action and liver disease: a complex interplay. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2025;81(2):651-669. doi: 10.1097/HEP.0000000000000551.
2. Punekar P, Sharma AK, Jain A. A study of thyroid dysfunction in cirrhosis of liver and correlation with severity of liver disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(5):645-650. doi: 10.4103/ijem.IJEM_25_18.
3. Raj A, Pillai G, Divakar A, Shivam V, Nair A. Association of thyroid function and severity of illness in liver cirrhosis as measured by Child-Pugh score. *Cureus*. 2023;15(3):e36618. doi: 10.7759/cureus.36618.
4. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormones and thyromimetics: a new approach to nonalcoholic steatohepatitis? *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2020;72(2):770-771. doi: 10.1002/hep.31204.

5. Yorke E. Co-morbid hypothyroidism and liver dysfunction: a review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2024;17:11795514241231533. doi: 10.1177/11795514241231533.
6. Soares De Oliveira L, Ritter MJ. Thyroid hormone and the liver. *Hepatol Commun*. 2024;9(1):e0596. doi: 10.1097/H9C9.0000000000000596.
7. Levy SB, Bribiescas RG. Hierarchies in the energy budget: thyroid hormones and the evolution of human life history patterns. *Evol Anthropol*. 2023;32(5):275-292. doi: 10.1002/evan.22000.
8. Sabatino L, Vassalle C. Thyroid hormones and metabolism regulation: which role on brown adipose tissue and browning process? *Biomolecules*. 2025;15(3):361. doi: 10.3390/biom15030361.
9. Janota B, Szczepańska E, Adamek B, Janczewska E. Hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a coincidence or a causal relationship? *World J Hepatol*. 2023;15(5):641-648. doi: 10.4254/wjh.v15.i5.641.
10. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):885-899. doi: 10.1007/s40618-020-01208-6.
11. Di Sessa A, Cembalo Sambiasi Sanseverino N, De Simone RF, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical hypothyroidism in children with obesity. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(9):1835-1842. doi: 10.1007/s40618-023-02041-3.
12. Borges-Canha M, Neves JS, Mendonça F, et al. Thyroid function and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in morbid obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572128. doi: 10.3389/fendo.2020.572128.
13. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid function and risk of non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):779-788. doi: 10.5604/01.3001.0012.3136.
14. Van den Berg EH, van Tienhoven-Wind LJA, Amini M, et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism*. 2017;67:62-71. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.002.
15. Nie Q, Jiang Y, Liang Q, et al. Exploring causal links between autoimmune liver diseases, chronic hepatitis C, and thyroid disorders: evidence from NHANES and GWAS studies. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(35):e44112. doi: 10.1097/MD.00000000000044112.
16. Khan R, Sikanderkhal S, Gui J, et al. Thyroid and cardiovascular disease: a focused review on the impact of hyperthyroidism in heart failure. *Cardiol Res*. 2020;11(2):68-75. doi: 10.14740/cr1034.
17. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(3):619-629. doi: 10.1111/bcp.12336.
18. Hegde SV, Bhattam ASK, Sequeira A, et al. Effect of hypothyroidism on lipid profile and liver enzymes: implications in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Ter*. 2025;176(5):609-615. doi: 10.7417/CT.2025.5272.
19. Bassi R, Rayamajhi S, Essilfie-Quaye K, Randhawa J, Padam S. Uncontrolled primary hypothyroidism precipitating non-cirrhotic hyperammonemia: a unique interplay between the liver and thyroid. *Cureus*. 2024;16(4):e57861. doi: 10.7759/cureus.57861.
20. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.

Received 29.12.2025

Revised 30.03.2026

Accepted 02.04.2026 ■

Information about authors

Hala Mahdi Hamad, Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Anbar, Iraq; e-mail: hala.mahdi@uoanbar.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0003-4661-1985>
Fiham Jassim Al-Obaidi, Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Anbar, Iraq; e-mail: sc.fahalobaidi@uoanbar.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-0147-4131>
Hind Younis Khalaf, Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Anbar, Iraq; e-mail: sc.hindyounis78@uoanbar.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0003-0337-4270>

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.

Hala Mahdi Hamad, Fiham Jassim Al-Obaidi, Hind Younis Khalaf
Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Anbar, Iraq

Біохімічні та метаболічні зміни функції печінки, пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози: порівняльне клінічне дослідження

Резюме. Актуальність. Гормони щитоподібної залози є важливими регуляторами системного метаболічного гомеостазу, зокрема ліпідного обміну та функції печінки. Дисфункція щитоподібної залози, включаючи гіпертиреоз і гіпотиреоз, зазвичай пов'язана з біохімічними й метаболічними порушеннями, які можуть збільшити ризик дисфункції печінки та дисліпідемії. Незважаючи на клінічну значущість цих змін, їх патогенез і ступінь вираженості залишаються недостатньо вивченими, особливо в популяціях із високою поширеністю захворювань щитоподібної залози. **Мета:** оцінити біохімічні й метаболічні зміни функції печінки та ліпідного профілю, пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози, і порівняти їх у пацієнтів із гіпертиреозом, гіпотиреозом та здорових людей. **Матеріали та методи.** Було проведено дослідження типу «випадок — контроль» за участю 120 осіб, розділених на дві групи: пацієнти з гіпертиреозом (n = 60), хворі з гіпотиреозом (n = 60). Контрольну групу становили 30 практично здорових людей. Функцію щитоподібної залози визначали шляхом вимірювання сироваткових концентрацій тиреотропного гормону, трийодтироніну й тироксину. Стан печінки оцінювали за показниками аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази

(АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ). Також аналізували параметри ліпідного профілю, включаючи загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни низької та високої щільності. Статистичний аналіз проводили з порогом значущості $P \leq 0,05$. **Результати.** У досліджуваних групах виявлено різні профілі гормонів щитоподібної залози. У пацієнтів із гіпертиреозом спостерігалися вірогідно підвищені рівні ЛФ, АЛТ і ГГТ порівняно з особами з гіпотиреозом та контрольною групою ($P \leq 0,05$), що свідчить про більше ураження печінки. Показники АСТ були вищими при гіпертиреозі, але без статистичної значущості. Навпаки, у пацієнтів із гіпотиреозом вірогідно зростали рівні загального холестерину й тригліцеридів, що відображає порушення ліпідного обміну. **Висновки.** Дисфункція щитоподібної залози супроводжується значними біохімічними й метаболічними змінами, які впливають на ферменти печінки та ліпідний гомеостаз. Для зниження ризику метаболічних і печінкових ускладнень у пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози рекомендується рутинний моніторинг печінкових та ліпідних параметрів. **Ключові слова:** дисфункція щитоподібної залози; гіпертиреоз; гіпотиреоз; ферменти печінки; ліпідний профіль

Кулик С.С.¹, Федорук О.С.¹, Кулик А.Р.², Паєнок О.С.²

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Комплексна оцінка больового синдрому у пацієнтів з ожирінням та хронічним простатитом на тлі синдрому хронічного тазового болю

Резюме. Актуальність. Хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ) характеризується гетерогенністю клінічних проявів та складністю патогенезу, зокрема участю периферичних і центральних механізмів болю. Нейропатичний компонент больового синдрому при цьому стані залишається недостатньо вивченим. **Мета:** оцінити особливості больового синдрому у пацієнтів із ожирінням, ХП/СХТБ з урахуванням нейропатичного компонента й визначити його зв'язок із клінічними показниками захворювання. **Матеріали та методи.** Обстежено пацієнтів із встановленим діагнозом ожиріння, ХП/СХТБ. Інтенсивність і структура болю оцінювалися за шкалами NIH-CPSI, ВАШ, DN4 та SF-MPQ. Проведено порівняльний та кореляційний аналіз показників залежно від наявності нейропатичного компонента та ступеня тяжкості симптомів. **Результати.** Підвищений індекс маси тіла асоціювався з більш вираженими симптомами ХП/СХТБ та вираженістю болю. Нейропатичний компонент болю виявлявся у значній частки пацієнтів незалежно від загальної вираженості симптомів за NIH-CPSI. У пацієнтів із DN4 ≥ 4 спостерігалася вища інтенсивність болю та переважання характерних сенсорних дескрипторів (тягнучий, пекучий, колючий біль, відчуття важкості). Встановлено тісну кореляцію між показниками DN4 та сенсорною складовою SF-MPQ. **Висновки.** Нейропатичний компонент відіграє значну роль у клінічній структурі больового синдрому при ХП/СХТБ та не завжди корелює із загальною тяжкістю симптомів. Комплексне застосування шкал DN4 і SF-MPQ дозволяє більш точно фенотипувати біль та може бути корисним для індивідуалізації терапевтичної тактики.

Ключові слова: ожиріння; хронічний простатит; синдром хронічного тазового болю; нейропатичний компонент болю; хронічний біль

Вступ

Хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ) є однією з проблем, із якою щодня стикаються клініцисти. За даними різних епідеміологічних досліджень, простатит є поширеним захворюванням, що уражає від 2 до 10 % чоловіків [1], більшості з яких діагностують саме ХП/СХТБ а не гострий чи хронічний бактерійний простатит [2].

Попри відсутність вірогідних епідеміологічних даних щодо поширеності ХП/СХТБ в Україні, можна припустити, що ця проблема є поширеним [3], неприємним станом серед чоловіків різного віку, що погіршує якість життя, пов'язану зі здоров'ям, і має значний економічний вплив [4, 5].

Біль є основним та найпоширенішим симптомом у пацієнтів із хронічним простатитом/синдромом хронічного тазового болю. Він спостерігається у переважній більшості пацієнтів [6], суттєво знижуючи якість їхнього життя та перешкоджаючи повсякденному функціонуванню [7]. Як продемонстрували наші попередні дослідження [8, 9], біль зазвичай має тривалий характер, локалізується в ділянці таза, промежини, мошонки, прямої кишки або поперекової зони, часто поєднується із сечовими та сексуальними розладами.

Запальні процеси, що відбуваються в простаті, стають причиною розвитку ноцицептивного болю, який виникає у відповідь на хімічні чи термічні подразники і сигналізує про пошкодження [10]. Запалення передмі-

хурової залози, що характеризується інфільтрацією лімфоцитів і макрофагів навколо залозистих елементів, є одним з ключових чинників у прогресуванні симптомів ХП/СХТБ [11]. У пацієнтів з ХП/СХТБ були виявлені підвищені концентрації низки прозапальних цитокінів у спермі та секреті передміхурової залози [11, 12]. До них належать фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін (ІЛ) 1β , ІЛ-6, ІЛ-8 та епітеліальний нейтрофілоактивуючий фактор-78 (ЕНФ-78). Незважаючи на відому роль прозапальних цитокінів у ноцицепції (сприйнятті болю) в інших системах організму, пряма кореляція між їх рівнями та інтенсивністю болю при ХП/СХТБ не завжди спостерігається [13]. Наприклад, дослідження показали, що рівні ІЛ- 1β , ІЛ-8 та ЕНФ-78 не завжди корелюють із симптомами [13]. Більше того, концентрації цитокінів можуть змінюватися разом із симптомами та знижуватися після антибіотикотерапії, незалежно від зміни симптомів чи запального статусу, що може бути пов'язано з прямим впливом антибіотиків на рівні цитокінів, незалежно від їх антибактеріальної дії [13]. Це викликає певні сумніви щодо прямої асоціації між рівнями прозапальних цитокінів та процесами, що викликають тазовий біль.

Зважаючи на тривалий перебіг ХП, імунна відповідь, що виникає внаслідок взаємодії цитокінів й інших нейромедіаторів болю з нервовою системою, може призводити до феномену сенситизації, який може відбуватися як у периферичних, так і в центральних відділах нервової системи [10]. В основі цього феномену лежить тривала активація ноцицептивних структур, що викликає зниження порогу збудливості та виникнення болю без відповідного подразника. Це часто веде до його хронізації, навіть за відсутності постійного провокуючого чинника. Описані вище явища відіграють значну роль у розвитку нейропатичного болю, що ще більше погіршує стан пацієнта. Сукупність процесів центральної сенситизації, розладів функціонування ноцицептивної та антиноцицептивної системи дослідники описують як «дисфункціональний біль», що може лежати в основі виникнення СХТБ [10, 14].

Хронічний біль при ХП/СХТБ розглядається як складний мультифакторний стан, у якому локальне запалення не може повністю пояснити ані виникнення, ані тяжкість симптомів. Показано [15], що гістологічне запалення простати не асоціюється з появою ХП/СХТБ у безсимптомних чоловіків, проте може модифікувати перебіг захворювання та сприяти прогресуванню симптомів у пацієнтів із вже сформованим синдромом, що ставить під сумнів виключно ноцицептивну модель болю. Натомість зростає увага до системних чинників, зокрема метаболічних та нейроендокринних механізмів, які можуть впливати на інтенсивність і якісні характеристики болювого синдрому. Дані клінічних досліджень у пацієнтів із різними формами хронічного болю свідчать, що підвищений індекс маси тіла та ожиріння асоціюються з більш вираженим болювим синдромом, а також із вищим рівнем психо-емоційного дистресу, незалежно від локалізації болю [16, 17]. Такі спостереження дозволяють розглядати ожиріння та пов'язані з ним нейроендокринні пору-

шення як потенційні модифікатори центральної сенситизації та нейропатичного компонента болю. У цьому контексті комплексна оцінка болювого синдрому із застосуванням валідованих інструментів, здатних виявляти нейропатичні та афективні характеристики болю, набуває особливого значення для кращого розуміння патогенезу ХП/СХТБ та обґрунтування персоналізованих підходів до лікування.

Мета: здійснити комплексну кількісну та якісну оцінку болювого синдрому у пацієнтів із хронічним простатитом/синдромом хронічного тазового болю, проаналізувати роль метаболічних чинників у модуляції його інтенсивності та сформувати дескрипторний профіль нейропатичного компонента болю.

Матеріали та методи

Дослідження мало одноцентровий, обсерваційний, поперечний дизайн. Для досягнення мети згідно з критеріями включення (тривалість захворювання не менше ніж 3 місяці, відповідність критеріям ХП/СХТБ [9], відсутність урогенітальної інфекції) було сформовано основну групу учасників дослідження. Критеріями виключення були рівень простат-специфічного антигену понад 4 нг/мл, наявність хронічного бактеріального простатиту, перенесені оперативні втручання на передміхуровій залозі, інші урологічні захворювання нижніх сечових шляхів (зокрема, сечочокам'яна хвороба, стриктура уретри), а також тяжкі супутні вроджені чи набуті захворювання та болюві синдроми іншого генезу.

Учасників основної групи було розділено на три підгрупи, залежно від сумарного бала за шкалою NIH-CPSI: з легкими (ЛС, ≤ 14 балів), помірними (ПС, 15–29 балів) та тяжкими (ТС, ≥ 30 балів) симптомами.

Основна група (ОГ) включала 128 чоловіків віком від 18 до 40 років, середній вік становив $29,6 \pm 6,8$ року. У підгрупу з легкими симптомами увійшло 16 чоловіків, середній вік яких становив $31,3 \pm 7,1$ року, з помірними симптомами — 76 пацієнтів, середній вік $28,8 \pm 6,4$, та у групу з тяжкими симптомами увійшло 36 пацієнтів, середній вік $30,8 \pm 7,3$ року.

Оцінку вираженості симптомів проводили за допомогою індексу симптомів хронічного простатиту Національного інституту охорони здоров'я (NIH Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) — стандартизованого й валідованого опитувальника, розробленого Національним інститутом охорони здоров'я США з метою об'єктивної кількісної характеристики клінічних проявів хронічного простатиту/синдрому хронічного тазового болю.

Кількісну оцінку болювого синдрому в пацієнтів проводили з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) та опитувальника Douleur Neuropathique 4 (DN4).

ВАШ є поширеним інструментом для суб'єктивної оцінки інтенсивності болю. Пацієнту пропонували вказати рівень болю на шкалі довжиною 10 см, де 0 означає відсутність болю, а 10 — найсильніший біль, який тільки можна уявити. Для диференціації нейропатичного компонента болю у пацієнтів застосовували

опитувальник DN4, адаптований українською мовою. Цей інструмент є клінічно валідованим способом оцінки нейропатичного болю [18], що включає 10 позицій, розподілених на три блоки. Кожна позитивна відповідь оцінюється в 1 бал. Підсумковий бал ≥ 4 вказує на високу ймовірність нейропатичного болю.

Якісну оцінку больового синдрому проводили з використанням короткої форми опитувальника Мак-Гілла (Short-Form McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ), який дозволяє всебічно дослідити суб'єктивні характеристики болю. Опитувальник складається з 15 дескрипторів, поділених на дві підшкали: сенсорну (11 пунктів, максимум 33 бали) та афективну (4 пункти, максимум 12 балів). Кожен дескриптор оцінюється пацієнтом за 4-бальною шкалою: 0 — відсутній, 1 — слабкий, 2 — помірний, 3 — сильний. Загальна сума балів за шкалою становить від 0 до 45. SF-MPQ забезпечує якісну оцінку болю, дозволяючи аналізувати як інтенсивність, так і емоційне забарвлення больових відчуттів.

Статистичну обробку даних проведено з використанням програми GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, США). Накопичення та первинне структурування даних здійснювалось у таблицях Microsoft Excel 2023. Кількісні показники перевіряли на нормальність розподілу за допомогою тесту Шапіро — Вілка. У разі нормального розподілу дані подавали як середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$), при відхиленні — як медіану та міжквартильний інтервал [$Me (Q1; Q3)$]. Для порівняння показників між кількома незалежними групами застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з *post hoc* тестом Тьюкі або тест Краскела — Волліса з множинними порівняннями за методом Данна — залежно від характеру розподілу. Для порівняння частотних характеристик (відсоткових показників) між незалежними групами використовували критерій χ^2 (Пірсона), що дозволяло оцінити статистичну значущість відмінностей у розподілі категоріальних змінних. Для аналізу зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта Пірсона (для нормально розподілених даних) або Спірмена (для ненормально розподілених).

Результати

Середній індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із різними формами перебігу ХП/СХТБ статистично вірогідно відрізнявся (ANOVA, $F(2,125) = 27,55$; $p < 0,0001$). Так, у групі з легкими симптомами ІМТ

становив $25,79 \pm 4,01$, помірними симптомами — $24,84 \pm 1,63$, а у групі з тяжкими симптомами — $28,09 \pm 2,05$ кг/м². Подальший аналіз продемонстрував, що ІМТ пацієнтів із ТС вірогідно перевищував відповідні показники у групах із ПС ($p < 0,0001$) та ЛС ($p = 0,0017$). Водночас різниця між групами ПС і ЛС була статистично незначущою ($p = 0,2455$). Оцінка кореляцій показала, що індекс маси тіла статистично значуще асоціювався з вираженістю симптомів ХП/СХТБ: вищі значення ІМТ корелювали з більшим сумарним балом за шкалою NIH-CPSI ($r = 0,72$; $p < 0,0001$), сильні позитивні зв'язки встановлено також із показниками болю (ВАШ, DN4, SF-MPQ; $r = 0,72-0,93$; $p < 0,0001$).

У загальній вибірці медіана показника за ВАШ становила 5,00 [3,0–7,0], що відповідає помірному рівню інтенсивності болю. Значення варіювали від 0 до 10 балів. Згідно з аналізом, 31,2 % пацієнтів повідомили про легкий біль (≤ 3 бали), 39,8 % — про помірний (4–6 балів), а 28,9 % — про сильний біль (≥ 7 балів). Такий розподіл підтверджує високу частоту клінічно значущого болю у пацієнтів із ХП/СХТБ навіть на етапі первинного обстеження. У підгрупі ЛС медіана за ВАШ становила 4,00 [3,00–6,75], що вказує на біль середньої інтенсивності. Серед цих пацієнтів 43,8 % мали легкий біль (≤ 3 бали), 31,2 % — помірний (4–6 балів), а 25,0 % — сильний (≥ 7 балів). У групі з помірними симптомами медіана за ВАШ також становила 4,00 [3,00–5,75], що вказує на переважання болю середньої інтенсивності. У цій когорті 39,5 % пацієнтів відзначили легкий біль, 48,7 % — помірний і лише 11,8 % — сильний. Найбільш виражені показники спостерігались у пацієнтів із тяжкими симптомами: медіана за ВАШ у цій підгрупі становила 8,00 [6,00–9,00], а 66,7 % пацієнтів повідомили про сильний біль. Частка пацієнтів з помірним болем у цій групі становила 25,0 %, тоді як легкий біль спостерігався лише у 8,3 % випадків. Результати наведено у табл. 1.

Оскільки розподіл даних не відповідав нормальному, для порівняння інтенсивності болю між підгрупами було застосовано критерій Краскела — Волліса. Отримано статистично значущу різницю: $H = 33,66$, $df = 2$, $p < 0,0001$. *Post hoc* аналіз за методом Данна показав, що рівень болю в групі ТС вірогідно вищий порівняно з групами ПС ($p < 0,0001$) та ЛС ($p = 0,0002$). Різниця між групами ЛС і ПС була невірогідною, отримані дані свідчать про тісний зв'язок між тяжкістю клінічних проявів та суб'єктивною оцінкою больового синдрому.

Таблиця 1. Структура оцінки болю згідно з ВАШ у групах

Група	Оцінка згідно з ВАШ			
	Me [Q1; Q3]	Легкий (≤ 3), n (%)	Помірний (4–6), n (%)	Сильний (≥ 7), n (%)
ОГ	5,0 [3,0; 7,00]	40 (31,2)	51 (39,8)	37 (28,9)
ЛС	4,0 [3,0; 6,75]	7 (43,8)	5 (31,2)	4 (25,0)
ПС	4,0 [3,0; 5,75]	30 (39,5)	37 (48,7)	9 (11,8)
ТС	8,0 [6,0; 9,00]	3 (8,3)	9 (25,0)	24 (66,7)

Результати проведеного кореляційного аналізу засвідчили, що інтенсивність болю за ВАШ має тісний прямий зв'язок із суб'єктивною оцінкою больового синдрому за шкалами NIH-CPSI, DN4 та SF-MPQ ($r = 0,67-0,77$; $p < 0,0001$).

У загальній вибірці пацієнтів з ХП/СХТБ медіана оцінки згідно з опитувальником DN4 становила 3,0 [1,0–4,0] бала. У підгрупі пацієнтів з легкими симптомами медіана була 2,5 [0,25–5,5] бала, з помірними симптомами — 2,0 [1,0–3,0] бала, тоді як у групі з тяжкими симптомами — 3,0 [3,0–5,0] бала. Оцінка нейропатичного компонента болю за шкалою DN4 виявила статистично значущі відмінності між групами пацієнтів, стратифікованими за ступенем тяжкості симптомів відповідно до NIH-CPSI ($p < 0,0001$, $N = 25,98$). *Post hoc* аналіз за критерієм Данна підтвердив вірогідні розбіжності між групами з помірними та тяжкими симптомами ($p < 0,0001$), тоді як між групами з легкими та тяжкими ($p = 0,13$), а також легкими та помірними симптомами ($p > 0,99$) статистично значущих відмінностей не виявлено. Питома частка пацієнтів із $DN4 \geq 4$ становила: 37,5 % ($n = 6$) у групі з легкими симптомами, 20,3 % ($n = 15$) у групі з помірними симптомами та 44,4 % ($n = 16$) — у групі з тяжкими симптомами. Отримані результати свідчать про гетерогенний розподіл нейропатичного компонента залежно від тяжкості симптомів у пацієнтів з ХП/СХТБ. Дані відображені на рис. 1.

Пацієнтів основної групи було стратифіковано на дві підгрупи відповідно до наявності нейропатичного компонента болю за критерієм DN4: підгрупа з $DN4 < 4$ ($n = 80$) та підгрупа з $DN4 \geq 4$ ($n = 48$). Оцінка інтенсивності болю за ВАШ продемонструвала вірогідно вищі показники у пацієнтів із наявним нейропатичним компонентом ($p < 0,0001$). Так, у підгрупі з $DN4 \geq 4$ медіана за ВАШ становила 7,0 (Q1–Q3: 6,0–8,25), тоді як у пацієнтів з $DN4 < 4$ — 4,0 [2,75–5,0]. Середнє значення за ВАШ у пацієнтів з нейропатичним болем становило 7,10 проти 3,75 у підгрупі без нейропатичного компонента.

Було проведено аналіз кореляцій між оцінкою нейропатичного болю за шкалою DN4 та іншими клінічними й психоемоційними індикаторами у пацієнтів основної групи. Результати дослідження виявили статистично значущу помірну позитивну кореляцію між DN4 та інтенсивністю болю за ВАШ ($r = 0,6618$; $p < 0,0001$), що свідчить про тенденцію до підвищення оцінки за DN4 зі збільшенням суб'єктивної інтенсивності болю. Найвищу кореляцію встановлено між DN4 та показниками за сенсорною підшкалою опитувальника SF-MPQ ($r = 0,85$; $p < 0,0001$), а також із загальним балом SF-MPQ ($r = 0,84$; $p < 0,0001$), що підтверджує тісну асоціацію між нейропатичним компонентом болю та його сенсорними характеристиками (печіння, оніміння, поколювання тощо).

У пацієнтів із ХП/СХТБ в ОГ середній загальний бал за шкалою SF-MPQ становив $13,56 \pm 5,59$; сенсорна складова — $11,44 \pm 5,29$; афективна — $2,23 \pm 0,64$. Стратифікація вибірки відповідно до вираженості симптомів за NIH-CPSI засвідчила виражені міжгрупові відмінності. Так, у групі з тяжкими симптомами загальний бал був найвищим — $18,31 \pm 4,79$ порівняно з $13,88 \pm 8,55$ у пацієнтів з легкими та $11,25 \pm 3,38$ — з помірними симптомами. Сенсорна підшкала також виявилась найвищою в групі ТС ($15,97 \pm 4,48$) порівняно з ЛС ($11,81 \pm 8,09$) та ПС ($9,21 \pm 3,17$). Афективна складова мала меншу варіабельність, однак демонструвала подібну динаміку: $2,58 \pm 0,50$ у підгрупі ТС, $2,06 \pm 0,77$ — ЛС та $2,09 \pm 0,61$ — ПС.

Статистичний аналіз загального бала за SF-MPQ підтвердив наявність вірогідних міжгрупових відмінностей ($N = 39,19$; $p < 0,0001$; $df = 3$), що вказує на гетерогенність вираженості больового синдрому залежно від тяжкості клінічних проявів. Подальший *post hoc* аналіз виявив, що пацієнти з ТС мали вірогідно вищі показники загального бала порівняно з ПС ($p < 0,0001$) та ЛС ($p = 0,0058$). Також встановлено статистично значущу різницю між основною групою та підгрупою ПС ($p = 0,0438$) і ТС ($p < 0,0001$). Водночас між ОГ та

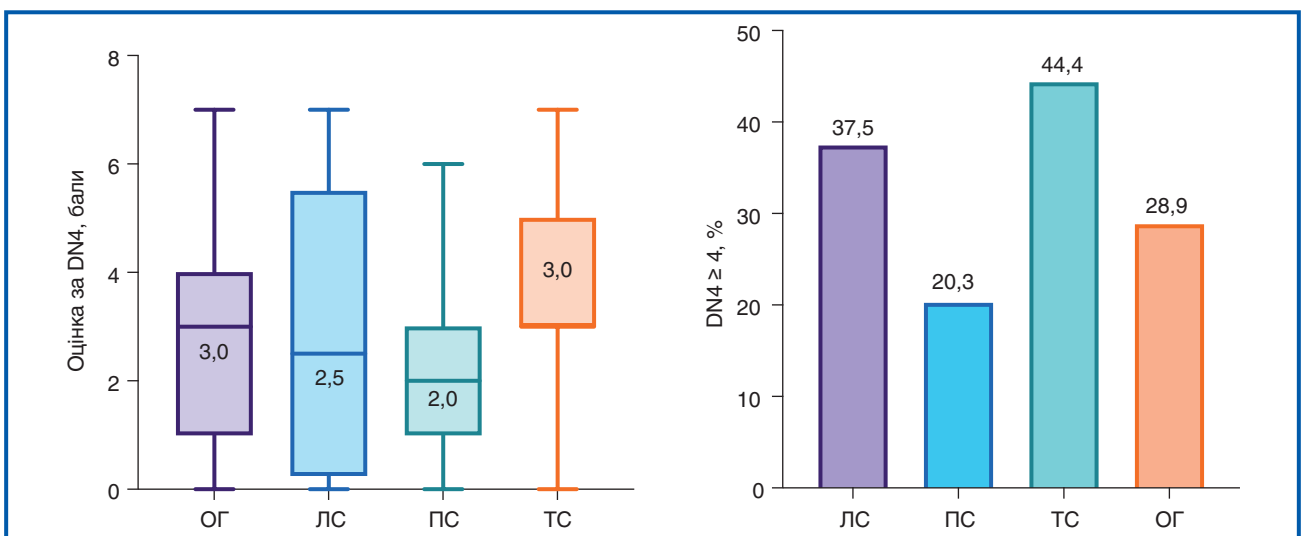


Рисунок 1. Оцінка нейропатичного компонента болю згідно з DN4 у підгрупах

підгрупою ЛС, а також між підгрупами ЛС і ПС вірогідних відмінностей не виявлено ($p > 0,9999$). Розподіл отриманих результатів анкетування пацієнтів за шкалою SF-MPQ наведено на рис 2.

З метою подальшого аналізу якісних характеристик больового синдрому пацієнтів основної групи було стратифіковано на дві підгрупи залежно від наявності нейропатичного компонента болю за шкалою DN4: з $DN4 < 4$ ($n = 80$) та $DN4 \geq 4$ ($n = 48$). Порівняльний аналіз інтенсивності окремих дескрипторів болю за шкалою SF-MPQ дозволив оцінити відмінності у сенсорних та афективних характеристиках болю між зазначеними підгрупами. Дані наведено в табл. 2 та на рис. 3.

Отримані результати свідчать про загальну тенденцію до вищої інтенсивності всіх дескрипторів болю в підгрупі з $DN4 \geq 4$. Статистично значущі відмінності між групами встановлено для таких дескрипторів: «колючий» ($p = 0,004$), «пекучий» ($p = 0,043$), «тягнучий» ($p < 0,001$) та «відчуття важкості» ($p < 0,001$).

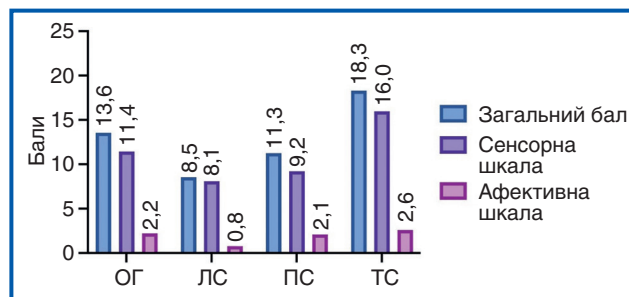


Рисунок 2. Розподіл балів за SF-MPQ у групах

Зокрема, пацієнти з нейропатичним компонентом частіше повідомляли про інтенсивніший біль тягнучого характеру ($2,66 \pm 0,61$) порівняно з пацієнтами без нього ($1,91 \pm 0,97$). Аналогічна картина спостерігалася і щодо відчуття важкості ($2,17 \pm 0,91$ проти $0,93 \pm 1,06$ відповідно). Статистично значущі міжгрупові відмінності встановлено для дескрипторів «колючий», «пекучий», «тягнучий» та «відчуття важкості» ($p < 0,05$).

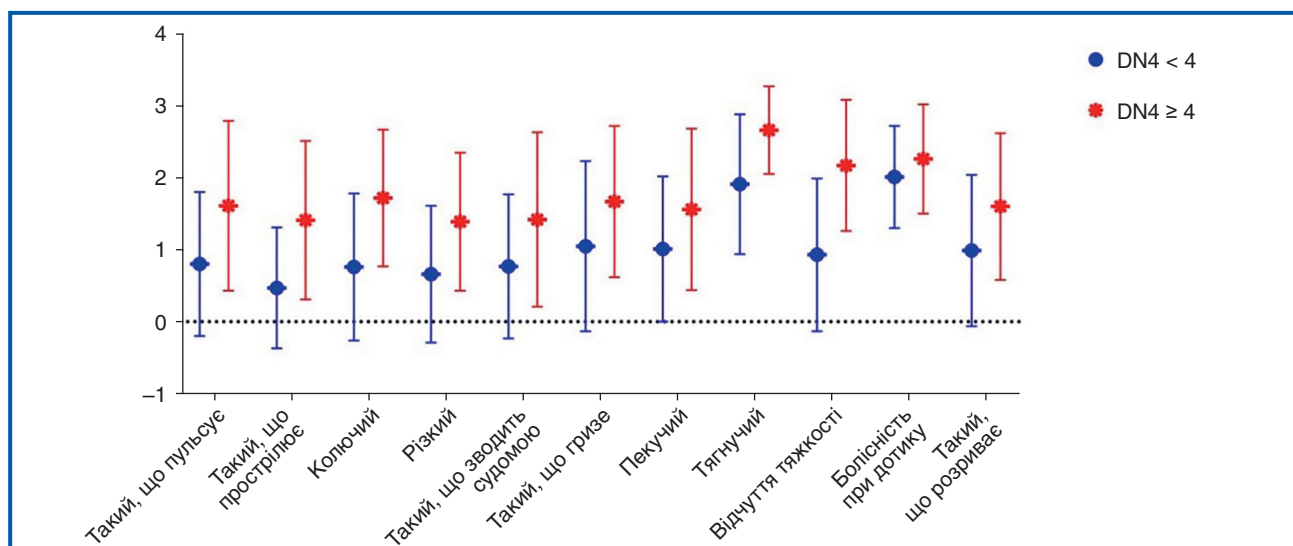


Рисунок 3. Інтенсивність дескрипторів болю (SF-MPQ) у групах з $DN4 < 4$ та $DN4 \geq 4$

Примітка: дані подано як $M \pm SD$.

Таблиця 2. Інтенсивність дескрипторів болю (SF-MPQ) залежно від DN4-статусу у пацієнтів з ХП/ХТБ

Дескриптор болю	$DN4 < 4$ ($M \pm SD$)	$DN4 \geq 4$ ($M \pm SD$)	p
Такий, що пульсує	$0,80 \pm 1,00$	$1,61 \pm 1,18$	0,072
Такий, що прострілює	$0,47 \pm 0,84$	$1,41 \pm 1,10$	0,068
Колючий	$0,76 \pm 1,02$	$1,72 \pm 0,95$	0,004*
Різкий	$0,66 \pm 0,95$	$1,39 \pm 0,96$	0,080
Такий, що зводить судомою	$0,77 \pm 1,00$	$1,42 \pm 1,21$	0,095
Такий, що гризе	$1,05 \pm 1,18$	$1,67 \pm 1,05$	0,087
Пекучий	$1,01 \pm 1,01$	$1,56 \pm 1,12$	0,043*
Тягнучий	$1,91 \pm 0,97$	$2,66 \pm 0,61$	$< 0,001^*$
Відчуття тяжкості	$0,93 \pm 1,06$	$2,17 \pm 0,91$	$< 0,001^*$
Болісність при дотику	$2,01 \pm 0,71$	$2,26 \pm 0,76$	0,315
Такий, що розриває	$0,99 \pm 1,05$	$1,60 \pm 1,02$	0,059

Примітка: * — статистичну значущість оцінено за допомогою критерію Манна — Вітні, $p < 0,05$ вважається вірогідним.

Обговорення

Описано, що надмірна вага та ожиріння асоціюються з вищим ризиком розвитку хронічного болю [19], а також погіршують перебіг захворювань простати, зокрема раку простати та ХП/СХТБ [16, 20]. Крім того, надмірна вага негативно впливає на чоловічу фертильність, зумовлюючи порушення якості сперми, конденсації хроматину, підвищення фрагментації ДНК, апоптозу та епігенетичних змін, що потенційно можуть передаватися потомству [21]. У нашому дослідженні виявлено асоціацію підвищеного індексу маси тіла з тяжчим клінічним перебігом ХП/СХТБ та більш вираженими показниками больового синдрому. Хоча вітчизняні дані щодо прямого впливу ІМТ на перебіг ХП/СХТБ є обмеженими, отримані результати загалом узгоджуються зі світовим досвідом з цього питання.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених ХП/СХТБ, нейропатичний компонент больового синдрому залишається недостатньо вивченим у межах клінічних досліджень із застосуванням валідованих інструментів оцінки нейропатичного болю. Більшість робіт зосереджена на запальних механізмах, периферичних чинниках або фенотипуванні за мультидоменими моделями, зокрема UPOINT, без чіткої кількісної оцінки нейропатичних характеристик болю. Дані досліджень хронічного тазового болю, зокрема у жіночій популяції, підтверджують участь центральних механізмів у формуванні больового синдрому: у значній частині пацієнтів виявляються ознаки центральної сенситизації, що асоціюються з більшою інтенсивністю болю та вираженими психоемоційними проявами [22]. У цьому контексті використання шкали DN4 у нашому дослідженні дозволило системно ідентифікувати нейропатичний компонент та сформувати дескрипторний профіль болю при ХП/СХТБ.

У попередніх дослідженнях із застосуванням кількісного сенсорного тестування у пацієнтів із ХП/СХТБ продемонстровано ознаки генералізованої гіперчутливості та зниження больового порогу, що свідчить про участь центральних механізмів у формуванні болю [23]. У нашому дослідженні ці механізми відображаються на клінічному рівні через підвищену інтенсивність сенсорних дескрипторів за шкалою SF-MPQ та виявлення нейропатичного компонента за DN4. Таким чином, суб'єктивний сенсорний профіль болю узгоджується з даними об'єктивної оцінки больової гіперчутливості.

Концепція нейрогенної та центральної модуляції болю при ХП/СХТБ активно обговорюється в сучасній літературі [24, 25]. Підкреслюється, що периферичне запалення може виступати тригером, тоді як підтримання болю пов'язане з механізмами центральної сенситизації. Попередні дослідження свідчать, що наявність нейропатичного болю асоціюється з більш вираженим больовим синдромом, зниженням якості життя та меншою ефективністю стандартних терапевтичних підходів, орієнтованих переважно на ноцицептивні механізми [24]. У нашому дослідженні у пацієнтів із DN4 \geq 4 спостерігалася вища інтенсивність болю та переважання характерних сенсорних дескрипторів. Водночас частка осіб із клінічно значущим ней-

ропатичним компонентом болю не відрізнялася між підгрупами з різним ступенем тяжкості симптомів за NIH-CPSI. Це може свідчити про те, що нейропатичний компонент притаманний пацієнтам із ХП/СХТБ незалежно від загальної вираженості симптомів, що обґрунтовує доцільність його врахування під час діагностики та планування лікування.

Таким чином, результати дослідження дозволили окреслити дескрипторний профіль пацієнтів із нейропатичним компонентом болю при ХП/СХТБ. Для осіб із DN4 \geq 4 характерним було переважання тягучого, пекучого, колючого болю та відчуття важкості, які продемонстрували статистично значущо вищі показники порівняно з пацієнтами без ознак нейропатичного компонента. Формування такого клінічного профілю створює підґрунтя для більш точної диференціації типів болю при ХП/СХТБ та індивідуалізації анагетичної терапії з урахуванням нейропатичних механізмів.

Серед обмежень дослідження слід відзначити односторонній поперечний дизайн та використання переважно клінічних інструментів оцінки без інструментальної верифікації центральної сенситизації, що обмежує можливість встановлення причинно-наслідкових зв'язків і оцінки динаміки показників у часі.

Висновки

У пацієнтів із ХП/СХТБ виявлено статистично значущу асоціацію між підвищеним індексом маси тіла та вираженістю больового синдрому. Нейропатичний компонент болю за шкалою DN4 виявляється у значній частині пацієнтів незалежно від загальної вираженості симптомів за NIH-CPSI. Наявність нейропатичного компонента (DN4 \geq 4) асоціюється з вищою інтенсивністю болю та переважанням вищеописаних сенсорних дескрипторів (тягучий, пекучий, колючий біль, відчуття важкості). Комплексна оцінка хронічного больового синдрому із застосуванням DN4 та SF-MPQ дозволяє більш точно фенотипувати больовий синдром при ХП/СХТБ та може сприяти індивідуалізації терапевтичної тактики.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є проспективні дослідження з оцінкою динаміки нейропатичного компонента болю на фоні персоналізованих терапевтичних підходів та із застосуванням інструментальних методів верифікації аспектів больового синдрому.

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

Список літератури

1. Cui F, Zhang Y, Liu Z, Man C, Gong D, Zhou Y, Fan Y. Association between overweight and obesity determined by body mass index and overall survival in patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2025 Nov;49(11):2131-2139. doi: 10.1038/s41366-025-01883-6. Epub 2025 Aug 15. PMID: 40817130.
2. Trecarten S, Liss MA, Hamilton-Reeves J, DiGiovanni J. Obesity, dietary interventions and microbiome alterations in the develop-

ment and progression of prostate cancer. *Front Immunol.* 2025 Jan 7;15:1448116. doi: 10.3389/fimmu.2024.1448116. PMID: 39840030; PMCID: PMC11747771.

3. Zhang R, Sutcliffe S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA, Rosner BA, et al. Lifestyle and Risk of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in a Cohort of United States Male Health Professionals. *J Urol.* 2015 Nov;194(5):1295-300. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.100. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26070893; PMCID: PMC4666310.

4. Parikesit D, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The impact of obesity towards prostate diseases. *Prostate Int.* 2016 Mar;4(1):1-6. doi: 10.1016/j.pnrl.2015.08.001. Epub 2015 Nov 24. PMID: 27014656; PMCID: PMC4789344.

5. Chen X, Hu C, Peng Y, Lu J, Yang NQ, Chen L, et al. Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Mar;19(1):92-9. doi: 10.1038/pcan.2015.57. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26666410.

6. Nickel JC, Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2010;106(9):1252-1263. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09701.x.

7. Tripp DA, Nickel JC, Shoskes D, Koljuskov A. A 2-year follow-up of quality of life, pain, and psychosocial factors in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their spouses. *World J Urol.* 2013;31(4):733-739. doi: 10.1007/s00345-013-1067-6.

8. Kulyk SS, Fedoruk OS, Kulyk AR. Correlation between para-clinical parameters and clinical manifestations of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome. *Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2025;25(4):52-58. doi: 10.31718/2077-1096.25.52 (in Ukrainian).

9. Kulyk SS, Fedoruk OS, Kulyk AR. Assessment of psycho-emotional disorders and quality of life in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Bukovinian Medical Bulletin.* 2025;29(4 (116)):47-53. doi: 10.24061/2413-0737.29.4.116.2025.8 (in Ukrainian).

10. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of Urology.* 2004;172(3):839-845. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000136002.76898.04>.

11. Mehik A, Leskinen MJ, Hellstrom P. Mechanisms of pain in chronic pelvic pain syndrome: influence of prostatic inflammation. *World Journal of Urology.* 2003;21(2):90-94. doi: 10.1007/s00345-003-0334-3.

12. Magri V, Boltri M, Cai T, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2019;90(4):227-248. doi: 10.4081/aiaa.2018.4.227.

13. Wang J, Zhang B, Jiao Y, Xu Z, Qian B, Wang Q. Involvement of prostatic interstitial cells of Cajal in inflammatory cytokines-elicited catecholamines production: Implications for the patho-

physiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2018;503(2):420-427. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.050.

14. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain.* 2006;122(3):289-294. doi: 10.1016/j.pain.2006.02.002.

15. Zaza MM, Salem TAM, Hassanin ISF, Soliman MHA. Effect of body mass index on prostate volume and prostate-specific antigen in men over 50: A cross-sectional study. *Urologia.* 2023;90(2):224-229. doi: 10.1177/03915603231163349.

16. Yue L, Ge Y, Wang T, Ge M, Zhang C, Zhang W. The correlation between body mass index and prostatic-related parameters in men 40 years or older in Zhengzhou. *Aging Male.* 2020;23(5):483-488. doi: 10.1080/13685538.2018.1530754.

17. Chen J, Zhang H, Niu D, et al. The risk factors related to the severity of pain in patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *BMC Urol.* 2020;20:154. doi: 10.1186/s12894-020-00729-9.

18. Romanenko VI. Validation of the national version of the DN4 questionnaire for determining the neuropathic component of pain in patients with chronic lumbosacral pain syndromes. *Ukrainian Neurological Journal.* 2016;(3):40-45. (in Ukrainian).

19. Qian M, Shi Y, Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2021;42(1):8-15. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.10.017.

20. Wilson RL, Taaffe DR, Newton RU, Hart NH, Lyons-Wall P, Galvão DA. Obesity and prostate cancer: A narrative review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;169:103543. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103543.

21. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia.* 2021;53(1):e13617. doi: 10.1111/and.13617.

22. Gharraei H, Gholampoor N. The Role of Interventional Pain Management Strategies for Neuropathic Pelvic Pain in Endometriosis. *Pain Physician.* 2023;26(5):E487-E495.

23. Hedelin H. The chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain catastrophizing: a vicious combination. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(4):273-278. doi: 10.3109/00365599.2012.669403.

24. Carey ET, As-Sanie S. New developments in the pharmacotherapy of neuropathic chronic pelvic pain. *Future Sci OA.* 2016;2(4):FSO148. doi: 10.4155/fsoa-2016-0048.

25. Gish B, Langford B, Sobey C, et al. Neuromodulation for the management of chronic pelvic pain syndromes: A systematic review. *Pain Pract.* 2024;24(2):321-340. doi: 10.1111/papr.13295.

Отримано/Received 11.11.2025

Рецензовано/Revised 02.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2026 ■

Information about authors

Sofia Kulyk, Urologist, Sexologist, PhD-student, Department of General Surgery and Urology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: sof0207@gmail.com; phone: +380 (63) 674-55-29; <https://orcid.org/0009-0008-9278-2949>

Oleksandr Fedoruk, MD, DSc, PhD, Urologist, Professor, Department of General Surgery and Urology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: doc100@i.ua; phone: +380 (50) 374-27-44; <https://orcid.org/0000-0001-8816-3418>

Andrii Kulyk, PhD in Medicine, Neurologist, Assistant, Department of Neuropathology and Neurosurgery, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: andriy_kulyk@ukr.net; phone: +380 (63) 950-11-64; <https://orcid.org/0000-0002-0421-1628>

Oleksandr Paienok, Academician of NUHEA, MD, DSc, PhD, Professor, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com; phone: +380 (67) 744-92-92; <https://orcid.org/0000-0002-8517-7424>

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.

S.S. Kulyk¹, O.S. Fedoruk¹, A.R. Kulyk², O.S. Paienok²

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Comprehensive assessment of pain syndrome in patients with obesity and chronic prostatitis on the background of chronic pelvic pain syndrome

Abstract. Background. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is characterized by heterogeneous clinical manifestations and a complex pathophysiology involving both peripheral and central pain mechanisms. A neuropathic component of pain syndrome in this condition remains poorly understood. Aim of the study was to evaluate the characteristics of pain syndrome in patients with obesity, CP/CPPS with particular attention to a neuropathic component and to determine its association with clinical parameters of the disease. **Materials and methods.** Patients diagnosed with obesity, CP/CPPS were examined. Pain structure and severity were assessed using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI), visual analogue scale, Douleur Neuropathique 4 questionnaire (DN4), and the Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). Comparative and correlation analyses were performed according to the presence of a neuropathic component and the severity of symptoms.

Results. Increased body mass index was associated with greater pain intensity. A neuropathic component of pain was identified in a substantial proportion of patients, irrespective of the overall symptom severity assessed by the NIH-CPSI. Patients with the DN4 ≥ 4 demonstrated higher pain intensity and a predominance of specific sensory descriptors, including aching, burning, stabbing sensations, and a feeling of heaviness. A strong correlation was observed between the DN4 scores and the sensory dimension of the SF-MPQ. **Conclusions.** A neuropathic component plays an important role in the clinical structure of pain in CP/CPPS and does not consistently parallel overall symptom severity. Combined use of the DN4 and SF-MPQ allows for a more detailed characterization of the pain phenotype and may support individualized therapeutic decision-making.

Keywords: obesity; chronic prostatitis; chronic pelvic pain syndrome; neuropathic pain component; chronic pain

УДК 616.89:616-056.52:577.112

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1709>Жердьова Н.М.¹, Копчак О.О.^{1,2}, Тодуров І.М.¹, Перехрестенко О.В.¹,
Гриневич К.О.¹, Степура О.А.¹, Орлик О.С.¹¹ Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна² ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Оцінка впливу окремих модифікованих факторів ризику на стан когнітивних функцій та рівень олігомерів амілоїду бета в лікворі у пацієнтів з метаболічним синдромом

Резюме. Актуальність. Метаболічний синдром асоціюється з підвищеним ризиком когнітивних порушень і деменції. Хронічна гіперглікемія, глікемічна варіабельність та інсулінорезистентність сприяють нейрозапаленню, накопиченню амілоїдного β -білка та порушенню когнітивних функцій, однак традиційний показник глікованого гемоглобіну (HbA1c) не відображає коливання глікемії та епізоди гіпоглікемії.

Мета: оцінити вплив глікемічної варіабельності на рівень олігомерів β -амілоїду ($A\beta$), стан когнітивних функцій та порушення сну у пацієнтів із метаболічним синдромом. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 100 пацієнтів із метаболічним синдромом (50 чоловіків і 50 жінок) віком 18–79 років (середній вік $55,27 \pm 1,26$ року), із середнім ІМТ $33,34 \pm 0,62$ кг/м². Проведено клінічне та антропометричне обстеження, розширене лабораторне дослідження крові з оцінкою вуглеводного і ліпідного обміну, функції печінки та нирок, запальних маркерів і гормонального профілю. Глікемічну варіабельність оцінювали за даними безперервного моніторингу глюкози з розрахунком показника Time in Range. Визначали рівні олігомерів β -амілоїду в спинномозковій рідині та співвідношення $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Когнітивні функції та показники сну оцінювали із застосуванням стандартизованих нейропсихологічних тестів і валідованих опитувальників. **Результати.** Когнітивні порушення у пацієнтів з метаболічним синдромом виявлено у 48,0 % випадків за шкалою MoCA, з переважним ураженням пам'яті (19,0–37,0 %), виконавчих функцій (до 42,0 %) та швидкості обробки інформації (70,0–88,0 %). Зниження пам'яті в учасників дослідження було вірогідно асоційоване з вищими рівнями С-реактивного білка, глікемії натще (РГН) та HbA1c, тоді як порушення виконавчих функцій — з рівнями гонадотропних гормонів. Крім того, порушення сну супроводжувалися зниженням швидкості обробки інформації. Водночас у загальній когорті пацієнтів з метаболічним синдромом порушення амілоїдного обміну характеризувалось зниженням рівня $A\beta_{1-42}$ у 35,0 % та патологічним співвідношенням $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ у 8,0 % випадків; за наявності цукрового діабету 2-го типу частота цих змін зростала до 44,6 та 12,5 % відповідно. Зниження рівня $A\beta_{1-42}$ асоціювалося з порушеннями сну, підвищенням рівня печінкових ферментів та кортизолу, тоді як вищі показники ФСГ і ЛГ відповідали вищим рівням олігомерів $A\beta$. Глікемічна варіабельність та епізоди гіпоглікемії асоціювалися зі зниженням рівня $A\beta_{1-42}$ і співвідношення $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. **Висновки.** У пацієнтів з метаболічним синдромом виявлено високу поширеність легких когнітивних порушень. Порушення пам'яті асоціювалися з показниками запалення та глікемічного контролю, тоді як зміни показників олігомерів $A\beta$ — з порушеннями сну, функціонального стану печінки та гормонального балансу.

Ключові слова: метаболічний синдром; когнітивні порушення; β -амілоїд; цукровий діабет 2-го типу; порушення сну

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Копчак Оксана Олегівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет», головний науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Вознесенський узвіз, 22, м. Київ, 04053, Україна; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua

For correspondence: Oksana O. Kopchak, MD, DSc (Med), Professor, Chief Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Voznesenskyi Uzviz, 22, Kyiv, 04053, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua

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

Вступ

Метаболічний синдром (МС) асоціюється з погіршенням когнітивних функцій і підвищенням ризику розвитку всіх видів деменції [1, 2]. Основними факторами ризику когнітивних розладів та деменції є немодифіковані фактори ризику, такі як вік та генетична схильність [3], водночас значення модифікованих факторів ризику є важливим, оскільки виявлення та вплив на останні дає профілактичні та терапевтичні можливості щодо прогресування когнітивного зниження. Серед модифікованих факторів ризику — низький рівень освіти, порушення слуху, травма голови, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, цукровий діабет (ЦД), гіпоглікемія, низький рівень фізичної активності, депресія, соціальна ізоляція, зловживання алкоголем, тютюнопаління, проживання на територіях із забрудненим повітрям [4]. Більшість з наведених судинних факторів ризику входить до складу МС.

ЦД є одним зі складників МС з вірогідним впливом на частоту виникнення когнітивних порушень та деменції [5–8]. Когнітивна дисфункція при ЦД є одним із ускладнень гіперглікемії [6]. Саме тому важливо оцінювати показники поточного рівня глікемії з огляду на їхній вплив на розвиток когнітивної дисфункції. До таких показників, крім глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), належить сучасний показник TIR/ЧПД (Time In Range — час перебування в діапазоні), який вимірює відсоток часу, проведений в цільовому діапазоні глюкози (зазвичай 3,9–10,0 ммоль/л), показуючи стабільність рівня цукру, запобігаючи гіпо-/гіперглікемії і ризикам ускладнень, особливо при використанні систем безперервного моніторингу. Відомо, що HbA_{1c} був пов'язаний з вищою частотою деменції при ЦД, тоді як поганий глікемічний контроль був пов'язаний з гіршими когнітивними наслідками [7, 9]. Показник HbA_{1c} не може надати інформацію про гіпоглікемію та коливання глікемії, тоді як добові показники глікемії або глікемічна варіабельність можуть мати значення для когнітивної дисфункції [8]. Ожиріння також є фактором ризику зниження когнітивних здібностей [10], однак мало відомо про вплив показника TIR та розвиток когнітивних розладів у таких пацієнтів.

У сучасних джерелах літератури описано багатофакторну роль інсуліну в мозку, зокрема в метаболізмі нейронів і глії, регуляції глюкози та когнітивних процесах. Інсулінорезистентність (ІР), що визначається як знижена чутливість до дії інсуліну, послідовно вважається важливим фактором ризику розвитку нейродегенерації та когнітивних порушень [11]. Понад 80 % пацієнтів з хворобою Альцгеймера (ХА) мають цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) або аномальний рівень глюкози в сироватці крові, що свідчить про ймовірне перекивання патогенних механізмів ІР та ХА. ІР посилює нейрозапалення, що сприяє як відкладенню амілоїдного β-білка, так і аномальному фосфорилуванню тау-білка. Як інсулін, так і амілоїдний β-білок метаболізуються інсулінорозщеплювальним ферментом. Дефекти цього ферменту є основою для сильного зв'язку між ЦД2 і ХА [12]. Розчинні олігомери бета-амілоїду (Аβ) є нейро- та синапто-токсичними агрегатами Аβ, які беруть участь у запуску

патології Аβ, пов'язаної з ХА, і утворюються в результаті послідовного розщеплення трансмембранного попередника амілоїдного білка [13]. Все більше досліджень вказує на те, що недостатні механізми очищення перешкоджають розпаду олігомерів Аβ і сприяють накопиченню видів Аβ у нерозчинних бляшках [13–17]. Крім того, утворення токсичних олігомерів та фібрил Аβ у спинномозковій рідині (СМР) пов'язують зі зниженням співвідношення Аβ₄₂/Аβ₄₀ та збільшенням навантаження амілоїдними бляшками, виміряного за допомогою позитронно-емісійної томографії [18, 19]. Одним з важливих механізмів очищення мозку від токсичних олігомерів та фібрил Аβ є повноцінне функціонування глімфатичної системи [20], для цього одним із важливих аспектів є повноцінний сон.

Метою нашої роботи було вивчення впливу коливання глікемії на рівень олігомерів Аβ, стан когнітивних функцій та порушення сну у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 100 пацієнтів з МС, а саме 50 чоловіків та 50 жінок.

Критеріями включення у дослідження були: вік 18–79 років, відсутність на момент включення у дослідження деменції, ХА, інсульту; наявність МС, а саме наявність трьох та більше метаболічних порушень, таких як ожиріння, дисліпідемія, АГ та порушення толерантності до вуглеводів; вміння читати українською мовою та підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Середній вік пацієнтів становив $55,27 \pm 1,26$ року, ІМТ — $33,34 \pm 0,62$ кг/м². Серед обстежених пацієнтів в анамнезі мали ЦД2 56,0 % осіб, АГ — 79,0 % обстежених, надмірну вагу — 21,0 %, ожиріння — 70 %, дисліпідемію — 72,0 %. Статинотерапію отримували 32,0 %, гіпотензивну терапію — 51 %. За показником ІМТ отримали такий розподіл: ожиріння I ст. мали 24,0 %, ожиріння II ст. — 33,0 %, ожиріння III ст. — 13,0 % осіб.

Пацієнтам було проведено лабораторне обстеження для визначення клінічно значущих змін, що могли впливати на їхній когнітивний стан. У роботі виконували лабораторні дослідження та визначили концентрацію: фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), кортизолу, інсуліну, вітаміну D, вітаміну B₁₂, прогестерону, естрадіолу та загального тестостерону; глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамінтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази, амілази, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, загального білка, альбуміну, C-реактивного білка, холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, аміаку, HbA_{1c}.

У дослідженні ми використали систему безперервного моніторингу глюкози iPro™2 компанії Medtronic з можливістю максимально точного спостереження за змінами рівня глюкози протягом дня, автоматичного збереження отриманих значень в пам'яті пристрою, передачі на комп'ютер лікаря для подальшого оцінювання та надання рекомендацій. Система iPro™2 дає змогу виявляти епізоди гіперглікемії, гіпоглікемії, інші

проблемні зони, які неможливо виявити за допомогою забору крові з пальця або тестування HbA1c. Для проведення моніторингу сенсор вводився підшкірно, щоб визначати рівень глюкози 288 разів на добу кожні 5 хв.

Ступінь ожиріння, жирову масу тіла, відсоток жиру в організмі, метаболічний вік, рівень вісцерального ожиріння, ІМТ, а також рівень базального метаболізму оцінювали за допомогою сегментарного аналізатора складу тіла Tanita MC-780 (Tanita Corp., Токіо, Японія), що працює на основі технології біоелектричного імпедансу (BIA, Bioelectrical Impedance Analysis).

Ми проводили кількісне визначення рівнів олігомерів A β у лікворі з використанням тестових систем Lumipulse G β -амілоїд 1–40 та Lumipulse G β -амілоїд 1–42. Поєднання нижчих концентрацій β -амілоїду 1–42 (або співвідношення β -амілоїду 1–42 та β -амілоїду 1–40) і підвищених концентрацій загального тау та pТау у СМР вважається патологічною констеляцією біомаркерів у СМР, що діагностично вказує на ХА. Нормальними вважаються такі показники: співвідношення β -амілоїду 1–42/1–40 — коефіцієнт понад 0,062 од., концентрація β -амілоїду 1–42 — понад 599 пг/мл.

Дослідження стану когнітивних функцій проводилось зранку до 12-ї години за допомогою таких нейропсихологічних тестів: Trail Making Test (ТМТ), що складається з двох частин та проводиться для оцінки виконавчих функцій; Digit Spane (цифровий ряд), що дозволяє визначити можливості вербальної робочої пам'яті; Stroop Color Test для вимірювання селективної уваги, когнітивної гнучкості і швидкості обробки інформації, що використовується як інструмент в оцінці виконавчих функцій; тесту Брікстона, що дозволяє оцінити виконавчі функції; The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (тест на запам'ятовування 15

слів), який використовується для оцінки функції пам'яті; Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій — МоСА (Montreal Cognitive Assessment), що дозволяє оцінити такі когнітивні домени, як короткочасна пам'ять (запам'ятовування слів), увага, концентрація і робоча пам'ять (арифметика, зворотний рахунок), виконавчі функції (абстрагування, концептуалізація), мовлення, зорово-просторові навички, орієнтація у часі та просторі, та використовується для виявлення легких когнітивних розладів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 23 для Windows. Обробку непараметричних даних виконували із застосуванням критерію Фішера для порівняння двох вибірок і виявлення частоти випадків провідної ознаки. Для непараметричного розподілу статистичну значущість відмінностей між двома незалежними групами оцінювали за критерієм Манна — Уїтні, трьома та більше — за методом Крускала — Уолліса, відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. Для порівняння даних між групами використовували Т-test та лінійну модель (UNIANOVA). Усі тести, окрім тесту Брікстона, переводились за спеціальними таблицями у перцентилі, з урахуванням віку та рівня освіти. Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували аналіз лінійної регресії та подані дані у вигляді нестандартизованого коефіцієнта (В) і 95% довірчого інтервалу для В (95% ДІ) з поправкою на стать, вік та рівень освіти. Різниця вважалась статистично значущою за умови $p < 0,05$.

Результати

У табл. 1 наведена характеристика обстежених пацієнтів з метаболічним синдромом.

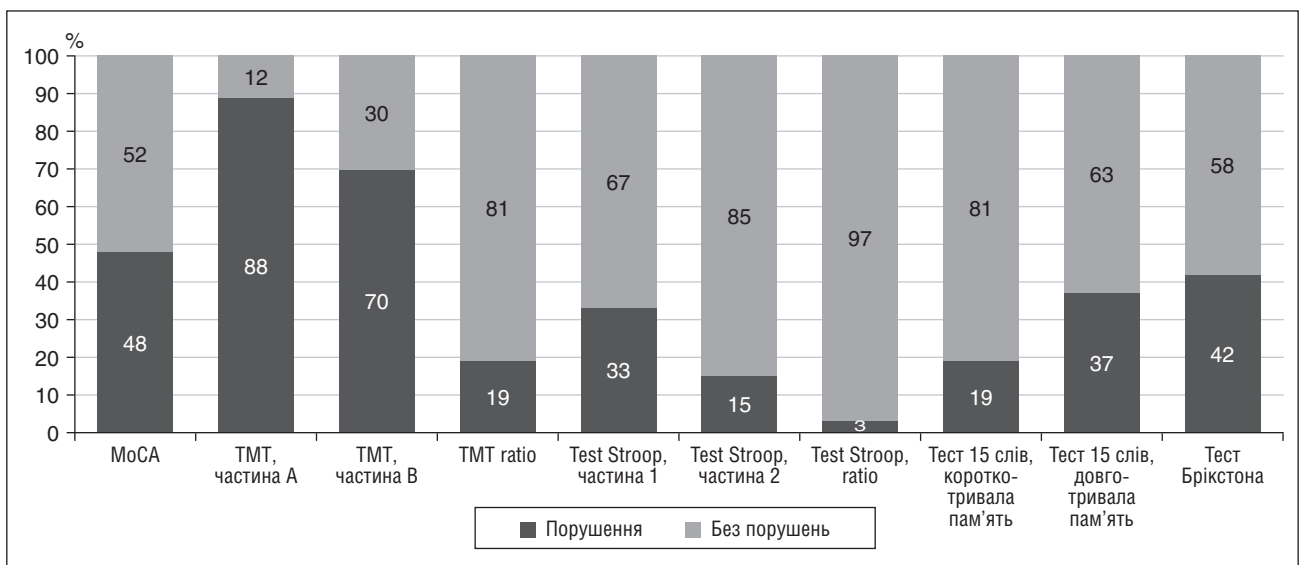
Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів (n = 100)

Показник	Середнє значення	Стандартна похибка	Мінімальне значення	Максимальне значення
1	2	3	4	5
ІМТ, кг/м ²	33,34	0,62	17,50	47,10
Загальний жир, %	34,87	0,83	14,50	52,60
Вісцеральний жир, %	13,20	0,62	3,00	29,00
ГПН, ммоль/л	8,08	0,34	4,74	22,96
НОМА, од.	6,16	0,58	0,20	34,90
Інсулін, мкМО/мл	17,62	1,35	0,60	72,10
HbA1c, %	7,01	0,21	4,84	14,96
АЛТ, Од/л	31,29	2,48	5,70	201,6
АСТ, Од/л	28,09	1,50	11,10	94,90
ГГТ, од.	37,94	3,05	8,60	170,80
Загальний холестерин, ммоль/л	1,98	0,15	0,58	11,21
ЛПНЩ, ммоль/л	3,26	0,11	0,80	6,31
ЛПВЩ, ммоль/л	1,45	0,45	0,29	3,14
ТГ, ммоль/л	5,14	0,14	1,10	8,34
Амоній, ммоль/л	40,57	1,22	23,00	82,00
ЛГ, мОд/л	18,55	1,88	2,10	89,60

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
ФСГ, мОд/л	26,80	3,41	1,77	181,98
Естрадіол, нмоль/л	50,43	4,47	10,00	309,00
Прогестерон, нмоль/л	1,01	0,26	0,10	18,00
Тестостерон, нг/мл	2,01	0,20	0,10	8,99
Вітамін D, нг/мл	29,64	1,02	8,34	70,62
Вітамін B ₁₂ , пг/мл	671,59	42,97	21,96	2000,00
СРБ, мг/л	6,85	1,35	0,20	89,60
Кортизол крові, мкг/дл	12,05	0,44	0,69	29,87
Кортизол у добовій сечі, мкг/дл	322,71	17,34	32,50	1027,40
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	83,62	1,96	33,72	124,00

Примітки: ГПН — глюкоза плазми натще; НОМА — Homeostasis Model Assessment.



Рисунки 1. Стан когнітивних функцій у пацієнтів з метаболічним синдромом за даними нейропсихологічного тестування, %

У результаті аналізу тестів, що оцінювали стан когнітивних функцій обстежених пацієнтів з метаболічним синдромом, за даними шкали MoCA у 48,0 % осіб виявлено зниження когнітивних функцій ($22,04 \pm 0,56$). Відповідно до показників тесту RAVLT на запам'ятовування 15 слів, частина 1 (короткотривала пам'ять), виявлено відхилення від норми у 19,0 % обстежених; за тестуванням частини 2, яка показує стан довготривалої пам'яті, виявлено порушення у 37,0 % пацієнтів. За даними тесту Брікстона, у 42,0 % пацієнтів спостерігалися порушення пам'яті (рис. 1). Порушення швидкості обробки інформації за даними тесту TMT, частини А та В відповідно, виявлено у 88,0 та 70,0 % обстежених пацієнтів. За даними тестів TMT ratio, Stroop ratio, виконавчі здібності були порушені у 19,0 та 3,0 % хворих відповідно.

При проведенні детального аналізу впливу різних лабораторних показників на зниження когнітивних здібностей виявлено такі фактори ризику: на зниження пам'яті в осіб з метаболічним синдромом вірогідно впливав рівень С-реактивного білка (СРБ), глікованого

гемоглобіну та глікемії натще (табл. 2). Серед факторів вірогідного впливу на виконавчі здібності були рівні ФСГ та ЛГ (табл. 3). Ми не виявили факторів вірогідного впливу на стан швидкості обробки інформації у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Таблиця 2. Взаємозв'язок між порушенням пам'яті та рівнем СРБ, глікемії натще, HbA1c

Показник	В (95% ДІ)
СРБ, мг/л	-0,015 (-0,028/-0,002), p = 0,021
РГН, ммоль/л	-0,061 (-0,113/-0,010), p = 0,021
HbA1c, %	-0,098 (-0,179/-0,017), p = 0,018

Таблиця 3. Взаємозв'язок між порушенням виконавчих здібностей та рівнем ФСГ, ЛГ

Показник	В (95% ДІ)
ФСГ, мОд/л	0,006 (0,003/0,010), p = 0,000
ЛГ, мОд/л	0,011 (0,005/0,017), p = 0,001

Таблиця 4. Рівні Аβ у спинномозковій рідині у пацієнтів з метаболічним синдромом

Показник	Пацієнти з МС (n = 100)	Пацієнти із ЦД2 (n = 56)	Пацієнти без ЦД2 (n = 44)
Аβ1–40, пг/мл	11 021,27 ± 384,98	10 772,00 ± 517,56	11 338,52 ± 579,02
Аβ1–42, пг/мл	967,49 ± 37,47	943,55 ± 52,45	997,95 ± 53,20
Співвідношення Аβ1–40/Аβ1–42 (коефіцієнт), од.	0,087 ± 0,003	0,087 ± 0,002	0,088 ± 0,001

Серед усіх обстежених пацієнтів з МС у 8,0 % спостерігалось зниження співвідношення Аβ42/Аβ40, у 35 % хворих виявлено зниження рівня Аβ1–42, що вказує на підвищене утворення токсичних олігомерів та фібрил Аβ у спинномозковій рідині у пацієнтів з метаболічним синдромом. Загальні дані щодо рівня Аβ подані в табл. 4.

Серед пацієнтів із ЦД2 зниження співвідношення Аβ42/Аβ40 виявлено у 12,5 % обстежених, а зниження рівня Аβ1–42 — у 44,6 % хворих. Зниження рівня Аβ1–42 у спинномозковій рідині вказує на підвищене накопичення їх у амілоїдних бляшках головного мозку. Отже, вища кількість пацієнтів зі зниженим рівнем Аβ1–42 серед осіб із ЦД підтверджує більш агресивний можливий вплив наявності ЦД2 на розвиток когнітивних порушень у обстежених нами хворих.

Ми провели оцінку та визначили можливі фактори впливу на рівень Аβ у обстежених пацієнтів з МС. Позитивними факторами ризику щодо підвищення коефіцієнта співвідношення Аβ1–40/Аβ1–42 були рівні ЛГ та АСТ (табл. 5), негативними — тривалість сну і тривалість засинання (рис. 2, 3). Виявлено вірогідний негативний вплив показників АЛТ, АСТ, ГГТ та кортизолу у добовій сечі (табл. 6) на рівень Аβ1–42. Визначено негативний вплив рівня АЛТ, ГГТ та позитивний вплив показників ФСГ на рівень Аβ1–40. Отже, порушення сну, печінкових лабораторних показників та підвищений рівень кортизолу були виявлені як негативні предиктори впливу на показники олігомерів Аβ. Водночас нормальні значення ЛГ, ФСГ виявилися позитивними предикторами впливу на рівні олігомерів Аβ (табл. 6, 7).

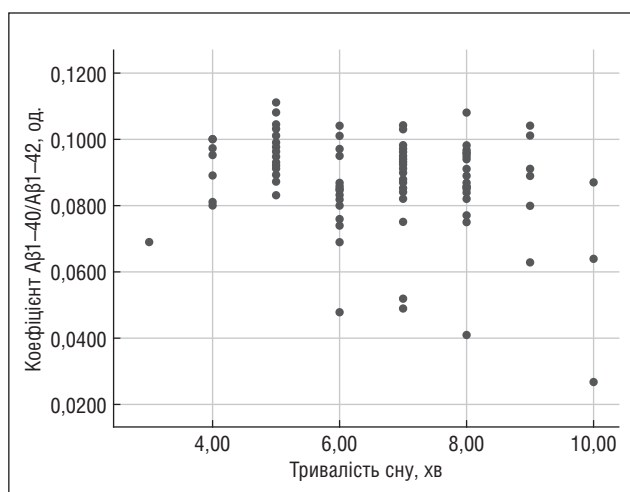


Рисунок 2. Взаємозв'язок коефіцієнта Аβ1–40/Аβ1–42 з тривалістю сну

Таблиця 5. Взаємозв'язок між рівнем співвідношення Аβ1–40/Аβ1–42 та рівнем ЛГ, АСТ, тривалістю сну та тривалістю засинання

Показник	В (95% ДІ)
ЛГ, мОд/л	0,001 (–0,028/–0,002), p = 0,021
АСТ, Од/л	0,000 (0,000/0,000), p = 0,012
Тривалість сну, хв	–0,002 (–0,004/–0,000), p = 0,018
Тривалість засинання, хв	0,000 (0,000/0,000), p = 0,028

Таблиця 6. Взаємозв'язок між показником Аβ1–42 та АЛТ, АСТ, ГГТ і рівнем кортизолу у добовій сечі

Показник	В (95% ДІ)
АЛТ, Од/л	–3,318 (–6,267/–0,369), p = 0,012
АСТ, Од/л	–5,674 (–10,527/–0,821), p = 0,028
ГГТ, од.	–3,920 (–6,240/–1,590), p = 0,022
Кортизол у добовій сечі, мкг/дл	–0,548 (–0,967/0,129), p = 0,011

Таблиця 7. Взаємозв'язок між показником Аβ1–40 та рівнем ФСГ, АЛТ, ГГТ

Показник	В (95% ДІ)
ФСГ, мОд/л	23,230 (1,119/45,350), p = 0,040
АЛТ, Од/л	–33,545 (–63,862/–3,228), p = 0,030
ГГТ, од.	–31,370 (–55,800/–6,939), p = 0,012

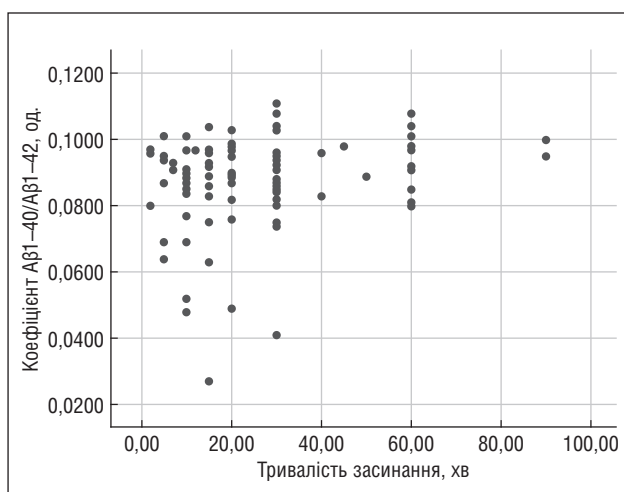


Рисунок 3. Взаємозв'язок коефіцієнта Аβ1–40/Аβ1–42 з тривалістю засинання

Також ми уточнили наявність взаємозв'язку між варіативністю глікемії у пацієнтів з ЦД2, часом в цільовому діапазоні, часом нижче за цільовий діапазон та часом вище за цільовий діапазон і показниками олігомерів А β (табл. 8). Виявлено зв'язок між рівнем А β 1–42 та варіативністю глікемії (B (95% ДІ) = 22,983 (2,67/43,28)), $p = 0,028$; між коефіцієнтом А β 1–40/А β 1–42 та часом в діапазоні нижче за нормальні значення (B (95% ДІ) = $-0,003$ ($-0,004/-0,002$)), $p = 0,000$ (табл. 8).

Отже, варіативність глікемії та гіпоглікемії є негативними факторами ризику у пацієнтів як з ЦД, так і з МС щодо впливу на рівень олігомерів, а саме зниження А β 1–42 в спинномозковій рідині та зниження коефіцієнта А β 1–40/А β 1–42, що свідчить про підвищення накопичення олігомерів в головному мозку з накопиченням останніх в амілоїдних бляшках, що призведе до прогресування когнітивних порушень в подальшому. При оцінці впливу тривалості сну на стан когнітивних функцій було виявлено вірогідний взаємозв'язок лише між показниками Stroop Color Test, що оцінювали швидкість обробки, та показниками тривалості сну (B (95% ДІ) = $-2,394$ ($-4,321/-0,468$)), $p = 0,015$.

Враховуючи дані добового моніторингу рівня глікемії, пацієнтів з МС розподілено на групи залежно від наявності гіпоглікемії. При цьому у пацієнтів з фіксованими гіпоглікеміями спостерігалася менша тривалість сну та довше засинання (табл. 9). Водночас між групами пацієнтів з гіпоглікемією та без неї не виявлено вірогідної різниці за показниками когнітивних функцій.

Обговорення

Ми виявили негативний вплив МС на стан когнітивних функцій у обстежених пацієнтів, зокрема погіршення стосувалися доменів пам'яті, швидкості обробки інформації та виконавчих функцій. У майже

половини пацієнтів з метаболічним синдромом спостерігалися прояви легких когнітивних розладів відповідно до показників шкали MoCA. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших досліджень [1, 5]. Зокрема, S.D. Qiu та співавт. [1] виявили, що МС вірогідно пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку деменції та когнітивних порушень, причому кожен компонент може бути модифікованим фактором. М. Хуе та співавт. [5] показали, що наявність ЦД, навіть предіабету, та зміни біохімічних показників, пов'язаних з діабетом, передбачали підвищення частоти когнітивних порушень і деменції. Зокрема, рівень глюкози в плазмі натще мав нелінійний зв'язок з когнітивними порушеннями; підвищений рівень глюкози через 2 години після навантаження, HbA1c, низький і високий рівень інсуліну в плазмі натще були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку деменції. Ці результати узгоджуються з отриманими нами даними щодо негативного впливу HbA1c та РГН на зниження пам'яті у осіб з МС.

У систематичному огляді літератури та метааналізі клінічних досліджень [21, 22] вивчалось питання тривалості сну як фактора, що впливає на рівень А β . Зокрема, дослідження продемонстрували, що хронічне обмеження сну або позбавлення повільної фази сну може змінити добові коливання рівнів А β у спинномозковій рідині [23–25], що узгоджується з нашими результатами: порушення сну виявилися негативними предикторами впливу на показники олігомерів А β у обстежених пацієнтів з МС. У дослідженнях попередніх років виявлено, що зменшення тривалості сну також може погіршити консолідацію пам'яті людини, частково через зменшення синтезу білків, необхідних для підтримки синаптичної пластичності [26–29], тоді як у нашому дослідженні виявлено вірогідний взаємозв'язок лише між показниками Stroop Color Test, що оцінювали

Таблиця 8. Взаємозв'язок між рівнем олігомерів та показниками глікемії за показником регресії B (95% ДІ)

Показник	А β 1–40	А β 1–42	А β 1–40/А β 1–42
TIR	1,321 (–40,283/42,925), $p = 0,949$	–0,462 (–4,976/4,051), $p = 0,83$	0,000 (0,000/0,000), $p = 0,73$
TAR	2,467 (–38,361/43,294), $p = 0,90$	1,14 (–3,279/5,560), $p = 0,60$	0,000 (0,000/0,000), $p = 0,49$
TBR	–45,640 (–190,030/98,751), $p = 0,52$	–8,802 (–24,315/6,711), $p = 0,25$	0,001 (–0,001/0,000), $p = 0,18$
Варіативність глікемії	260,579 (95,491/425,668), $p = 0,03$	18,319 (4,215/32,42), $p = 0,012$	0,000 (0,000/0,001), $p = 0,32$

Примітки: TIR — час в цільовому діапазоні; TAR — час вище за цільовий діапазон; TBR — час нижче за цільовий діапазон.

Таблиця 9. Порівняльна характеристика стану когнітивних функцій, тривалості сну у пацієнтів з метаболічним синдромом залежно від наявності гіпоглікемії

Показник	Пацієнти без гіпоглікемії (n = 83)	Пацієнти з гіпоглікемією (n = 17)	p
Пам'ять	–0,039	0,025	0,220
Швидкість обробки інформації	0,040	–0,151	0,330
Виконавчі здібності	–0,005	0,008	0,930
Тривалість сну, годин	6,8	6,0	0,041
Тривалість засинання, хвилин	22,15	38,82	0,001

швидкість обробки інформації, та показниками тривалості сну. У метааналізі, проведеному L. Wu та співавторами [30], дослідники припускають, що між тривалістю сну та когнітивними розладами існує U-подібна залежність. Порівняно з контрольною групою (7–8 годин на добу), особи з короткою або довгою тривалістю сну мали вищий ризик розвитку когнітивних розладів, таких як ХА або деменція [30]. Як коротка тривалість сну (< 7 годин на ніч), так і погана суб'єктивна якість сну мають важливе значення для когнітивних функцій [31] або структур і функцій мозку [32, 33]. Однак у цій галузі необхідні додаткові дослідження з використанням більших вибірок, проспективного дизайну та публікації величини кореляцій нульових результатів, що може пролити світло на справжній взаємозв'язок між тривалістю сну та Аβ.

Ми встановили, що варіативність глікемії та гіпоглікемії була негативним фактором ризику у пацієнтів як з ЦД, так і з МС щодо впливу на рівень олігомерів, а саме зниження Аβ1–42 в спинномозковій рідині та зниження коефіцієнта співвідношення Аβ1–40/Аβ1–42. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури щодо ролі гіпоглікемії у виникненні ХА, зокрема в огляді літератури [34] зазначено механізми, які містять ендотеліальну дисфункцію, тромбоз та пошкодження нейронів, що спричиняють гіперфосфорилування тау-білка та накопичення Аβ у нейронах головного мозку.

Також сучасні дані літератури вказують на те, що при ЦД2 частота деменції збільшується на 25,4 % у пацієнтів з гіпоглікемією в анамнезі [35]. Частота і тяжкість гіпоглікемічних епізодів безпосередньо пов'язані з підвищеним ризиком когнітивних порушень, особливо у літніх людей. Ці дані підкреслюють важливість адекватного контролю глюкози у пацієнтів з діабетом для мінімізації гіпоглікемічних епізодів і, як наслідок, запобігання розвитку деменції, особливо в осіб з супутніми захворюваннями або ранніми ознаками зниження когнітивних функцій [35].

Висновки

У 48 % з обстежених нами 100 пацієнтів з метаболічним синдромом діагностовано легкий когнітивний розлад за даними шкали МоСА. Негативними факторами ризику щодо впливу на зниження пам'яті були рівні СРБ, глікованого гемоглобіну, а також РГН.

Виявлені нами зниження співвідношення Аβ42/Аβ40 у 8,0 % обстежених пацієнтів, зниження рівня Аβ1–42 у 35 % вказують на підвищене утворення токсичних олігомерів та фібрил Аβ у спинномозковій рідині у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Порушення сну, зміни печінкових лабораторних показників та підвищений рівень кортизолу були негативними предикторами впливу на показники олігомерів Аβ. Водночас нормальні рівні ЛГ та ФСГ виявилися позитивними предикторами щодо рівнів олігомерів Аβ.

За даними добового моніторингу глікемії, низька варіативність позитивно впливає на рівень олігомерів Аβ1–40 та Аβ1–42, але не має суттєвого впливу на їх співвідношення.

Пацієнти з метаболічним синдромом, у яких фіксувалась гіпоглікемія, мали меншу тривалість сну та порушення часу засинання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Конкурсна робота за державні кошти.

Внесок авторів. Жердьова Н.М. — концепція та дизайн дослідження; Копчак О.О. — написання та редагування тексту статті; Тодуров І.М. — редагування тексту статті; Перехрестенко О.В. — аналіз отриманих результатів; Гриневич К.О., Степура О.А., Орлик О.С. — збирання та обробка матеріалів.

Список літератури

1. Qiu SD, Zhang DD, Ma LY, Li QY, Wang LY, Wang YD, et al. Associations of metabolic syndrome with risks of dementia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2025 May;105(1):15-27. doi: 10.1177/1387287251326553. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40111916.
2. Tahmi M, Palta P, Luchsinger JA. Metabolic Syndrome and Cognitive Function. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Oct 19;23(12):180. doi: 10.1007/s11886-021-01615-y. PMID: 34668083.
3. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep;32(9):2060-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.252759. PMID: 22895667; PMCID: PMC3442257.
4. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024 Aug 10;404(10452):572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096926.
5. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev.* 2019 Nov;55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31430566.
6. Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, Coresh J, Windham BG, Power MC, et al. The Association of Late-Life Diabetes Status and Hyperglycemia with Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care.* 2019 Jul;42(7):1248-1254. doi: 10.2337/dc19-0120. Epub 2019 May 21. PMID: 31221696; PMCID: PMC6609963.
7. Liu Y, Liu Y, Qiu H, Haghbin N, Li J, Li Y, et al. Association of time in range with cognitive impairment in middle-aged type 2 diabetic patients. *BMC Endocr Disord.* 2024 Nov 8;24(1):241. doi: 10.1186/s12902-024-01772-5. PMID: 39516758; PMCID: PMC11546570.
8. Xia W, Luo Y, Chen YC, Chen H, Ma J, Yin X. Glucose Fluctuations Are Linked to Disrupted Brain Functional Architecture and Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2020;74(2):603-613. doi: 10.3233/JAD-191217. PMID: 32065795.
9. Zhong Y, Zhang XY, Miao Y, Zhu JH, Yan H, Wang BY, et al. The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients. *Biomed Environ Sci.* 2012 Feb;25(1):1-7. doi: 10.3967/0895-3988.2012.01.001. PMID: 22424620.
10. Rukadikar C, Shah CJ, Raju A, Papat S, Josekutty R. The Influence of Obesity on Cognitive Functioning Among Health-

- care Professionals: A Comprehensive Analysis. *Cureus*. 2023 Aug 3;15(8):e42926. doi: 10.7759/cureus.42926. PMID: 37667717; PMCID: PMC10475152.
11. Cui Y, Tang TY, Lu CQ, Ju S. Insulin Resistance and Cognitive Impairment: Evidence From Neuroimaging. *J Magn Reson Imaging*. 2022 Dec;56(6):1621-1649. doi: 10.1002/jmri.28358. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35852470.
 12. Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:687157. doi: 10.3389/fnins.2021.687157. PMID: 34349617; PMCID: PMC8326507.
 13. Tolar M, Hey J, Power A, Abushakra S. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 14;22(12):6355. doi: 10.3390/ijms22126355. PMID: 34198582; PMCID: PMC8231952.
 14. Brinkmalm G, Hong W, Wang Z, Liu W, O'Malley TT, Sun X, et al. Identification of neurotoxic cross-linked amyloid- β dimers in the Alzheimer's brain. *Brain*. 2019 May 1;142(5):1441-1457. doi: 10.1093/brain/awz066. PMID: 31032851; PMCID: PMC6487330.
 15. Gaspar RC, Villarreal SA, Bowles N, Hepler RW, Joyce JG, Shughrue PJ. Oligomers of beta-amyloid are sequestered into and seed new plaques in the brains of an AD mouse model. *Exp Neurol*. 2010 Jun;223(2):394-400. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.09.001. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19744481.
 16. Iljina M, Garcia GA, Dear AJ, Flint J, Narayan P, Michaels TC, et al. Quantitative analysis of co-oligomer formation by amyloid- β peptide isoforms. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28658. doi: 10.1038/srep28658. PMID: 27346247; PMCID: PMC4921824.
 17. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185-204. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113613. PMID: 21456963; PMCID: PMC3174086.
 18. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016 Jun;15(7):673-684. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27068280.
 19. Lewczuk P, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko P, Kornhuber J. Clinical significance of fluid biomarkers in Alzheimer's Disease. *Pharmacol Rep*. 2020 Jun;72(3):528-542. doi: 10.1007/s43440-020-00107-0. Epub 2020 May 8. PMID: 32385624; PMCID: PMC7329803.
 20. Zhao D, Wang J, Zhu Y, Zhang H, Ni C, Zhao Z, et al. Targeting the glymphatic system: A β accumulation and phototherapy strategies across different stages of Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*. 2025 Sep 24;14(1):49. doi: 10.1186/s40035-025-00510-8. PMID: 40993746; PMCID: PMC12459067.
 21. Moon C, Schneider A, Cho YE, Zhang M, Dang H, Vu K. Sleep duration, sleep efficiency, and amyloid β among cognitively healthy later-life adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2024 May 8;24(1):408. doi: 10.1186/s12877-024-05010-4. PMID: 38714912; PMCID: PMC11076214.
 22. Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*. 2017 Aug 1;140(8):2104-2111. doi: 10.1093/brain/awx148. PMID: 28899014; PMCID: PMC5790144.
 23. Blattner MS, Panigrahi SK, Toedebusch CD, Hicks TJ, McLeland JS, Banks IR, et al. Increased Cerebrospinal Fluid Amyloid- β During Sleep Deprivation in Healthy Middle-Aged Adults Is Not Due to Stress or Circadian Disruption. *J Alzheimers Dis*. 2020;75(2):471-482. doi: 10.3233/JAD-191122. PMID: 32250301; PMCID: PMC7246155.
 24. Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JA. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2014 Aug;71(8):971-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1173. PMID: 24887018.
 25. Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, Toedebusch CD, Boyd J, Elbert DL, et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):197-204. doi: 10.1002/ana.25117. PMID: 29220873; PMCID: PMC5876097.
 26. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med*. 2007 Jun;8(4):331-43. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.011. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17470412; PMCID: PMC2680680.
 27. Bellesi M, Pfister-Genskow M, Maret S, Keles S, Tononi G, Cirelli C. Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors. *J Neurosci*. 2013 Sep 4;33(36):14288-300. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5102-12.2013. PMID: 24005282; PMCID: PMC3874087.
 28. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2005 Mar;25(1):117-29. doi: 10.1055/s-2005-867080. PMID: 15798944.
 29. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014 Jan 8;81(1):12-34. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.025. PMID: 24411729; PMCID: PMC3921176.
 30. Wu L, Sun D, Tan Y. A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. *Sleep Breath*. 2018 Sep;22(3):805-814. doi: 10.1007/s11325-017-1527-0. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28589251.
 31. Lucey BP, Wisch J, Boerwinkle AH, Landsness EC, Toedebusch CD, McLeland JS, et al. Sleep and longitudinal cognitive performance in preclinical and early symptomatic Alzheimer's disease. *Brain*. 2021 Oct 22;144(9):2852-2862. doi: 10.1093/brain/awab272. PMID: 34668959; PMCID: PMC8536939.
 32. Baril AA, Beiser AS, Mysliwiec V, Sanchez E, DeCarli CS, Redline S, et al. Slow-Wave Sleep and MRI Markers of Brain Aging in a Community-Based Sample. *Neurology*. 2021 Mar 9;96(10):e1462-e1469. doi: 10.1212/WNL.0000000000011377. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33361258; PMCID: PMC8055313.
 33. De Looze C, Feeney JC, Scarlett S, Hirst R, Knight SP, Carey D, et al. Sleep duration, sleep problems, and perceived stress are associated with hippocampal subfield volumes in later life: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Sleep*. 2022 Jan 11;45(1):zsab241. doi: 10.1093/sleep/zsab241. PMID: 34558630.
 34. Ali NH, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Hadi NR, Assiri AA, Alrouji M, et al. Hypoglycemia and Alzheimer Disease Risk: The Possible Role of Dasiglucagon. *Cell Mol Neurobiol*. 2024 Jul 8;44(1):55. doi: 10.1007/s10571-024-01489-y. PMID: 38977507; PMCID: PMC11230952.
 35. Konda M, Lingutla C, Eruvuri V, Gatla SR, Vityala Y. Hypoglycemia as a risk factor for dementia in diabetes: a systematic review. *Adv Neurol*. 2025; Online ahead of print. doi: 10.36922/AN025270077.

Отримано/Received 04.11.2025

Рецензовано/Revised 30.01.2026

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2026 ■

Information about authors

Nadiia Zherdova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: zherdova@nas.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2716-8447>

Oksana Kopchak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation of Kyiv Medical University, Chief Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2666-0616>

Ivan Todurov, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Endocrine and Metabolic Surgery, Director of the State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: Todurov@nas.gov.ua; <https://orcid.org/0009-0000-2134-0301>

Oleksandr Perekhrestenko, MD, DSc, PhD, Deputy Director for Research, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: a.perekhrestenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8240-7095>

Kateryna Hrynevych, MD, PhD, Junior Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: k.hrynevych@kmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-2289-3046>

Olena Stepura, MD, PhD, Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: Stepura@nas.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2445-9927>

Olha Orlyk, MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: Orlyk_O@nas.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0040-1579>

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. Competitive work funded by the state.

Authors' contribution. N.M. Zherdova — study concept and design; O.O. Kopchak — manuscript writing and editing; I.M. Todurov — manuscript editing; O.V. Perekhrestenko — analysis of the obtained results; K.O. Hrynevych, O.A. Stepura, O.S. Orlyk — data collection and processing.

N.M. Zherdova¹, O.O. Kopchak^{1,2}, I.M. Todurov¹, O.V. Perekhrestenko¹, K.O. Hrynevych¹, O.A. Stepura¹, O.S. Orlyk¹

¹ State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² PHEE "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Assessment of the impact of individual modified risk factors on cognitive function and amyloid beta oligomer levels in cerebrospinal fluid in patients with metabolic syndrome

Abstract. Background. Metabolic syndrome is associated with an increased risk of cognitive impairment and dementia. Chronic hyperglycemia, glycemic variability, and insulin resistance contribute to neuroinflammation, accumulation of amyloid- β (A β) protein, and cognitive dysfunction; however, the traditional marker HbA1c does not reflect glycemic fluctuations or episodes of hypoglycemia. The purpose of the study was to assess the impact of glycemic variability on A β oligomer levels, cognitive function, and sleep disturbances in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods.** The study included 100 patients with metabolic syndrome (50 men and 50 women) aged 18–79 (mean of 55.27 ± 1.26) years with a mean body mass index of 33.34 ± 0.62 kg/m². All participants underwent clinical and anthropometric examination, as well as extended laboratory blood testing with evaluation of carbohydrate and lipid levels, hepatic and renal function, inflammatory and hormonal parameters. Glycemic variability was assessed using the Time in range index. Levels of amyloid- β oligomers in cerebrospinal fluid were determined, as well as A β 42/A β 40 ratio. Cognitive function and sleep parameters were evaluated using standardized neuropsychological tests and validated questionnaires. **Results.** The study detected cognitive impairment in 48.0 % of patients with metabolic syndrome according to the Montreal Cognitive Assessment, with predominant involvement of memory

(19.0–37.0 %), executive functions (up to 42.0 %), and information processing speed (70.0–88.0 %). Higher levels of C-reactive protein, fasting plasma glucose, and HbA1c correlated with memory decline, whereas gonadotropic hormone levels correlated with executive dysfunction. Sleep disturbances contributed to reduced information processing speed. The study revealed disturbances of amyloid metabolism in the overall cohort of patients with metabolic syndrome, including reduced A β 1–42 levels in 35.0 % and a pathological A β 42/A β 40 ratio in 8.0 % of cases; in type 2 diabetes mellitus, the prevalence of these changes increased to 44.6 and 12.5 %, respectively. Lower A β 1–42 levels correlated with sleep disturbances, increased liver enzyme activity, and cortisol levels, whereas higher follicle-stimulating and luteinizing hormones corresponded to higher A β oligomer levels. Glycemic variability and hypoglycemic episodes were associated with reduced A β 1–42 levels and a lower A β 42/A β 40 ratio. **Conclusions.** The study demonstrated a high prevalence of mild cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. Memory impairment was associated with markers of inflammation and glycemic control, whereas alterations in A β oligomer profiles were linked to sleep disturbances, liver function parameters, and hormonal balance.

Keywords: metabolic syndrome; cognitive impairment; β -amyloid; type 2 diabetes mellitus; sleep disturbances

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1710>Abeer Wali Ahmed¹, Mohammed S. Altaee¹, Saifaldeen Altaie¹, Mohammed Tahseen Yahya²¹ Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq² Ninevah Health Directorate, Ninevah, Iraq

Correlation between serum vitamin D, calcium, and site-specific bone mineral density

Abstract. Background. Bone mineral density (BMD) measurement by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) is an internationally accepted standard-of-care screening tool used to assess fragility-fracture risk. Society guidelines have recommended which populations may benefit from DEXA screening and the use of the fracture risk assessment tool to guide decisions regarding pharmacologic treatment for osteoporosis. Vitamin D and calcium are key controllers of bone health in that these vitamins affect BMD in various skeletal locations. The purpose of the study was to examine the relationship between the serum concentration of these nutrients and site-specific measurements of BMD using DEXA with an emphasis on sex-specific variation. **Materials and methods.** The study was performed in six months at the hospitals in Mosul, Iraq and on 150 participants (76 men, 74 women) of the age 31–91 years. Patients who had some chronic conditions were not included. The bone density was measured by DEXA over the hip, spine, and whole body. This took a scan of 5 to 10 minutes and patient data got captured. The outcomes are fat percentage and bone density that were interpreted by means of T-score, Z-score, and BMD to determine the severity of osteoporosis. **Results.** The research showed no age significant difference between both sexes but indicated sex differences in the affected bone parts. More males were lumbar involved compared to females who were hip involved. Males were more bone-mass, bone-area, BMD, and improved T-/Z-score. Females had higher vitamin D, but males had higher calcium. In males, bone density and vitamin D/calcium levels varied by region. In females, whole-body bone mineral content was highest, and lumbar spine had greatest bone loss. No significant regional differences in vitamin D or calcium were observed in females. **Conclusions.** The study showed higher bone mass and density in males, likely due to greater muscle mass and androgenic hormone effects, while females had lower values, especially in the spine, explained by postmenopausal estrogen deficiency, increasing osteoporosis risk.

Keywords: vitamin D; calcium; bone mineral density; dual-energy X-ray absorptiometry

Introduction

Bone health is a crucial aspect of human health and plays an essential role in structural support, locomotion, and mineral homeostasis. Bone mineral density (BMD) is the most important and widely used clinical tool for assessing bone integrity and predicting the risk of fracture among the multiple determinants of bone integrity [1]. Currently, the most precise, reproducible and non-invasive method of BMD assessment is dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), which prides itself on being the gold standard in the assessment. DEXA offers site-specific assessment and unique information with respect to the skeletal status of clinically important sites, such as the lumbar spine, hip, and total body. Knowledge of factors influencing BMD, especially site-specific testing, is important in the early recognition and prevention of metabolic bone diseases, including osteoporosis [2, 3].

Calcium and vitamin D are two important but direct bone metabolism, and mineralization nutrients. Calcium is the main mineral found in bone representing nearly 99 % of the body's calcium storage. Calcium-rich diets are essential for preserving bone mass and structural integrity. Vitamin D, in contrast, leads to effective calcium absorption in the gastrointestinal tract and also assists in calcium and phosphate homeostasis [4].

Osteoclastogenesis is highly dependent on the availability of calcium and vitamin D; hence deficiency in either nutrient will interfere with bone remodeling and there will be reduced BMD along with increased fracture risk. A large number of studies have confirmed the synergistic effects of serum calcium and vitamin D levels on indices of bone density [5]. Nonetheless, although the influence of these nutrients on BMD is clear, their relationships are not consistent among

populations and can depend on a multitude of factors such as age, ethnicity, and lifestyle, and especially, sex differences. Physiological and hormonal differences between men and women play an important role in bone metabolism [6]. Deficiency of estrogens in menopause women such as that, boosts the ossification circuit, whilst testosterone in men has an anabolic protective effect on the bone tissue.

Since it is different, then it is crucial that the sex-specific analysis is done to isolate the subtle relationships between vitamin D and calcium and BMD [7]. These complexities are more properly addressed in some recent research. Further, it was established that the relationship was only true among women and even more true after menopause as they exhibit greater sensitivity between serum vitamin D increases and calcium with corresponding regional BMD reductions measured by type tonometer using DEXA technology [8]. Perhaps due to skeletal maturation being more protracted in men than in women, and due to hormonal influence, the loss of BMD, and the sensitivity of such serum markers, may be less pronounced in men [9].

Nevertheless, mixed findings have also been obtained; in some reports, there has been a weak or no gender-related disparity among these parameters highlighting the fact that further in-depth studies are justified [10]. Besides this, the synthesising capacity of vitamin D depending on geographical location/culture can also do so, depending on insufficient exposure to the sun (this can be more appropriately linked to women, as opposed to men, especially in specific areas) or cultural beliefs [11]. In addition, sex is also related to diet and the level of physical activity, the commonality of vitamin D and calcium supplement, which could also alter the influence of body weight on the bone health outcomes. These variables highlight the importance of the contextual and demographic variables in the interpretation of bone health indices [12, 13]. Due to these issues, this paper will undertake the following research question: How the level of serum vitamin D and calcium is related to site-specific BMD measured by DEXA, and iron, in terms of sex differences. To give more illumination as to how these critical biochemical indicators interrelate with skeletal health amongst men and women, the study categorizes information by anatomy and gender [14, 15].

The purpose of the study was to examine the relationship between the serum concentration of these nutrients and site-specific measurements of BMD using DEXA with an emphasis on sex specific variation.

Materials and methods

The research was performed within the osteoporosis screening unit of a few hospitals such as Al-Salam hospital, Ibn Sina hospital and outpatient clinics at Mosul in Iraq. The study lasted for six months, beginning on October 1, 2024, and ending on March 1, 2024. The study included 150 patients of both sexes (76 males and 74 females) with ages ranging from 31 to 91 years. Some patients with hypothyroidism, cancer, diabetes, and rheumatoid arthritis were excluded from the study. An imaging test is performed to assess the condition of the hip bones, the entire body, and the spine. The examination mechanism involves the patient lying inside the device. The examination duration ranges

between 5–10 minutes. After that, the patient's data and information are entered, including height, age, weight, diseases, and gender. The examination area is then determined and a certain amount of radiation is directed to examine the part to be examined to determine the percentage of osteoporosis. The examination result is then displayed in detail to determine the percentage of osteoporosis. We can also determine the percentage of fat in the human body and bone density, which will be interpreted using three readings: (TSCORE-ZSCORE-BMD), (TSCORE) T-score, which are standard scores that compare an individual's (BMD) to the average maximum bone mass of a healthy young population.

Statistical analysis was used to analyze quantitative data, and provides methods for data description, simple inference for continuous and categorical data. The procedure involves the collection of data leading to test of the relationship between two statistical data sets. In this study all data are presented as frequency and percentage. We used SPSS (version 26) and the dependent t-test (two-tailed) and independent t-test (two-tailed) for variables that had a normally distributed distribution. For variables that did not have a normally distributed distribution, we used the Mann-Whitney U test, the Wilcoxon test, and the chi-square test. $P < 0.05$ was seen as statistically significant.

The study was approved by the human ethics committee of Department of Surgery, Ninevah medical college University. 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

Comparison of demographic and regional distribution characteristics between male and female patients

The results showed that the mean age of males was 59.82 ± 15.84 years, while that of females was 59.76 ± 13.96 years, with no statistically significant difference between the two groups ($P = 0.97$). Regarding the distribution of affected areas, significant differences were found between males and females ($P < 0.001$), with lumbar spine (AP) involvement being more common among males (47.4 %) compared to 20.3 % among females, while hip joint involvement was more prevalent among females (59.5 %) compared to 17.1 % among males. Total body involvement occurred in 35.5 % of males and 20.3 % of females.

Comparison of bone mineral parameters between male and female patients

The results of the study revealed that there exists a significant difference between males and females in all bone density and mass parameters ($P < 0.001$). It was found that the mean BMC of males was 145.01 g and that of females was 85.19 g, and the mean bone area (area) of males was 141.95 cm² and that of females was 89.10 cm². The average BMD among the male population was 1.06 g/cm² and it was more than the average of the female population that was 0.99 g/cm². Concerning the standard scores, males had an average Z-score of -1.30 , whereas the females had an average of -2.68 , and males had an average T-score of -1.32 , whereas females had

an average of -2.76 , which revealed that the lower bone density of females as compared to males prevailed in all the parameters studied.

Comparison of vitamin D and calcium levels between male and female patients

The finding revealed that males and females had a significant variation in serum vitamin D and calcium levels ($P < 0.001$). The average levels of vitamin D in females were 15.77 ± 6.54 ng/ml, which was more than the average levels of the vitamin in males which were 11.82 ± 6.99 ng/ml. Conversely, the average calcium levels of men were much higher and were 14.33 ± 7.87 mg/dl as opposed to 7.20 ± 1.36 mg/dl in women, which means that there are evident gender variations in mineral balance and vitamin content.

Bone mineral measurements in male patients according to skeletal region

The result of the bone density and mass analysis of males revealed a notable variation of the analyzed regions. The lumbar spine (AP spine) recording was 140.69 g and 1.08 g/cm² bone mass and BMD with a mean Z-score of -0.99 . The highest bone mass mean was measured at the hip joints and was 211.69 g and 231.99 cm². Nonetheless, the median mineral density was reduced at 0.95 g/cm² and the

Z-score was -1.96 which shows more bone density weakness than the spine. The average bone mass of the entire body was 118.66 g and the mean mineral density is 1.09 g/cm² and $Z = -1.38$. Such outcomes demonstrate the existence of statistically significant differences between the various bone parts in men, and a relative advantage of bone density at the lumbar spine than the hip joints and to the entire body.

Vitamin D and calcium levels in male patients according to skeletal regions

The findings indicated that there is also a great variation in the level of vitamin D and calcium among the various regions of the bones among males ($P < 0.001$). Hip region registered the highest mean of vitamin D which was 15.84 ± 5.66 ng/ml and the whole body region with a mean of 15.22 ± 9.01 ng/ml was next and the highest level was in the lumbar spine (AP) region with a mean of 7.81 ± 1.44 ng/ml. Regarding the calcium concentration, the lumbar spine had 18.35 ± 7.52 mg/dl as the highest mean with the lowest mean of 7.67 ± 1.94 mg/dl in the hip region and a whole body mean of 12.16 ± 7.17 mg/dl. These findings are an indication of a significant difference in bone region coverage of vitamin D and calcium levels, which can be evidence of a disparity in bone metabolism or mechanical loading by the various regions.

Table 1. Analysis of age and affected skeletal regions based on gender

Parameters		Males (n = 76)	Females (n = 74)	P-value
Age (years), mean ± SD		59.82 ± 15.84	59.76 ± 13.96	0.97 ^{NS}
Region, n (%)	AP spine	36 (47.4)	15 (20.3)	< 0.001 ^{**}
	Hip joints	13 (17.1)	44 (59.5)	
	Whole body	27 (35.5)	15 (20.3)	

Notes: * — t-test; ** — chi-square test; NS — non-significant.

Table 2. Analysis of BMC, BMD, and related scores by gender

Group		BMC (g)	Area (cm ²)	BMD (g/cm ²)	Z-score	T-score
Males	N	76	76	76	76	76
	Mean	145.01	141.95	1.06	-1.30	-1.32
	Median	118.02	113.08	1.02	-1.35	-1.40
	Min.	13.47	11.82	0.87	-3.1	-3.1
	Max.	358.03	404.04	1.81	0.3	0.2
Females	N	74	74	74	74	74
	Mean	85.19	89.10	0.99	-2.68	-2.76
	Median	32.11	32.56	0.99	-2.90	-3.00
	Min.	10.88	11.96	0.66	-3.7	-3.9
	Max.	358.83	404.84	1.24	-1.6	-1.6
P-value*		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: * — Mann-Whitney U test.

Table 3. Serum concentrations of vitamin D and calcium by gender, mean ± SD

Parameters	Males (n = 76)	Females (n = 74)	P-value
Vitamin D (ng/ml)	11.82 ± 6.99	15.77 ± 6.54	< 0.001
Calcium (mg/dl)	14.33 ± 7.87	7.20 ± 1.36	< 0.001

Table 4. Comparison of BMC, area, BMD, and standard scores in AP spine, hip joints, and whole body among males

Group		BMC (g)	Area (cm ²)	BMD (g/cm ²)	Z-score	T-score
AP spine	N	36	36	36	36	36
	Mean	140.69	131.09	1.08	-0.99	-1.03
	Median	118.72	113.15	1.02	-1.00	-1.00
	Min.	101.00	100.10	0.94	-1.6	-1.8
	Max.	236.20	230.30	1.81	0.3	-0.3
Hip joints	N	13	13	13	13	13
	Mean	211.69	231.99	0.95	-1.96	-2.09
	Median	225.71	259.32	0.93	-1.80	-1.80
	Min.	14.33	15.26	0.87	-3.1	-3.1
	Max.	358.03	404.04	1.17	-1.6	-1.6
Whole body	N	27	27	27	27	27
	Mean	118.66	113.07	1.09	-1.38	-1.35
	Median	112.20	109.54	1.03	-1.60	-1.50
	Min.	13.47	11.82	0.92	-2.3	-2.3
	Max.	358.03	345.70	1.69	-0.4	0.2
P-value		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.001	< 0.001

Table 5. Comparison of serum vitamin D and calcium concentrations in AP spine, hip joints, and whole body in males, mean ± SD

Parameters	AP region	Hip region	Whole body	P-value
Vitamin D (ng/ml)	7.81 ± 1.44	15.84 ± 5.66	15.22 ± 9.01	< 0.001
Calcium (mg/dl)	18.35 ± 7.52	7.67 ± 1.94	12.16 ± 7.17	< 0.001

Bone density and related parameters in female patients according to skeletal regions

The findings revealed that there was a variation between the values of bone density between the various regions of the body amongst females though not all the variations were found to be statistically significant ($P > 0.05$). The mean bone mass content (BMC) and area were the highest in the whole body region; 142.46 g and 152.79 cm², respectively, whereas the hip area was the least 71.89 cm², and the mean BMC was 69.95 g. The lumbar spine (AP) had the highest bone mineral density (1.05 g/cm²), followed by the whole body area (0.96 g/cm²) and the hip area (0.98 g/cm²). In terms of Z-scores and T-scores, the lowest values were observed in the lumbar spine region of -3.15 and -3.16, respectively, which implies that the bone density of the area was highly depleted on the basis of reference standards. The results indicate bone density distributions differences in females according to bone region and this may need specific approaches to examine and manage osteoporosis.

Vitamin D and calcium levels in female patients according to skeletal regions

Results of the study on females did not exhibit any statistically significant difference in the level of vitamin D and calcium in the different bone regions ($P > 0.05$). The maximum and minimum vitamin D level was found in the whole body region with a mean of 17.21 ng/ml and lumbar spine

region with a mean of 17.38 ng/ml respectively and this was also the case with the calcium level, with the highest value recorded in the lumbar spine region of 6.70 mg/dl and the lowest value recorded in the hip region of 7.32 mg/dl. These findings indicate a relative equilibrium of vitamin D and calcium concentration in the bone areas of females, with no notable variations with respect to clinical implications.

Discussion

Findings indicated males had significantly higher bone mineral content, bone area (141.95 cm²), and BMD 1.06 g/cm² than females (bone area: 89.10 cm²; BMD: 0.99 g/cm²), all $P < 0.001$. Also, females were much lower in the scores of Z 80 and T 80, which represented more osteopenic and osteoporotic females. These were the findings that were consistent with previous research [16], which touched on the variance between males and females and remarked that males appear with more bone mineral content and density due to the size of their bones and their greater peak bone mass.

The reduced values in males were observed to be, comparative, with the results of [17], who observed that this was as a result of changes in hormones, mainly the loss of estrogen in menopause contributing to an increase in bone resorption. The discrepancies may also be due to other lifestyle factors, a reduction in physical activity, and the possible lack of nutrients in certain geographic regions that are observed to exist in females [18].

Unlike our results [19], found no significant gender differences in BMD despite the young adults and this they attribute to the better vitamin D supplementation and physical activity among their females which indicate that lifestyle interventions can be used to participate in mitigating bone loss. The biological theory which explains the differences that are seen is based on the fact that males present a greater mechanical loading and a greater muscle mass compared to the females which trigger the bones to form via the mechanotransduction pathway [20]. In females, reduced estrogen accelerates osteoclast activity, resulting in reduced function of the osteoblast and, in turn, decreased bone density [21].

Despite this, males had significantly higher calcium levels (14.33 ± 7.87 mg/dl vs. 7.20 ± 1.36 mg/dl) than females ($P < 0.001$) while females have significantly higher levels of serum vitamin D (15.77 ± 6.54 ng/ml) than males (11.82 ± 6.99 ng/ml). In females, the high vitamin D corroborates the results obtained by [22], who observed higher vitamin D levels among females which could be a result of higher vitamin D supplement intake or sun exposure behaviors. Conversely, a study conducted by [23], included higher vitamin D in males, which is explained due to views spent outside [24].

This higher calcium in males would seem paradoxical but may be explained by either less mineralization, dietary calcium intake or the rate of bone turnover. According to [25], men appreciate more calcium-containing foods, which may explain our results. In addition, in females, especially

in post-menopausal women, greater bone turnover could cause lower serum calcium by greater deposit of calcium into bone if occurred during periods of bone formation [26, 27]. Significant differences were detected between skeletal sites in males, with the highest BMD recorded in the AP spine (1.08 g/cm²) as compared to hip (0.95 g/cm²) and whole body (1.09 g/cm²), $P < 0.01$. These results confirm earlier findings by [28], discovered regional differences in bone density, with the spine usually having higher BMD due to its trabecular-rich structure, which is more sensitive to mechanical loading and is hormonally regulated [29].

Conversely, this implies lower BMD in aging top populations, which contrasts with our finding that the hip is cortical bone dominant with respect to [30], on the age-dependent cortical bone thinning. This was very much in concert with ours, which showed hip BMD lower than either spine or whole body [31, 32]. It can also represent varying bone remodelling rates depending on each body part (high turnover (i.e. spine) more vulnerable to system changes). The analysis shows that there is a significant difference in terms of vitamin D and calcium level in different bony compartments of males with the vitamin D highest concentration in the hip compartment (15.84 ± 5.66 ng/ml) and the calcium highest concentration in the AP compartment (18.35 ± 7.52 mg/dl) ($P < 0.001$). Local bone remodeling activity can be the reason of this regional dichotomy [33, 34]. Adds more by stating that regions of increased mechanical activity exhibit an increase in metabolic activity thus

Table 6. Comparison of BMC, area, BMD, Z-score, and T-score in AP spine, hip joints, and whole body in females

Group		BMC (g)	Area (cm ²)	BMD (g/cm ²)	Z-score	T-score
AP region	N	15	15	15	15	15
	Mean	72.66	75.87	1.05	-3.15	-3.16
	Median	32.57	32.66	1.08	-3.20	-3.20
	Min.	14.27	12.62	0.66	-3.6	-3.6
	Max.	226.71	260.12	1.24	-2.7	-2.6
Hip region	N	44	44	44	44	44
	Mean	69.95	71.89	0.98	-2.40	-2.50
	Median	31.61	31.76	0.99	-1.90	-2.60
	Min.	10.88	11.96	0.76	-3.7	-3.8
	Max.	358.83	365.13	1.17	-1.6	-1.6
Whole body	N	15	15	15	15	15
	Mean	142.46	152.79	0.96	-3.01	-3.12
	Median	60.20	60.02	0.97	-3.00	-3.10
	Min.	11.96	12.76	0.76	-3.7	-3.9
	Max.	358.83	404.84	1.12	-2.4	-2.5
P-value		0.07 ^{NS}	0.058 ^{NS}	0.09 ^{NS}	< 0.01	< 0.01

Table 7. Comparison of serum vitamin D and calcium concentrations across AP spine, hip joints, and whole body in females, mean \pm SD

Parameters	AP region	Hip region	Whole body	P-value
Vitamin D (ng/ml)	17.38 ± 6.77	14.74 ± 6.54	17.21 ± 6.11	0.25 ^{NS}
Calcium (mg/dl)	6.70 ± 1.33	7.32 ± 1.17	7.34 ± 1.81	0.28 ^{NS}

causing a regional variation in the utilization of calcium and vitamin D metabolism [35]. Adding support to this, a study carried out by Heaney et al. It was found by [36] that vitamin D receptors are more activated in weight-bearing bones such as the hip, which may explain the increased vitamin D in this area. On the other hand, the higher calcium in the AP compartment may suggest enhanced bone formation activity within the vertebrae [37]. Females showed no notable variation among skeletal sites for BMC, area, or BMD ($P > 0.05$), in contrast to the males. However, despite higher values of BMC and area in the whole body, those were not statistically significant. This observation is not consistent with studies such as that of [38], who found significant regional variations in postmenopausal women with the hip demonstrating the most bone loss. Nonetheless, our results are in agreement with [39], who posited that in some populations, such as those with low vitamin D and poor nutrition, uniform bone loss patterns may be observed since these factors affect all skeletal sites homogeneously [40]. The lack of significant regional variation may be explained by uniformly reduced estrogen levels post-menopause, leading to systemic bone resorption without regional preference [41]. In females, there were no degrees of difference in vitamin D and calcium background scans across the imaging parts of the skeleton (2 areas) ($P > 0.05$). AP spine vitamin D levels were relatively consistent (17.38 ± 6.77 ng/ml) with hip (14.74 ± 6.54 ng/ml) and whole body (17.21 ± 6.11 ng/ml). This consistency aligns with the observations of [42], who showed there were few regional differences in vitamin D and calcium amongst postmenopausal women, overall there are low levels even in vitamin D deficient people. However, this is in contrast to results by [43], showing higher concentrations of vitamin D in other regions (hip), which could be attributed to greater perfusion and metabolic activity. One possible explanation for our uniform findings is the widespread deficiency or insufficiency of vitamin D and calcium across the female participants, leading to consistently low values irrespective of skeletal site. Furthermore, inadequate sun exposure and dietary intake, as noted in this population, may contribute to these findings [44].

Conclusions

The researchers came up with the conclusion that males are found to possess more bone mass and bone density than women because they have hormonal differences, greater body size, and more muscle mass, which stimulate bone formation. Women were more vulnerable to osteoporosis particularly in the lumbar spine which could be attributed to reduced estrogen levels after menopause. Variation in vitamin D and calcium in the region is indicative of a difference in bone metabolism and mechanical loading.

References

1. Al-Hourani K, Tsang SJ, Simpson AHRW. Osteoporosis: current screening methods, novel techniques, and preoperative assessment of bone mineral density. *Bone Joint Res.* 2021 Dec;10(12):840-843. doi: 10.1302/2046-3758.1012.BJR-2021-0452.R1.
2. Wang F, Zheng L, Theopold J, Schleifenbaum S, Heyde CE, Osterhoff G. Methods for bone quality assessment in human bone tissue:

a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2022 Mar 21;17(1):174. doi: 10.1186/s13018-022-03041-4.

3. Kadri A, Binkley N, Daffner SD, Anderson PA. Fracture in Patients with Normal Bone Mineral Density: An Evaluation of the American Orthopaedic Association's Own the Bone Registry. *J Bone Joint Surg Am.* 2023 Jan 18;105(2):128-136. doi: 10.2106/JBJS.22.00012.
4. Van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D and Bone: A Story of Endocrine and Auto/Paracrine Action in Osteoblasts. *Nutrients.* 2023 Jan 17;15(3):480. doi: 10.3390/nu15030480.
5. 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.
6. Malczewska-Lenczowska J, Surała O, Granda D, Szczepańska B, Czaplicki A, Kubacki R. The Relationship between Bone Health Parameters, Vitamin D and Iron Status, and Dietary Calcium Intake in Young Males. *Nutrients.* 2024 Jan 9;16(2):215. doi: 10.3390/nu16020215.
7. De Sire A, Gallelli L, Marotta N, Lippi L, Fusco N, et al. Vitamin D Deficiency in Women with Breast Cancer: A Correlation with Osteoporosis? A Machine Learning Approach with Multiple Factor Analysis. *Nutrients.* 2022 Apr 11;14(8):1586. doi: 10.3390/nu14081586.
8. Wood K, McCarthy S, Pitt H, Randle M, Thomas SL. Women's experiences and expectations during the menopause transition: a systematic qualitative narrative review. *Health Promot Int.* 2025 Jan 17;40(1):daaf005. doi: 10.1093/heapro/daaf005.
9. Harper JC, Phillips S, Biswakarma R, Yasmin E, Saridogan E, et al. An online survey of perimenopausal women to determine their attitudes and knowledge of the menopause. *Womens Health (Lond).* 2022 Jan-Dec;18:17455057221106890. doi: 10.1177/17455057221106890.
10. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, 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.
11. Moitra P, Madan J. Impact of screen time during COVID-19 on eating habits, physical activity, sleep, and depression symptoms: A cross-sectional study in Indian adolescents. *PLoS One.* 2022 Mar 8;17(3):e0264951. doi: 10.1371/journal.pone.0264951.
12. Pérez-Rodrigo C, Gianzo Citores M, Hervás Bárbara G, Ruiz-Litago F, Casis Sáenz L, et al. Patterns of Change in Dietary Habits and Physical Activity during Lockdown in Spain Due to the COVID-19 Pandemic. *Nutrients.* 2021 Jan 21;13(2):300. doi: 10.3390/nu13020300.
13. Qu Z, Yang F, Yan Y, Hong J, Wang W, et al. Relationship between Serum Nutritional Factors and Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):e2434-e2443. doi: 10.1210/clinem/dgab085.
14. Nakama C, Kadowaki T, Choo J, El-Saed A, Kadota A, et al. Cross-sectional association of bone mineral density with coronary artery calcification in an international multi-ethnic population-based cohort of men aged 40–49: ERA JUMP study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Aug 18;30:100618. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100618.
15. Karlafti E, Dontas I, Lambrinoudaki I, Vlamis I, Lampropoulou-Adamidou K, et al. Site specific differences in vBMD and geometry in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2024 Jan;83(1):205-213. doi: 10.1007/s12020-023-03491-8.
16. Cherukuri L, Kinninger A, Birudaraju D, Lakshmanan S, Li D, et al. Effect of body mass index on bone mineral density is

- age-specific. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Jun 7;31(6):1767-1773. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.027.
17. Mello JB, Pedretti A, García-Hermoso A, Martins CML, Gaya AR, et al. Exercise in school Physical Education increase bone mineral content and density: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Sport Sci.* 2022 Oct;22(10):1618-1629. doi: 10.1080/17461391.2021.1960426.
18. Deng KL, Yang WY, Hou JL, Li H, Feng H, Xiao SM. Association between Body Composition and Bone Mineral Density in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Nov 18;18(22):12126. doi: 10.3390/ijerph182212126.
19. Bartolomei S, Grillone G, Di Michele R, Cortesi M. A Comparison between Male and Female Athletes in Relative Strength and Power Performances. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021 Feb 9;6(1):17. doi: 10.3390/jfink6010017.
20. Ben Mansour G, Kacem A, Ishak M, Grélot L, Ftaiti F. The effect of body composition on strength and power in male and female students. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2021 Nov 28;13(1):150. doi: 10.1186/s13102-021-00376-z.
21. St Pierre SR, Peirlinck M, Kuhl E. Sex Matters: A Comprehensive Comparison of Female and Male Hearts. *Front Physiol.* 2022 Mar 22;13:831179. doi: 10.3389/fphys.2022.831179.
22. Shlisky J, Mandlik R, Askari S, Abrams S, Belizian JM, et al. Calcium deficiency worldwide: prevalence of inadequate intakes and associated health outcomes. *Ann NY Acad Sci.* 2022 Jun;1512(1):10-28. doi: 10.1111/nyas.14758.
23. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, et al. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 4;22(4):1568. doi: 10.3390/ijms22041568.
24. Ziegler DV, Vindrieux D, Goehrig D, Jaber S, Collin G, et al. Calcium channel ITPR2 and mitochondria-ER contacts promote cellular senescence and aging. *Nat Commun.* 2021 Feb 1;12(1):720. doi: 10.1038/s41467-021-20993-z.
25. Chmiel JA, Stuivenberg GA, Al KF, Akouris PP, Razvi H, et al. Vitamins as regulators of calcium-containing kidney stones — new perspectives on the role of the gut microbiome. *Nat Rev Urol.* 2023 Oct;20(10):615-637. doi: 10.1038/s41585-023-00768-5.
26. Takata Y, Yang JJ, Yu D, Smith-Warner SA, Blot WJ, et al. Calcium Intake and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis of 12 Prospective Cohort Studies. *J Nutr.* 2023 Jul;153(7):2051-2060. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.03.011.
27. George KS, Munoz J, Ormsbee LT, Akhavan NS, Foley EM, et al. The Short-Term Effect of Prunes in Improving Bone in Men. *Nutrients.* 2022 Jan 10;14(2):276. doi: 10.3390/nu14020276.
28. Turcotte AF, O'Connor S, Morin SN, Gibbs JC, Willie BM, et al. Association between obesity and risk of fracture, bone mineral density and bone quality in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jun 8;16(6):e0252487. doi: 10.1371/journal.pone.0252487.
29. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, Bisaccia M, Ceccarini P, Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 20;22(4):2105. doi: 10.3390/ijms22042105.
30. Jain RK, Vokes T. BMDs Derived from Total Body DXA are Strongly Correlated with Dedicated Hip and Spine BMD and are Associated with Prior Fractures in NHANES. *J Clin Densitom.* 2022 Jul-Sep;25(3):349-356. doi: 10.1016/j.jocd.2021.11.013.
31. Kim MW, Lee DH, Huh JW, Bai JW. The impact of obesity on the accuracy of DXA BMD for DXA-equivalent BMD estimation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Dec 26;23(1):1130. doi: 10.1186/s12891-022-06076-0.
32. Du Y, Tao S, Oh C, No J. The Function of Body Mass Index in the Older with Osteosarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Obes Metab Syndr.* 2023 Mar 30;32(1):77-86. doi: 10.7570/jomes22057.
33. Alghadir AH, Gabr SA, Iqbal A. Concurrent effects of high-intensity interval training and vitamin D supplementation on bone metabolism among women diagnosed with osteoporosis: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Apr 21;26(1):381. doi: 10.1186/s12891-025-08275-x.
34. Aschauer R, Unterberger S, Zöhrer PA, Draxler A, Franzke B, et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation and Resistance Training on 25-Hydroxyvitamin D Status and Functional Performance of Older Adults: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021 Dec 26;14(1):86. doi: 10.3390/nu14010086.
35. Ashraf H, Maghbouli N, Abolhasani M, Zandi N, Nematizadeh M, et al. Serum vitamin D concentration and anthropometric indicators of adiposity in adults without or with low dose statin users: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr.* 2024 Dec 2;43(1):206. doi: 10.1186/s41043-024-00668-3.
36. Abhood MJ, Abdullah AH. Multinomial risk modeling of osteopenia and osteoporosis in Iraqi women: comparative contributions of osteoprotegerin and vitamin D3. *J Genet Eng Biotechnol.* 2026 Mar 13;24(2):100681. doi: 10.1016/j.jgeb.2026.100681.
37. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, Ceccarini P, Bisaccia M, et al. Obesity and Bone: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 20;22(24):13662. doi: 10.3390/ijms222413662.
38. Maïmoun L, Renard E, Humbert L, Aouinti S, Mura T, et al. Modification of bone mineral density, bone geometry and volumetric BMD in young women with obesity. *Bone.* 2021 Sep;150:116005. doi: 10.1016/j.bone.2021.116005.
39. Jepsen KJ, Bigelow EMR, Goulet RW, Nolan BT, Casden MA, et al. Structural differences contributing to sex-specific associations between FN BMD and whole-bone strength for adult White women and men. *JBMR Plus.* 2024 Jan 30;8(4):zjae013. doi: 10.1093/jbmrpl/zjae013.
40. Baxter-Jones ADG, Jackowski SA. Sex differences in bone mineral content and bone geometry accrual: a review of the Paediatric Bone Mineral Accrual Study (1991–2017). *Ann Hum Biol.* 2021 Sep;48(6):503-516. doi: 10.1080/03014460.2021.2014568.
41. Hart DA. Sex Differences in Biological Systems and the Conundrum of Menopause: Potential Commonalities in Post-Menopausal Disease Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 8;23(8):4119. doi: 10.3390/ijms23084119.
42. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Jun;43:276-282. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.040.
43. Al-Rawaf SA, Mousa ET, Kamal Abdulhussein F. Correlation between Serum Vitamin D and Calcium Levels in Missed Miscarriage. *Arch Razvi Inst.* 2022 Aug 31;77(4):1349-1353. doi: 10.22092/ARI.2022.357400.2037.
44. Da Silveira EA, Moura LANE, Castro MCR, Kac G, Hadler MCCM, et al. Prevalence of Vitamin D and Calcium Deficiency and Insufficiency in Women of Childbearing Age and Associated Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Oct 17;14(20):4351. doi: 10.3390/nu14204351.

Received 09.12.2025

Revised 30.03.2026

Accepted 02.04.2026 ■

Information about authors

Abeer Wali Ahmed, Assistant Professor, Department of Surgery, Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq; e-mail: abeer.ahmed@uoninevah.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-9387-6807>

Mohammed S. Altaee, Assistant Lecturer, Department of Physiology, Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq; e-mail: Mohammed.Salem@uoninevah.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0004-7353-684X>

Saifaldeen Altaie, Assistant Lecturer, Department of Physiology, Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq; e-mail: saifaldeen.ahmed@uoninevah.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0001-7385-4654>

Mohammed Tahseen Yahya, Senior Diagnostic Radiologist, Ninevah Health Directorate, Ninevah, 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.

Abeer Wali Ahmed¹, Mohammed S. Altaee¹, Saifaldeen Altaie¹, Mohammed Tahseen Yahya²

¹ Ninevah Medical College, University of Ninevah, Ninevah, Iraq

² Ninevah Health Directorate, Ninevah, Iraq

Кореляція між сироватковими рівнями вітаміну D і кальцію та мінеральною щільністю кісткової тканини

Резюме. *Актуальність.* Вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) є міжнародно визнаним стандартним інструментом для оцінки ризику переломів, пов'язаних із крихкістю кісток. Рекомендації товариств вказують, яким групам населення може бути корисний скринінг за допомогою DEXA та використання інструменту оцінки ризику переломів (FRAX) для прийняття рішень щодо фармакологічного лікування остеопорозу. Вітамін D та кальцій є ключовими маркерами здоров'я кісток, оскільки впливають на МЩКТ у різних ділянках скелета. **Мета:** вивчити зв'язок між концентрацією вітаміну D і кальцію в сироватці крові й показниками мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою DEXA з акцентом на стать обстежених. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилося протягом шести місяців у лікарнях м. Мосул, Ірак, за участю 150 осіб (76 чоловіків, 74 жінки) віком від 31 до 91 року. Пацієнти з деякими хронічними захворюваннями не були включені. Мінеральна щільність кісткової тканини вимірювалася за допомогою DEXA на рівні стегна,

хребта та всього тіла. Сканування тривало від 5 до 10 хвилин з реєстрацією всіх показників. Відсоток жирової тканини та дані МЩКТ інтерпретували за допомогою T-показника, Z-показника для визначення ступеня тяжкості остеопорозу. **Результати.** Дослідження не виявило суттєвої різниці між жінками й чоловіками за віком, але вказало на статеві відмінності в ураженні певних кісток. У чоловіків відзначалося більше ураження поперекового відділу хребта, тоді як у жінок — стегнового. Чоловіки мали кращі параметри МЩКТ та показник T-/Z-шкали. У жінок зафіксовано вищий рівень вітаміну D, а в чоловіків — кальцію. **Висновки.** Дослідження показало вищу мінеральну щільність кісткової тканини в чоловіків, ймовірно, через більшу м'язову масу та вплив андрогенних гормонів, тоді як у жінок ці значення були нижчі, особливо на рівні хребта, що пояснюється дефіцитом естрогенів в постменопаузальному періоді зі збільшенням ризику розвитку остеопорозу.

Ключові слова: вітамін D; кальцій; мінеральна щільність кісткової тканини; двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія

Непорада В.Г.¹, Величко В.І.², Гавриченко Д.Г.², Лагода Д.О.², Русаков В.В.^{1,3}

¹ Медичний дім «Odrex», м. Одеса, Україна

² Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

³ Національний університет «Одеська політехніка», м. Одеса, Україна

Ожиріння в реальній клінічній практиці: десятирічний ретроспективний аналіз ступеня, віку, статі та маршрутів пацієнтів

Резюме. Актуальність. Ожиріння є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності, поширеність якої невпинно зростає у всьому світі. Надлишкова маса тіла та ожиріння асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних, ендокринних та метаболічних захворювань, зниженням якості життя та значними економічними втратами. В Україні епідеміологічні дані щодо ожиріння обмежені, а результати реальної клінічної практики вивчені недостатньо. **Мета:** описати епідеміологічний профіль пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням у реальній клінічній практиці за 2016–2025 роки, оцінити віково-статеві відмінності розподілу ступенів індексу маси тіла (ІМТ) та проаналізувати маршрути направлення пацієнтів до лікарів-спеціалістів. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне одноцентрове спостережне дослідження з аналізом 8760 електронних медичних карт пацієнтів віком від 5 до 83 років, які перебували на лікуванні у період 2016–2025 років. Оцінювали демографічні показники, значення ІМТ, категорії ожиріння та напрямки направлення до спеціалістів. Статистичний аналіз виконували з використанням описових та порівняльних методів. **Результати.** Переважну частку пацієнтів становили особи віком 18–45 років (55,0 %). Жінки домінували у загальній вибірці (67,9 %), тоді як у чоловіків відносно частіше спостерігалися тяжкі форми ожиріння. Крайні форми ожиріння (ІМТ ≥ 40 кг/м²) виявлено у 15,3 % пацієнтів, при цьому їх частка вірогідно зростала протягом періоду спостереження. Найчастіше пацієнти направлялися до ендокринолога (56,1 %), що асоціювалося з вищими категоріями ІМТ. **Висновки.** Отримані результати свідчать про значну поширеність ожиріння серед осіб працездатного віку та зростання частки тяжких форм у реальній клінічній практиці. Це підкреслює необхідність раннього виявлення, мультидисциплінарного підходу та подальших досліджень ожиріння в Україні. **Ключові слова:** ожиріння; надлишкова маса тіла; індекс маси тіла; реальна клінічна практика; епідеміологія; тяжке ожиріння; маршрути пацієнтів

Вступ

Ожиріння є однією з найактуальніших глобальних проблем охорони здоров'я ХХІ століття. У 2022 році понад 1 мільярд людей у світі жили з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²) — приблизно кожен восьмий дорослий [1]. Поширеність ожиріння у дорослих зросла більше ніж удвічі з 1990 року, а у дітей більше ніж у чотири рази [1]. Такі драматичні тенденції спонукали експертів охарактеризувати ожиріння як глобальну епідемію або навіть пандемію за своїми масштабами [2].

Відомо, що епідемія ожиріння є справді всесвітнім явищем, яке виходить за межі соціально-економічних та географічних кордонів [3, 4]. Колись ожиріння асоціювалося переважно з заможними суспільствами, а тепер прискорено поширюється країнами з низьким та середнім рівнем доходу [5, 6]. Дослідження вказують, якщо теперішні тенденції зберуться, то до 2035 року понад половина населення світу матиме надлишкову масу тіла (НадМТ) або ожиріння [7]. Такі прогнози вказують на різке зростання захворювань та смертей, асоційованих з ожирінням, у найближчі десятиліття.

Щодо епідеміологічних даних по Україні, на жаль, ми маємо лише дані на 2019 рік за результатами дослідження STEPS. Ці дані розміщено на всіх відкритих ресурсах. До прикладу, Global Obesity Observatory і самі мають дані, наведені на рис. 1.

З рис. 1 видно, що 24,8 % дорослого населення України мали ожиріння, жінки більше, ніж чоловіки.

Причини цього глобального зростання ожиріння є багатофакторними та складними. По суті, ожиріння розвивається через хронічний дисбаланс між споживанням та витратами енергії [9, 10], оскільки раціон у всьому світі змістився в бік висококалорійних, оброблених продуктів та напоїв, а рівень фізичної активності знизився через урбанізацію, сидячу роботу тощо. Сучасне середовище як у міських, так і в сільських районах часто сприяє переїданню та бездіяльності — «ожирогенне» середовище, що характеризується легкою доступністю недорогих, енергетично щільних продуктів та обмеженими можливостями для фізичних вправ [11, 12]. Дослідження показують, що генетичні, ендокринні та метаболічні фактори модулюють схильність людини до збільшення маси тіла [13, 14].

Окрім біологічних факторів та факторів способу життя, соціально-економічні та психосоціальні детермінанти суттєво сприяють епідемії ожиріння. У багатьох суспільствах існує добре задокументована зворотна залежність між соціально-економічним статусом та ожирінням: громади з нижчим рівнем доходу або освіти часто мають вищі показники ожиріння [15]. Обмежені ресурси можуть обмежувати доступ до здорової їжі (наприклад, свіжих продуктів) та безпечних місць для фізичних вправ, тоді як дешеві ультраоброблені продукти та солодкі напої стають основними продуктами харчування в домогосподарствах з низьким рівнем доходу. Більше того, хронічний стрес та несприятливі соціальні умови можуть сприяти нездоровій харчовій поведінці [16, 17]. Їжа часто використовується як механізм подолання стресу або емоційного дистресу, що призводить до «емоційного переїдання». Усі ці фактори є актуальними для України останніми роками. Пандемія COVID-19, повномасштабне російське військове вторгнення безперечно вплинули на метаболічний стан українців.

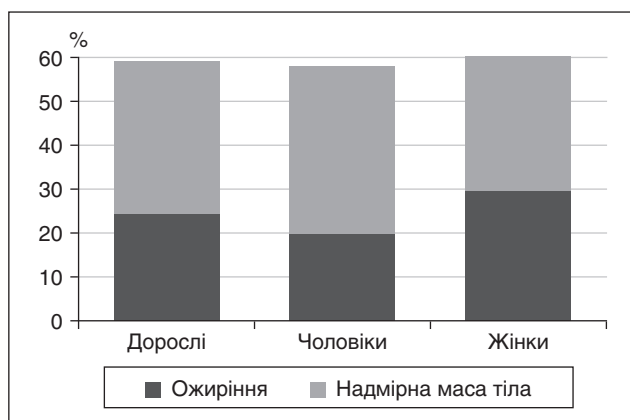


Рисунок 1. Епідеміологія ожиріння в Україні. Результати дослідження STEPS, 2019 рік [8]

Зараз ми маємо проблему з епідеміологічними дослідженнями ожиріння в Україні. Недостатня діагностика, невчасно встановлений діагноз, низький рівень звернення пацієнтів по медичну допомогу, складнощі в наданні медичної допомоги тощо стають перешкодою у встановленні діагнозу та отриманні медичної допомоги пацієнтами, які живуть з НадМТ або ожирінням.

Через брак даних та досліджень на цю тему в Україні **метою** нашого дослідження було: описати епідеміологічний профіль пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням у реальній клінічній практиці за 2016–2025 роки, оцінити віково-статеві відмінності розподілу ступенів індексу маси тіла (ІМТ) та проаналізувати маршрути направлення пацієнтів до лікарів-спеціалістів.

Матеріали та методи

Згідно з дизайном це було ретроспективне одноцентрове спостережне дослідження. Матеріалом дослідження були медичні карти пацієнтів, які перебували на лікуванні у ТОВ «Медичний дім «Odrex» у період з 05.01.2016 по 24.10.2025.

У дослідження було включено 8760 електронних медичних карт пацієнтів віком від 5 до 83 років. Критеріями включення були: згода на обробку персональних даних, наявність підтверженого діагнозу НадМТ або ожиріння відповідно до настанови «Ожиріння у дорослих» [18] та «Ожиріння у дітей» [19], первинне звернення або госпіталізація в межах визначеного періоду (для уникнення дублювання пацієнтів).

Критеріями виключення були: відсутність або неповнота антропометричних даних, зокрема показників маси тіла та/або зросту, що унеможливило коректний розрахунок індексу маси тіла, неповні або пошкоджені медичні записи, які не містили ключової клінічної інформації, необхідної для досягнення мети дослідження, повторні госпіталізації одного й того ж пацієнта у межах досліджуваного періоду (у таких випадках до аналізу включали лише перше звернення), вагітність або період лактації на момент госпіталізації (у зв'язку з фізіологічними змінами маси тіла).

У процесі дослідження з медичної документації було відібрано та проаналізовано клінічні, лабораторні та інструментальні показники, які буде висвітлено в наших наступних публікаціях. Також оцінювали демографічні характеристики пацієнтів (вік, стать), особливості лікування та результати перебігу захворювання.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів описової та порівняльної статистики. Кількісні дані подано у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$) або медіани та міжквартильного інтервалу залежно від характеру розподілу. Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу. Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості $p < 0,05$. Аналіз даних здійснювали з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2022.

Дослідження проводилося з дотриманням етичних норм біомедичних досліджень та принципів Гельсінської декларації. Усі дані пацієнтів були деперсоналізовані та використані виключно в наукових цілях.

Результати

У ретроспективний аналіз було включено 8760 пацієнтів, які перебували на лікуванні або спостереженні у клініці в період з 5 січня 2016 року по 24 жовтня 2025 року. Вік пацієнтів коливався від 5 до 83 років, що свідчить про охоплення як дитячої, так і дорослої популяції. Загальна вибірка характеризувалася значною чисельністю, що забезпечило можливість детального аналізу демографічних та антропометричних показників.

За дизайном дослідження ми не мали вікових обмежень щодо включення пацієнтів в нього; вікова характеристика пацієнтів наведена у табл. 1.

Як видно з табл. 1, більшість пацієнтів увійшла у вікову категорію 18–45 років, а саме 55,0 %, найменше увійшло у вікову групу пацієнтів старечого віку за класифікацією ВООЗ (0,8 %).

Кореляційний аналіз Спірмена показав слабкий позитивний зв'язок між віком та значенням ІМТ ($\rho = 0,125$, $p < 0,001$). Це свідчить про тенденцію до помірного зростання ІМТ з віком, однак сила кореляції була невисокою, що вказує на значну індивідуальну варіабельність показників.

Багато досліджень присвячено статевій відмінності у пацієнтів з НадМТ або ожирінням. Нам також було цікаво це підрахувати (табл. 2).

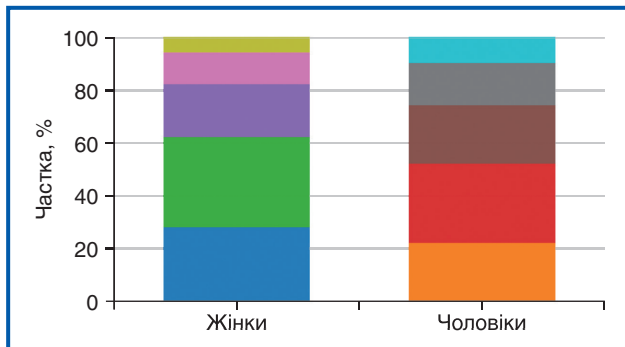


Рисунок 2. Відносний розподіл категорій ІМТ за статтю (схематично)

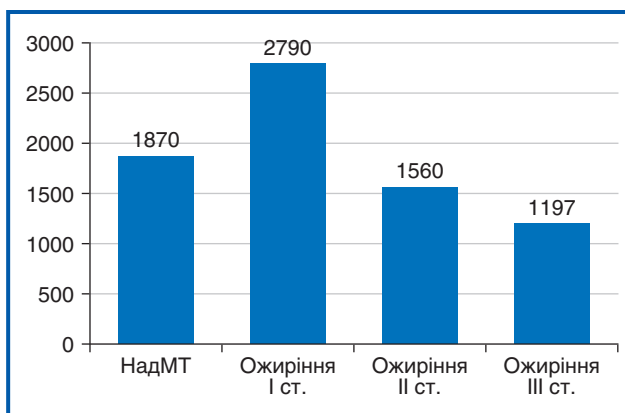


Рисунок 3. Розподіл пацієнтів за категоріями індексу маси тіла (n = 8760)

Примітка: на рисунку подано надлишкову масу тіла та ожиріння I–III ступенів; крайні форми ожиріння (супер- та супер-суперожиріння) не включено з метою поліпшення візуальної інтерпретації даних.

Таблиця 1. Вікова характеристика пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням (n = 8760)

Вікова група	n	%
До 18 років	636	7,3
18–45 років	4818	55,0
45–60 років	2341	26,7
60–75 років	852	9,7
75–90 років	73	0,8

Примітка: вік пацієнтів коливався від 5 до 83 років.

Таблиця 2. Статеві характеристики пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням (n = 8760)

Стать	n	%
Жінки	5944	67,9
Чоловіки	2816	32,1
Разом	8760	100

Табл. 2 демонструє, що у загальній вибірці пацієнтів спостерігалось переважання жінок — 5944 особи (67,9 %), порівняно з 2816 чоловіками (32,1 %). Співвідношення жінок та чоловіків становило приблизно 2,1 : 1. Зазначена особливість статевої структури зумовила доцільність проведення подальшого статево-специфічного аналізу показників індексу маси тіла та маршрутів направлення пацієнтів.

Аналіз асоціації між категоріями індексу маси тіла та статтю виявив статистично значущий, але слабкий зв'язок. За результатами критерію χ^2 Пірсона було встановлено вірогідну відмінність у розподілі категорій ІМТ між чоловіками та жінками ($\chi^2 = 31,55$, $p < 0,001$) (рис. 2).

Сила асоціації за коефіцієнтом Стам'єра's V становила 0,079, що свідчить про слабкий ефект. При цьому у чоловіків відносно частіше зустрічалися вищі категорії ІМТ, тоді як у жінок спостерігалася більша абсолютна кількість звернень до медичного закладу.

Як було вказано у дослідженні, усім пацієнтам було визначено ІМТ, а для дитячої популяції, окрім визначення ІМТ, було проведено оцінку згідно з перцентильними таблицями (рис. 3).

Як видно з рис. 3, у структурі ожиріння переважали пацієнти з ожирінням I ступеня, тоді як частка осіб з ожирінням II–III ступенів була меншою. Для поліпшення візуального сприйняття даних на рисунку наведено крайні форми ожиріння; водночас у вибірці було ідентифіковано 781 пацієнта із суперожирінням та 562 пацієнти із супер-суперожирінням, що підкреслює значну представленість тяжких форм ожиріння у досліджуваній когорті.

Таким чином, кожен шостий пацієнт з наявними даними ІМТ мав крайню форму ожиріння, що підкреслює клінічну значущість цієї підгрупи у структурі захворюваності. Необхідно відмітити, що частка таких пацієнтів з кожним роком зростає. Для оцінки часових змін було проаналізовано частку пацієнтів із тяжкими формами ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$) у різні роки спостереження (рис. 4).

Кореляційний аналіз Спірмена між роком звернення та часткою тяжких форм ожиріння виявив дуже сильний позитивний зв'язок ($\rho = 0,976$, $p < 0,001$). Це свідчить про стійку тенденцію до зростання частки пацієнтів із тяжкими та крайніми формами ожиріння протягом періоду 2016–2025 років.

Сьогодні в медичних колах йдуть суперечки про те, чий власне діагноз «ожиріння». Тобто який лікар повинен його встановити. На нашу думку, не важливо, хто встановив діагноз, важливо, щоб пацієнт знав про те, що НадМТ або ожиріння — це захворювання, а не характеристика зовнішнього вигляду людини. Нами було проаналізовано, до яких фахівців частіше перенаправляли пацієнтів з діагнозом «ожиріння» (рис. 5).

На рис. 5 показано, що переважна більшість пацієнтів була направлена на консультацію до ендокринолога — 4912 осіб (56,1 %). Значно рідше пацієнти скеровувалися до інших спеціалістів: до хірурга — 235 осіб (2,7 %), до терапевта — 193 особи (2,2 %), до педіатра — 50 осіб (0,6 %) та до гінеколога — 44 особи (0,5 %).

Аналіз взаємозв'язку між направленням до ендокринолога та категоріями ІМТ продемонстрував статистично значущу асоціацію ($\chi^2 = 14,51$, $p = 0,013$). Пацієнти з вищими категоріями ІМТ частіше скеровувалися на консультацію до ендокринолога порівняно з пацієнтами з надмірною масою тіла або нижчими ступенями ожиріння. Однофакторний аналіз виявив статистично значущі відмінності у частоті направлень до ендокринолога залежно від віку та статі пацієнтів (χ^2 , $p < 0,05$).

Обговорення

Отримані результати свідчать, що у реальній клінічній практиці НадМТ та ожиріння вражають переважно осіб працездатного віку, що узгоджується з сучасними глобальними тенденціями. За даними багатьох популяційних та клінічних досліджень останніх років, пік поширеності ожиріння зміщується у віковій групі 30–50 років, що асоціюється зі зростанням метаболічних та серцево-судинних ризиків у відносно молодому віці [20–22]. Висока частка пацієнтів віком 18–45 років у нашій когорті підкреслює значний потенційний соціально-економічний тягар ожиріння для системи охорони здоров'я України.

Виявлене переважання жінок серед пацієнтів узгоджується з результатами європейських та північно-американських досліджень, у яких жінки частіше звертаються по медичну допомогу з приводу НадМТ або ожиріння [23–25]. Водночас відносно більша частка тяжких форм ожиріння серед чоловіків підтверджує дані, що чоловіки, як правило, пізніше звертаються по медичну допомогу та мають вищі показники вісцерального ожиріння й кардіометаболічного ризику [26–28]. Слабка, але статистично значуща асоціація між статтю та категоріями ІМТ у нашому дослідженні відображає складну взаємодію біологічних і поведінкових факторів.

На особливу увагу заслуговує значна частка пацієнтів із тяжкими та крайніми формами ожиріння, яка демонструвала стійке зростання протягом 2016–2025 років. Подібні тенденції описані в міжнародних ко-

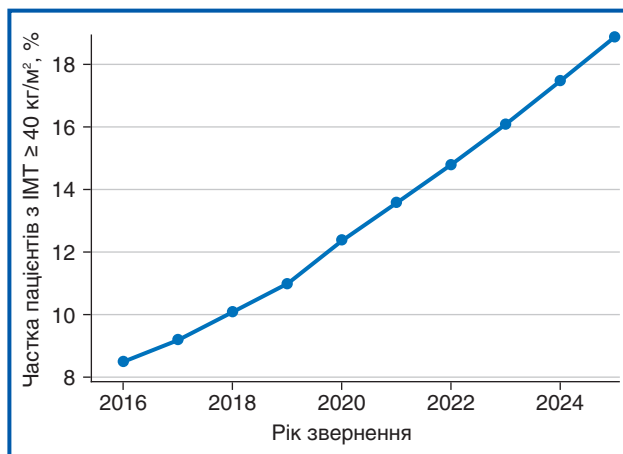


Рисунок 4. Динаміка частки пацієнтів з тяжкими формами ожиріння, 2016–2025 роки

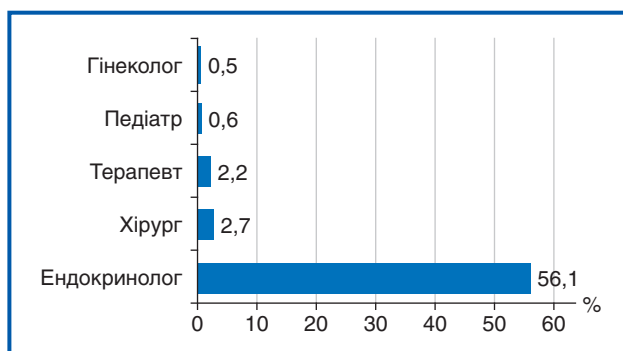


Рисунок 5. Структура направлень пацієнтів до лікарів-спеціалістів (відсоток від загальної кількості пацієнтів, $n = 8760$)

Примітка: на рисунку наведено відносну частку консультацій у різних спеціалістів.

гортних дослідженнях, у яких саме морбідне ожиріння зростає найшвидшими темпами порівняно з легшими формами [22, 29, 30]. Це має важливі клінічні наслідки, оскільки саме пацієнти з ІМТ ≥ 40 кг/м² характеризуються вищою частотою супутніх захворювань, потребою в мультидисциплінарному підході та значними витратами на лікування.

З огляду на отримані дані, на нашу думку, є доцільним посилення раннього виявлення НадМТ або ожиріння, зокрема серед осіб молодого працездатного віку, а також впровадження стандартизованих маршрутів пацієнтів із чітким мультидисциплінарним підходом. Ми плануємо спрямувати подальші дослідження на аналіз супутніх метаболічних порушень, ефективності різних стратегій лікування та довгострокових клінічних наслідків ожиріння в українській популяції.

Висновки

У ретроспективне одноцентрове дослідження було включено 8760 пацієнтів віком від 5 до 83 років, при цьому переважну частку становили особи працездатного віку 18–45 років (55,0 %). У загальній вибірці спостерігалось переважання жінок (67,9 %) над чоловіками (32,1 %), зі співвідношенням 2,1 : 1, що зумовило доцільність статевоспецифічного аналізу показників

ожиріння. Було виявлено статистично значущу, але слабку асоціацію між статтю та категоріями індексу маси тіла ($\chi^2 = 31,55$, $p < 0,001$; Cramér's $V = 0,079$), при цьому у чоловіків відносно частіше спостерігалися тяжкі категорії ІМТ, а у жінок — більша абсолютна кількість звернень.

Тяжкі форми ожиріння були виявлені у 1343 пацієнтів, що становило 15,3 % від усієї вибірки, тобто приблизно кожний шостий пацієнт. Протягом періоду 2016–2025 років відзначалося стійке зростання частки тяжких форм ожиріння (ІМТ ≥ 40 кг/м²), що підтверджено дуже сильним позитивним зв'язком між роком звернення та часткою тяжкого ожиріння (Spearman $\rho = 0,976$, $p < 0,001$).

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримувало жодної фінансової підтримки з боку державних, комерційних або громадських організацій та було виконане за власною ініціативою і коштом ресурсів авторів.

Внесок авторів. Непорада В.Г. — збирання матеріалу, написання тексту, аналіз отриманих даних; Величко В.І., Гавриченко Д.Г. — концепція дослідження; Лагода Д.О. — дизайн дослідження, обробка матеріалу, оформлення ілюстрацій; Русаков В.В. — збирання матеріалу, аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. World Health Organization (WHO). One in eight people are now living with obesity. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>. Accessed: March 24, 2025.
2. Westbury S, Oyebo O, van Rens T, Barber TM. Obesity Stigma: Causes, Consequences, and Potential Solutions. *Curr Obes Rep*. 2023 Mar;12(1):10–23. doi: 10.1007/s13679-023-00495-3.
3. Chang Chusan YA, Eneli I, Hennessy E, Pronk NP, Economos CD. Next Steps in Efforts to Address the Obesity Epidemic. *Annu Rev Public Health*. 2025 Apr;46(1):171–191. doi: 10.1146/annurev-publhealth-060922-044108.
4. Roomy MA, Hussain K, Behbehani HM, et al. Therapeutic advances in obesity management: an overview of the therapeutic interventions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 23;15:1364503. doi: 10.3389/fendo.2024.1364503.
5. Ford ND, Patel SA, Narayan KM. Obesity in Low- and Middle-Income Countries: Burden, Drivers, and Emerging Challenges. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20;38:145–164. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044604.
6. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155217. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
7. 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.
8. World Obesity Federation (WOF). Global Obesity Observatory: Ukraine data. Available from: <https://data.worldobesity.org/#UA|1|A|F>. Accessed: March 24, 2025.
9. Manore MM, Larson-Meyer DE, Lindsay AR, Hongu N, Houkoooper L. Dynamic Energy Balance: An Integrated Framework for Discussing Diet and Physical Activity in Obesity Prevention—Is it More than Eating Less and Exercising More? *Nutrients*. 2017 Aug 19;9(8):905. doi: 10.3390/nu9080905.
10. Torres-Carot V, Suárez-González A, Lobato-Foulques C. The energy balance hypothesis of obesity: do the laws of thermodynamics explain excessive adiposity? *Eur J Clin Nutr*. 2022 Oct;76(10):1374–1379. doi: 10.1038/s41430-021-01064-4.
11. Polyzoou EA, Polyzos SA. Outdoor environment and obesity: a review of current evidence. *Metab Open*. 2024 Dec;24:100331. doi: 10.1016/j.metop.2024.100331.
12. Jackson SE, Llewellyn CH, Smith L. The obesity epidemic — Nature via nurture: A narrative review of high-income countries. *SAGE Open Med*. 2020 Apr 28;8:2050312120918265. doi: 10.1177/2050312120918265.
13. Gasmí A, Noor S, Menzel A, Doşa A, Pivina L, Bjørklund G. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):800–826. doi: 10.2174/0929867327666200824112056.
14. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
15. Autret K, Bekelman TA. Socioeconomic Status and Obesity. *J Endocr Soc*. 2024 Oct 7;8(11):bvae176. doi: 10.1210/jendso/bvae176.
16. Hill D, Conner M, Clancy F, et al. Stress and eating behaviours in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 2022 Jun;16(2):280–304. doi: 10.1080/17437199.2021.1923406.
17. Lopes Cortes M, Andrade Louzado J, Galvão Oliveira M, et al. Unhealthy Food and Psychological Stress: The Association between Ultra-Processed Food Consumption and Perceived Stress in Working-Class Young Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 7;18(8):3863. doi: 10.3390/ijerph18083863.
18. Mykychak IV, Zynych OV, Kovalchuk AV, et al.; Ministry of Health of Ukraine; State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Adult obesity: evidence-based clinical guidelines. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2023. 108 p. Ukrainian.
19. Mykychak IV, Chajchenko TV, Anoprijenko OV, et al.; Ministry of Health of Ukraine; State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Childhood obesity: evidence-based clinical guidelines. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2022. 131 p. Ukrainian.
20. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288–298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
21. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al.; GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
22. Liu J, Fang Z, Lu Q, Wang Y, Zhang L. Projecting Global Trends and Inequalities in Adult Overweight and Obesity, 2023–2040: Findings From the NCD-RisC Database. *Obesity (Silver Spring)*. 2025 Oct;33(10):1955–1967. doi: 10.1002/oby.24358.
23. Phelps N, Singleton R, Zhou B, et al.; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024 Mar 16;403(10431):1027–1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.

24. Kim H, Kim SE, Sung MK. Sex and Gender Differences in Obesity: Biological, Sociocultural, and Clinical Perspectives. *World J Mens Health*. 2025 Oct;43(4):758–772. doi: 10.5534/wjmh.250126.
25. Audureau E, Pouchot J, Coste J. Gender-Related Differential Effects of Obesity on Health-Related Quality of Life via Obesity-Related Comorbidities: A Mediation Analysis of a French Nationwide Survey. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 May;9(3):246–256. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002127.
26. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief*. 2020 Feb;(360):1–8.
27. Meloni A, Cadeddu C, Cugusi L, et al. Gender Differences and Cardiometabolic Risk: The Importance of the Risk Factors. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 13;24(2):1588. doi: 10.3390/ijms24021588.
28. Campesi I, Ruoppolo M, Franconi F, Caterino M, Costanzo M. Sex-Gender-Based Differences in Metabolic Diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2023;282:241–257. doi: 10.1007/164_2023_683.
29. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jul;33(7):673–689. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.
30. Celletti F, Chaumont C, Johnsen JT, et al. From endorsement of the WHO Acceleration Plan to Stop Obesity to national implementation: country progress on health system preparedness to scale up a comprehensive obesity chronic care programme. *Lancet Glob Health*. 2026 Apr;14(4):e653–e662. doi: 10.1016/S2214-109X(25)00496-6.

Отримано/Received 10.12.2025

Рецензовано/Revised 11.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 15.03.2026 ■

Information about authors

Veronika Naporada, Endocrinologist, Medical Home "Odrex", Odesa, Ukraine; e-mail: q2275@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0009-0181-6902>

Valentyna Velychko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine, General Practice and Outpatient Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: velichko_2007@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>

Dmytro Havrychenko, PhD in Medicine, Doctor of Public Administration Sciences, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: hemostas@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1595-4467>

Daria Lahoda, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine, General Practice and Outpatient Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: dlagoda19@gmail.com; phone: +380 (96) 641-97-43; <https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>

Vitalii Rusakov, PhD student, Department of Social and Human Sciences, Odesa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine; e-mail: dr.vitalii_rusakov@ukr.net; Bariatric Surgeon, Oncosurgeon, Head of the Surgical Department, Medical Home "Odrex", Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0003-9744-0167>

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

Information about funding. This study received no external funding and was conducted on the authors' own initiative using their personal and institutional resources.

Authors' contribution. V. Naporada — collection of material, writing of the text, analysis of the obtained data; V. Velychko, D. Havrychenko — concept of the study; D. Lahoda — design of the study, processing of the material, design of illustrations; V. Rusakov — collection of material, analysis of the obtained data.

V.H. Naporada¹, V.I. Velychko², D.H. Havrychenko², D.O. Lahoda², V.V. Rusakov^{1,3}

¹ Medical Home "Odrex", Odesa, Ukraine

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³ Odesa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine

Obesity in real-world clinical practice: a ten-year retrospective analysis of grades, age, gender, and patient pathways

Abstract. Background. Obesity is one of the leading public health challenges now, with a steadily increasing prevalence worldwide. Excess body weight and obesity are associated with a higher risk of cardiovascular, endocrine, and metabolic diseases, reduced quality of life, and substantial economic burden. In Ukraine, epidemiological data on obesity are limited, and evidence derived from real-world clinical practice remains insufficient. Aim of the study was to describe the epidemiological profile of patients with overweight and obesity in real-world clinical practice during 2016–2025, to assess age- and sex-related differences in body mass index (BMI) categories, and to analyze patient referral pathways to medical specialists. **Materials and methods.** A retrospective, single-center observational study was conducted using data from 8,760 electronic medical records of patients aged 5 to 83 years who received medical care between 2016 and 2025. Demographic characteristics, BMI, obesity categories, and patterns of referral to specialists were ana-

lyzed. Descriptive and comparative statistical methods were applied. **Results.** Most patients were of working age (18–45 years), accounting for 55.0 % of the study population. Women predominated in the overall cohort (67.9 %), while men more frequently exhibited severe obesity. Extreme forms of obesity (BMI \geq 40 kg/m²) were identified in 15.3 % of patients, with a significant increase in their proportion over the observation period. Referral to an endocrinologist was the most common pathway (56.1 %) and was significantly associated with higher BMI categories. **Conclusions.** The findings demonstrate a high prevalence of obesity among individuals of working age and an increase in severe obesity in real-world clinical practice. These results highlight the need for early detection, multidisciplinary management strategies, and further research on obesity in the Ukrainian population.

Keywords: obesity; overweight; body mass index; real-world clinical practice; epidemiology; severe obesity; patient referral pathways

Семенина Г.Б.¹, Мандзій І.М.², Дорошенко-Кравчик М.В.¹, Угрин О.М.³, Коритко О.О.¹¹ ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна² КП «Хмельницький міський перинатальний центр», м. Хмельницький, Україна³ Львівська медична академія імені Андрея Крупинського, м. Львів, Україна

Гормональні основи патологічного перебігу першого триместру вагітності у жінок з аденоміозом

Резюме. Актуальність. Аденоміозом називають внутрішній ендометріоз матки, при якому ендометріальні залози і строма глибоко і хаотично інфільтрують міометрій. Аденоміоз є поширеним захворюванням з недостатньо вивченим патогенезом та патофізіологією, частота якого сягає від 10 до 57 %. Факторами ризику вважають пологи, наявність в анамнезі процедур дилатації, кюретажу та інших операцій на матці, які можуть порушувати ендометріально-міометральний інтерфейс та сприяти інвазії, імплантації, вбудовуванню та утворенню ендометріальних колоній у стінці міометрія, збільшуючи розвиток аденоміозу. Перебіг вагітності у жінок з аденоміозом є нез'ясованим. **Мета роботи:** дослідити зміни гормонального балансу під час вагітності у жінок з аденоміозом та їх вплив на спектр ускладнень першого триместру вагітності.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 117 вагітних жінок. До 1-ї групи увійшли 27 жінок з аденоміозом, вагітність у них велась згідно з чинними нормативними документами, до 2-ї — 40 жінок, які отримали запропоноване нами лікування аденоміозу та пройшли прегравідарну підготовку, контрольну групу становили 50 вагітних здорових жінок. Вагітним проводили гормональні обстеження: визначення естрадіолу, естріолу, прогестерону, сексстероїдзв'язуючого глобуліну, пролактину, кортизолу та катехоламінів. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм Statistica for Windows 13.0. **Результати.** У жінок 1-ї групи рівні естрадіолу, прогестерону, сексстероїдзв'язуючого глобуліну ($p < 0,05$) й естріолу ($p < 0,01$) були значно зниженими порівняно зі здоровими вагітними, у жінок 2-ї групи вміст цих гормонів не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,05$). У жінок з аденоміозом виявлено підвищений вміст стресових гормонів відносно контрольної групи: у 1-й групі це пролактин ($p < 0,01$) і кортизол ($p < 0,05$), у 2-й групі це кортизол ($p < 0,05$). У жінок 1-ї групи рівні адреналіну та норадреналіну є підвищеними порівняно з показниками контрольної ($p < 0,01$) та 2-ї ($p < 0,05$) групи. Вміст дофаміну є вдвічі нижчим за показник контрольної ($p < 0,01$) та в 1,9 раза за показник 2-ї ($p < 0,05$) групи. Отже, вагітність на тлі аденоміозу перебігає за умов біохімічно підтвердженого стресового гомеостазу, що разом з гормональними порушеннями отримало клінічну реалізацію у вигляді низки ускладнень перебігу першого триместру вагітності. Вагітність у жінок з аденоміозом, які не отримували прегравідарної підготовки, супроводжується невиношуванням майже у 90 % випадків, що вірогідно частіше порівняно з жінками 2-ї групи ($p < 0,01$), а також у 4 рази частіше, ніж у жінок із патологією плацентації. **Висновки.** Жінок з аденоміозом слід відносити до групи високого акушерського ризику. У жінок з аденоміозом у першому триместрі вагітності виявлено зниження вмісту естрогенів і прогестерону ($p < 0,05$), підвищений вміст стресових гормонів пролактину ($p < 0,01$) і кортизолу ($p < 0,05$). Виявлена кореляція між вмістом стресових гормонів у сироватці крові вагітних з аденоміозом та невиношуванням: адреналіну ($r = +0,71$, $p < 0,01$), дофаміну ($r = -0,63$, $p < 0,05$), кортизолу ($r = +0,57$, $p < 0,05$). Проведення прегравідарної підготовки у жінок з аденоміозом значно зменшує частоту невиношування вагітності та патологію плацентації.

Ключові слова: вагітність; аденоміоз; гормони; невиношування вагітності; патологія плацентації

Вступ

Аденоміозом називають внутрішній ендометріоз матки, при якому ендометріальні залози і строма глибоко і хаотично інфільтрують міометрій. Аденоміоз є поширеним захворюванням з недостатньо вивченим патогенезом та патофізіологією, частота якого сягає від 10 до 57 %. Факторами ризику вважають пологи, наявність в анамнезі процедур дилатації, кюретажу та інших операцій на матці, які можуть порушувати ендометріально-міометральний інтерфейс та сприяти інвазії, імплантації, вбудовуванню та утворенню ендометріальних колоній у стінці міометрія, збільшуючи розвиток аденоміозу [1].

Незаперечною на сьогодні є гормональна теорія розвитку аденоміозу [2]. Окрім естрогенів та прогестерону, у патофізіології аденоміозу бере участь і окситоцин, який може викликати перистальтику матки, що опосередковується його рецептором [2]. У міометрії продукція окситоцину та його рецептора регулюється рецептором естрогену α . Повідомлялося, що при аденоміозі відбувається надмірна експресія рецептора окситоцину в міометрії, що супроводжується гіперактивністю матки, і було виявлено, що вона корелює з тяжкістю дисменореї [3]. Гіперперистальтика/дисперистальтика матки може бути результатом архіметрального гіперестрогенізму. Показано, що існує разюча схожість між гіперестрогенізмом при аденоміозі та роллю естрогену в загоєнні ран [4], що відбувається під час менструації. Менструація як травма тканин може теж активувати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, викликаючи вивільнення катехоламінів, особливо адреналіну/норадреналіну. Це теж індукує вивільнення простагландинів (PGE_2). Разом ці два фактори (катехоламіни і PGE_2) погіршують клітинний імунітет, сприяючи виживанню зміщених та розсіяних клітин, які поширюються за межі ендометрія [1].

Згадані вище гормони є основними у патофізіології вагітності, з огляду на це цікавим є аналіз перебігу вагітності у жінок з аденоміозом. Хоча існують роботи, які показують, що вагітність у жінок з аденоміозом пов'язана з несприятливими наслідками, клінічні фактори, пов'язані з високим ризиком акушерських ускладнень, досі залишаються незрозумілими [5–7]. Сучасні знання про аденоміоз як фактор ризику розвитку переривання вагітності дуже обмежені.

Мета роботи: дослідити зміни гормонального балансу під час вагітності у жінок з аденоміозом та їх вплив на спектр ускладнень першого триместру вагітності.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилось 117 вагітних жінок. До 1-ї групи увійшли 27 жінок з аденоміозом, вагітність у них велась згідно з чинними нормативними документами, до 2-ї — 40 жінок, які отримали запропоноване нами лікування аденоміозу та пройшли прегравідарну підготовку. Контрольну групу становили 50 здорових вагітних жінок.

Визначення естрадіолу (E_2), естріолу (E_3), прогестерону (Пг), сексстероїдв'язуючого глобуліну (ССЗГ), пролактину (Прл) та кортизолу проводилось шляхом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу ECLIA та імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми Immunotech. Визначення катехоламінів: адреналіну, норадреналіну (НА), дофаміну (ДА) проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (Agilent Technologies, USA).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм Statistica for Windows 13.0. Дослідження проведене в рамках науково-дослідної роботи КНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (№ 0117U001080). Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток з отриманням інформованої згоди та дотриманням конфіденційності особистих і медичних даних.

Результати

Проведені гормональні обстеження у вагітних жінок подані у табл. 1.

Проведені дослідження показали, що у жінок 1-ї групи ПЛ, E_2 , Пг, ССЗГ ($p < 0,05$) і E_3 ($p < 0,01$) були значно зниженими порівняно зі здоровими вагітними, у жінок 2-ї групи вміст цих гормонів не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,05$). Проте у жінок з аденоміозом виявлено підвищений вміст стресових гормонів відносно контрольної групи: у 1-й групі це Прл ($p < 0,01$) і кортизол ($p < 0,05$), у 2-й групі це кортизол ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Гормональна характеристика обстежуваних жінок у першому триместрі вагітності, $M \pm t$

Показник	Групи жінок		
	1-ша (n = 27)	2-га (n = 40)	Контрольна (n = 50)
Прл, нг/мл	48,78 \pm 5,36**, $p < 0,01$	28,30 \pm 2,31*, $p < 0,05$	23,70 \pm 2,70
ПЛ, нмоль/л	4,67 \pm 0,47**, $p < 0,05$	7,07 \pm 0,78*, $p < 0,05$	7,61 \pm 1,22
E_2 , нмоль/л	2,13 \pm 0,68**, $p < 0,05$	4,03 \pm 0,52*, $p < 0,05$	4,00 \pm 0,34
E_3 , нмоль/л	1,09 \pm 0,03**, $p < 0,01$	1,23 \pm 0,33*, $p < 0,05$	1,32 \pm 0,07
Пг, нмоль/л	43,37 \pm 5,97**, $p < 0,05$	67,07 \pm 9,61*, $p < 0,05$	66,33 \pm 7,23
ССЗГ, нмоль/л	200,91 \pm 38,17**, $p < 0,05$	302,50 \pm 33,22	303,11 \pm 49,80
Кортизол, нмоль/л	288,90 \pm 28,03**, $p < 0,05$	266,07 \pm 18,33**, $p < 0,05$	221,00 \pm 10,83

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з 1-ю групою; ** — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою; ПЛ — плацентарний лактоген.

Неочікуваними виявились результати визначення вмісту катехоламінів у сироватці крові обстежуваних вагітних (табл. 2).

У жінок 1-ї групи вміст адреналіну та НА є підвищеним порівняно з показниками контрольної ($p < 0,01$) та 2-ї ($p < 0,05$) групи. Однак вміст ДА є удвічі нижчим за показники контрольної ($p < 0,01$) та в 1,9 раза — 2-ї ($p < 0,05$) групи. Отже, можна говорити, що вагітність на тлі аденоміозу перебігає за умов біохімічно підтвердженого стресового гомеостазу, що разом з гормональними порушеннями отримало клінічну реалізацію у вигляді низки ускладнень перебігу першого триместру вагітності (табл. 3).

Отримані результати показали, що вагітність жінок з аденоміозом, які не отримували прегравідарної підготовки, супроводжується невиношуванням майже у 90 % випадків. Вагітні 2-ї групи, які отримували адекватне лікування, зазнали значно менше ускладнень ($p < 0,01$) (рис. 1).

Під час проведення дослідження ми виявили кореляційну залежність між вмістом стресових гормонів у сироватці крові вагітних з невиношуванням: адреналіну

($r = +0,71, p < 0,01$), ДА ($r = -0,63, p < 0,05$), кортизолу ($r = +0,57, p < 0,05$). Ми не виявили залежності між вмістом НА та частотою ускладнень вагітності (рис. 2).

Обговорення

За даними наших спостережень, вагітність позитивно впливає на симптоми аденоміозу. Аденоміотична тканина показує сприятливу реакцію на Пг, демонструючи секреторну трансформацію. Але прогестагени також підвищують активність ароматази як в ектопічному ендометрії, так і в аденоміотичних тканинах, тим самим сприяючи біосинтезу естрогенів у аденоміотичних вогнищах. Таке поліпшення спричинене відсутністю овуляції, що пригнічує кровотечу з аденоміотичної тканини, а також численними метаболічними, гормональними, імунологічними та ангіогенними змінами, які пов'язані з вагітністю [8]. Проте вплив аденоміозу на вагітність є негативним, що зумовлено порушеннями ендокринної системи та імунної відповіді організму жінки на місцевому та системному рівнях, відбувається кровотеча з аденоміотичної тканини, молекулярні та

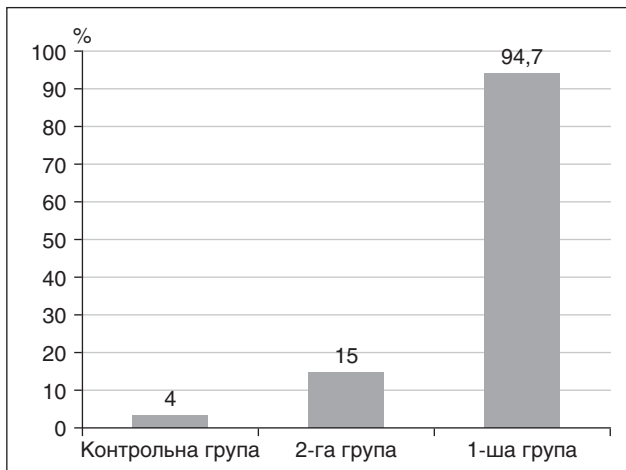


Рисунок 1. Частота ускладнень у вагітних обстежуваних груп

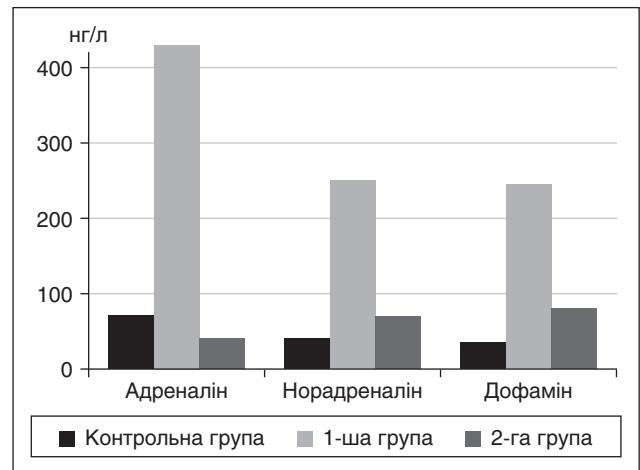


Рисунок 2. Динаміка вмісту катехоламінів у вагітних жінок

Таблиця 2. Вміст катехоламінів у сироватці крові обстежуваних жінок, $M \pm m$

Показник	Групи жінок		
	1-ша (n = 27)	2-га (n = 40)	Контрольна (n = 50)
Адреналін, нг/л	70,30 ± 6,07**, $p < 0,01$	40,90 ± 4,91*, $p < 0,05$	38,17 ± 4,19
НА, нг/л	427,10 ± 2,98**, $p < 0,01$	235,30 ± 6,00*, $p < 0,05$	233,25 ± 3,99
ДА, нг/л	36,45 ± 0,83**, $p < 0,01$	68,97 ± 0,99*, $p < 0,05$ **	79,78 ± 1,26

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з 1-ю групою; ** — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3. Особливості перебігу I триместру вагітності в обстежуваних жінок, абс.ч. (%)

Характеристика ускладнень	Групи жінок		
	Контрольна (n = 50)	1-ша (n = 27)	2-га (n = 40)
Загроза аборт	–	18 (66,7)	3 (7,5)
Самовільний аборт	–	4 (14,8)	1 (2,5)
Припинення розвитку ембріона	–	3 (11,1)	–
Ранній гестоз	2 (4,0)	–	–
Патологія плацентажії	–	4 (14,8)	1 (2,5)

функційні аномалії ектопічного ендометрія, аномальна плацентация та руйнування аденоміотичної тканини через зміни гормонального середовища, притаманні вагітності [8], що показали результати нашого дослідження. Секреторні зміни, зокрема деградація шарів у вогнищах аденоміозу, переважно спостерігаються під час вагітності та лікування екзогенними прогестагенами, опосередкованими через рецептори E₂ та Пг. Вплив Пг в невагітній матці спостерігається приблизно у 30–50 % вогнищ аденоміозу. Автори відзначали дегенерацію під час вагітності, особливо у глибоких вогнищах, тоді як дегенерація відсутня або є мінімальною у вогнищах поблизу базального шару межі ендометрія та міометрія [9, 10].

Упродовж менструального циклу в нормі відбуваються скорочення матки, що називаються хвилями ендометрія, які зачіпають тільки субендометріальний шар міометрія. У жінок з аденоміозом скорочення матки є частішими, ширшими та мають більший тонус [11, 12], що пояснює велику частоту невиношування вагітності у жінок з аденоміозом, що показали результати наших досліджень.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами A.L. Zippl et al. (2025), що аденоміоз пов'язаний з нижчою плацентацией та вищим ризиком викиднів [13]. Наші дослідження також показали високу частоту патології плацентации у жінок з аденоміозом, що збігається з нещодавно описаними випадками [14]. Дослідження звичного невиношування та невдалої імплантації показали, що популяції імунних клітин ендометрія відіграють ключову роль під час імплантації та ранньої вагітності [15]. Вчені повідомили, що у жінок з аденоміозом спостерігається поліпшення результатів вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та попереднього лікування агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону. Ймовірно, цей ефект частково зумовлений впливом на субпопуляції моноцитів. Також у пацієнок з аденоміозом виявлено високу поширеність підвищеного рівня клітин натуральних кілерів [13].

Подальше спостереження за перебігом вагітності у жінок, хворих на аденоміоз, є необхідним, оскільки автори вказують на високу частоту порушення перфузії плаценти [16], ризик передчасних пологів, оперативного розродження, неонатальної госпіталізації [17]. Дослідження, проведене в університетській лікарні Страсбурга, показало, що у жінок з аденоміозом під час вагітності була підвищена кількість оперативного розродження, синдрому затримки росту плода, прееклампсії, спонтанного викидня та післяпологових кровотеч [18]. Ретроспективне дослідження, проведене в центрі третинної перинатальної допомоги, включало 88 вагітних жінок з аденоміозом та одноплідною вагітністю. Автори показали, що у пацієнок з дифузним аденоміозом частота невиношування вагітності у II триместрі сягала 16,7 %, передчасного розриву плодових оболонок — 19,4 %, прееклампсії — 25,0 %. У дослідженні показано, що частота ускладнень вагітності залежить від ступеня та локалізації аденоміозу [19]. Ситуація ускладнюється тим, що жінки з аденоміозом часто мають безплідність, старші за

віком, вагітніють за допомогою ДРТ, і ці фактори самі по собі можуть наражати пацієнок на високий ризик акушерських ускладнень.

Відомо, що при ендометріомі та аденоміозі порушується розвиток яйцеклітин та ембріонів. Для безплідних, які потребують ДРТ, необхідне попереднє лікування [20, 21]. Частота еуплоїдних викиднів збільшується при аденоміозі [22]. Автори вперше продемонстрували, що аденоміоз пов'язаний з підвищеним ризиком викидня незалежно від віку матері та індексу маси тіла. Серед проаналізованих факторів звичного невиношування вагітності перше місце відводиться аденоміозу [23].

Дослідження показали, що пацієнок з аденоміозом слід розглядати як жінок високого акушерського ризику. P. Vercellini et al. (2023) вказують, що у жінок з аденоміозом та ендометріозом спостерігалось зниження частоти настання вагітності та живонародження, а також збільшення частоти викиднів, причому гірші показники були у пацієнок з аденоміозом, ніж з ендометріозом. Автори описали таке ускладнення, як спонтанний гемоперитонеум під час вагітності, та вказали, що аденоміоз пов'язаний з хірургічними ускладненнями під час кесаревого розтину [24].

Нещодавній метааналіз впливу аденоміозу на репродуктивні результати виявив 43% зниження відношення шансів для клінічної вагітності та триразове збільшення ризику викидня у жінок з аденоміозом порівняно з контрольною групою. Аденоміоз тісно пов'язаний з прееклампсією, малою вагою для гестаційного віку, передчасними пологами. Деякі спостереження свідчать про те, що ймовірність клінічної вагітності у випадках глибокого інфільтруючого аденоміозу та ендометріозу становить близько 11,8 % [25]. Аналіз показав, що у жінок з аденоміозом спостерігалися нижчі показники клінічної вагітності та її тривалості порівняно зі здоровими жінками. Водночас рівень викиднів був вищим, а результати застосування ДРТ — гіршими. Автори вказують, що хірургічне лікування збільшує шанси природного зачаття, а лікування гонадотропін-рилізінг-гормонами не поліпшує результати ДРТ [26]. Проте є зниження рівня живонародження після ДРТ у жінок з аденоміозом [27]. Користь тривалого лікування гонадотропін-рилізінг-гормонами у жінок з аденоміозом, які проходять лікування за допомогою ДРТ, є невизначеною на основі наявних ретроспективних досліджень. Частота імплантації та клінічної вагітності була вищою після тривалого зниження регуляції у цій популяції, хоча статистично значущої різниці в частоті живонароджень та викиднів не було [28].

Аденоміоз може змінювати шар міометрія та впливати на його функції, особливо на перистальтику матки, визначаючи несприятливі репродуктивні результати [29]. Деякі автори вважають, що субендометріальний шар міометрія відіграє певну роль у репродуктивному результаті, беручи участь у транспортуванні сперматозоїдів, а також у транспортуванні та імплантації бластоцисти [30].

Наведені вище факти літературних джерел та власних досліджень обґрунтовують отримані результати перебігу вагітності у жінок з аденоміозом, які маніфес-

тують вже у першому триместрі вагітності, проте робота потребує продовження для з'ясування особливостей другого та третього триместрів, пологів і стану новонароджених. Акушерські ускладнення при вагітності у жінок з аденоміозом є маловивченою галуззю, тому з огляду на зростання частоти цієї патології та помолодшання аденоміозу подальші дослідження є необхідними для розробки комплексу прегравідарної підготовки цієї когорти пацієнок.

Висновки

Жінок з аденоміозом слід вважати такими, що мають високий акушерський ризик, і їх слід скеровувати до центрів третинної медичної допомоги, де їх можна безпечно спостерігати впродовж вагітності до пологів. Раннє виявлення аденоміозу за допомогою візуалізаційних методів обстеження до та/або під час ранніх термінів вагітності може допомогти у діагностиці аденоміозу у вагітних жінок і дозволити стратифікацію груп високого ризику акушерських ускладнень. У жінок з аденоміозом у першому триместрі вагітності виявлено зниження вмісту естрогенів і прогестерону ($p < 0,05$), підвищений вміст стресових гормонів: Прл ($p < 0,01$) і кортизолу ($p < 0,05$). Виявлена кореляція між вмістом стресових гормонів у сироватці крові вагітних з аденоміозом та невиношуванням: адреналіну ($r = +0,71$, $p < 0,01$), ДА ($r = -0,63$, $p < 0,05$), кортизолу ($r = +0,57$, $p < 0,05$). Проведення прегравідарної підготовки у жінок з аденоміозом значно зменшує частоту невиношування вагітності та патологію плацентациї.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Удосконалення профілактики інтранатального пошкодження плода при аномаліях скоротливої діяльності матки» (номер держреєстрації 0122U000166).

Внесок авторів. Семенина Г.Б. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, остаточне затвердження статті; Мандзій І.М. — збір даних, редагування статті, остаточне затвердження статті; Дорошенко-Кравчик М.В., Коритко О.О. — збір даних, остаточне затвердження статті; Угрин О.М. — аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Guo S.W. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J Clin Med.* 2020 Feb 10;9(2):485. doi: 10.3390/jcm9020485.
2. Semenyina H.B., Mandzjy I.M., Popovych A.I., Korytko O.O., Doroshenko-Kravchik M.V., et al. The state of hormonal balance in women with adenomyosis according to the phases of the menstrual cycle and its dependence on the stage of the disease. *Int J End.* 2025;21(5):537-543. doi: 10.22141/2224-0721.21.5.2025.1604.
3. Guo S.W., Mao X., Ma Q., Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and over-

expression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril.* 2013;99:231-240. doi: 10.1016/j.fertnst.2012.08.038.

4. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M., Stalf T., Hupfert P., Mall G., et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obs.* 2015;291:917-932. doi: 10.1007/s00404-014-3437-8.

5. Brunes M., Wennmo-Zuk K., Amark H., Nordborg J.W., Forslund M., Jokubkiene L., et al. Pregnancy in women with advanced endometriosis and adenomyosis: possible complications and the role of surgery. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025 Nov 26;23(1):158. doi: 10.1186/s12958-025-01492-y.

6. Elizur S.E., Mostafa J., Berkowitz E., Orvieto R. Endometriosis and infertility: pathophysiology, treatment strategies, and reproductive outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2025 Oct;312(4):1037-1048. doi: 10.1007/s00404-025-08124-1.

7. Alson S., Henic E., Hansson S.R., Sladkevicius P. Correlation of adenomyosis features to live birth rates after the first IVF/ICSI treatment when using the revised morphological uterus sonographic assessment group definitions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024 Dec;103(12):2540-2553. doi: 10.1111/aogs.14986.

8. Tsikouras P., Kritsotaki N., Nikolettos K., et al. The impact of adenomyosis on pregnancy. *Biomedicines.* 2024 Aug 22;12(8):1925. doi: 10.3390/biomedicines12081925.

9. Hirashima H., Ohkuchi A., Usui R., Kijima S., Matsubara S. Magnetic resonance imaging of degeneration of uterine adenomyosis during pregnancy and post-partum period. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:1169-1173. doi: 10.1111/jog.13629.

10. Pados G., Gordts S., Sorrentino F., Nisolle M., Nappi L., Daniilidis A. Adenomyosis and infertility: A literature review. *Medicina.* 2023;59:1551. doi: 10.3390/medicina59091551.

11. Pokharel K., Peippo J., Weldenegodguad M., Honkatukia M., Li M.-H., Kantanen J. Gene expression profiling of corpus luteum reveals important insights about early pregnancy in domestic sheep. *Genes.* 2020;11:415. doi: 10.3390/genes11040415.

12. Zhang X., Bao P., Ye N., Zhou X., Zhang Y., Liang C., et al. Identification of the key genes associated with the yak hair follicle cycle. *Genes.* 2021;13:32. doi: 10.3390/genes13010032.

13. Zippl A.L., Kyvelidou C., Frank M., Gapp E. et al. The impact of GnRH agonists on endometrial immune cells in patients with adenomyosis: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2025 Jun 9;23(1):338. doi: 10.1186/s12916-025-04162-3.

14. Matsuzaki S., Ueda Y., Nagase Y., Matsuzaki S., Kakuda M., Sakaguchi H., et al. Placenta accrete spectrum disorder complicated with endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Biomedicines.* 2022 Feb 6;10(2):390. doi: 10.3390/biomedicines10020390.

15. Shi J., Xu Q., Yu S., Zhang T. Perturbations of the endometrial immune microenvironment in endometriosis and adenomyosis: their impact on reproduction and pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2025 Feb 18;47(1):16. doi: 10.1007/s00281-025-01040-1.

16. Salmeri N., Farina A., Candiani M., Dolci C. Endometriosis and impaired placentation: A prospective cohort study comparing uterine arteries Doppler pulsatility index in pregnancies of patients with and without moderate-severe disease. *Diagnostics (Basel).* 2022 Apr 19;12(5):1024. doi: 10.3390/diagnostics12051024.

17. Berlanda N., Alio W., Angioni S., et al. Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Jan;305(1):149-157. doi: 10.1007/s00404-021-06243-z.

18. de Rozario T., Jochum F., Schwaab T., Garbin O., Roy C., Host A. Adenomyosis and obstetric complications: A retrospective case-control study. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;292:120-124. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.11.011.
19. Hashimoto A., Iriyama T., Sayama S., Okamura A., Kato K., Fujii T., et al. Differences in the incidence of obstetric complications depending on the extern and location of adenomyosis lesions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36:2226789. doi: 10.1080/14767058.2023.2226789.
20. Shi J., Dai Y., Zhang J., Li X., Jia S., Leng J. Pregnancy outcomes in women with infertility and coexisting endometriosis and adenomyosis after laparoscopic surgery: a long-term reproductive follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 May 18;21(1):383. doi: 10.1186/s12884-021-03851-0.
21. Jan N., Yuan X., Huang S., Jie H., Wang J., Yuan Y. Ovarian endometrioma increases the embryo aneuploidy rate: an analysis of 7092 biopsied blastocysts from fertile monogenetic disease carriers. *BMC Womens Health.* 2023 May 9;23(1):244. doi: 10.1186/s12905-023-02406-Z.
22. Stanecova V., Woodman R., Tremellen K. The rate of euploid miscarriage is increased in the setting of adenomyosis. *Hum Reprod Open.* 2019 Jan 29;2019(1):hoy026. doi: 10.1093/hropen/hoy026.
23. Ticconi C., Nicastri E., D'Ippolito S., Chiaramonte C., Pietropoli A., Scambia G., Di Simone N. Diagnostic factors for recurrent pregnancy loss: an expanded workup. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Mar 25;308(1):127-142. doi: 10.1007/s00404-023-07001-z.
24. Vercellini P., Vigano P., Bandini V., Buggio L., Berlanda N., Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril.* 2023 May;119:727-740. doi: 10.1016/j.fertnst.2023.03.018.
25. Buggio L., Dridi D., Barbara G. Adenomyosis: Impact on fertility and obstetric outcomes. *Reprod Sci.* 2021;28:3081-3084. doi: 10.1007/s43032-021-00679-z.
26. Cozzolino M., Tartaglia S., Pellegrini L., Troiano G., Rizzo G., Petraglia F. The effect of uterine adenomyosis on IVF outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci.* 2022;29:3177-3193. doi: 10.1007/s43032-021-00818-6.
27. Bourdon M., Mimouni A., Maignien C., Casalechi M., Viganò P., Bordonne C., et al. Reduced live birth rates following ART in adenomyosis patients: a matched control study. *Hum. Reprod.* 2025 May;40(5):855-864. doi: 10.1093/humrep/deaf052.
28. Latif S., Kastora S., Al Wattar B.H., Yasmin E., Saridogan E., Mavrelos D. The effectiveness of prolonged downregulation with gonadotrophin-releasing hormone analogue (GnRH_a) treatment in women with adenomyosis undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024 Oct;301:87-94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.07.063.
29. Vaquero E., Selntigia A., Chiaramonte B., Soreca G., Rizzo G. Type and location of adenomyosis in women with recurrent pregnancy loss: A transvaginal ultrasonographic assessment. *Reprod Sci.* 2024 Aug;31(8):2447-2457. doi: 10.1007/s43032-024-01541-8.
30. Harmsen M.J., Trommelen L.M., de Leeuw R.A., Tellum T., Juffermans L.J.M., Griffioen A.W., et al. Multidisciplinary view on uterine junctional zone in uteri affected by adenomyosis: explaining discrepancies between MRI and transvaginal ultrasound images on a microscopic level. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Nov 12;62(1):42-60. doi: 10.1002/uog.26117.

Отримано/Received 11.12.2025

Рецензовано/Revised 24.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2026 ■

Information about authors

Halyna Semenyna, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty № 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: halynasemenyna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2247-6731>

Iryna Mandziy, PhD, "Khmelnyskyi city perinatal center" of Khmelnytskyi city council, Khmelnytskyi, Ukraine; e-mail: imandziy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6196-1428>

Marta Doroshenko-Kravchuk, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty № 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: doroshenko.marta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1570-492x>

Olga Uhryn, PhD, Associate Professor, Department of Fundamental and Social Sciences Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine; e-mail: olga.ugryn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5334-4681>

Olexandr Korytko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty № 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: Oles.korytko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3510-469x>

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

Information about funding. The research was carried out within the framework of the Danylo Halatsky Lviv National Medical University "Improving the prevention of intranatal damage to the fetus with abnormalities of the contractile activity of the uterus" (state registration number 0122U000166).

Authors' contribution. Semenyna H. — study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, final approval of the article; Mandziy I. — data collection, article editing, final approval of the article; Doroshenko-Kravchuk M.V., Korytko O. — data collection, final approval of the article; Uhryn O.M. — analysis and interpretation of data, final approval of the article.

H.B. Semenyna¹, I.M. Mandziy², M.V. Doroshenko-Kravchuk¹, O.M. Uhryn³, O.O. Korytko¹

¹Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Khmelnyskyi City Perinatal Center, Khmelnytskyi, Ukraine

³Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine

Hormonal basis of the pathological course of the first trimester of pregnancy in women with adenomyosis

Abstract. Background. Adenomyosis is internal endometriosis of the uterus, in which endometrial glands and stroma deeply and chaotically infiltrate the myometrium. Adenomyosis is a common disease with poorly understood pathogenesis and pathophysiology, its incidence ranges from 10 to 57 %. Risk factors include childbirth, a history of dilation, curettage, and other uterine sur-

geries that can disrupt the endometrial-myometrial interface and promote invasion, implantation, embedding, and formation of endometrial colonies in the myometrial wall, increasing the development of adenomyosis. The course of pregnancy in women with adenomyosis is unclear. The purpose was to investigate changes in hormonal balance during pregnancy in patients with adenomyosis

and their impact on the spectrum of complications in the first trimester of pregnancy. **Materials and methods.** One hundred and seventeen pregnant women were under observation. The first group included 27 patients with adenomyosis, whose pregnancy was followed up in accordance with current regulatory documents, the second group consisted of 40 women who received the adenomyosis treatment we proposed and underwent pre-pregnancy training, and the control group included 50 healthy pregnant women. Participants underwent hormonal examinations: determination of estradiol, estriol, progesterone, sex hormone-binding globulin, prolactin, cortisol, and catecholamines. Statistical processing of the obtained data was carried out using the standard Statistica for Windows 13.0 software package. **Results.** In group I, the content of estradiol, progesterone, sex hormone-binding globulin ($p < 0.05$) and estriol ($p < 0.01$) was significantly reduced compared to healthy pregnant women. In group II, the level of these hormones did not differ from that of the control group ($p > 0.05$). Women with adenomyosis showed an increased content of stress hormones compared to the control group: in group I, it was prolactin ($p < 0.01$) and cortisol ($p < 0.05$), in group II, it was cortisol ($p < 0.05$). In group I, the level of adrenaline and noradrenaline is higher than that of the control group ($p < 0.01$) and group II

($p < 0.05$). The dopamine content is halved compared to the controls ($p < 0.01$) and 1.9 times lower than in group II ($p < 0.05$). Therefore, pregnancy with adenomyosis occurs under conditions of biochemically confirmed stress homeostasis, which, together with hormonal disorders, manifests clinically in the form of complications during the first trimester of pregnancy. Pregnancy in women with adenomyosis who did not have pre-pregnancy training is accompanied by miscarriage in almost 90 % of cases, unlike women in group II ($p < 0.01$), and 4 times more often than in patients with placentation pathology. **Conclusions.** Patients with adenomyosis should be considered at high obstetric risk. In women with adenomyosis, a decrease in estrogen and progesterone ($p < 0.05$), an increase in stress hormones such as prolactin ($p < 0.01$) and cortisol ($p < 0.05$) was detected in the first trimester of pregnancy. A correlation was found between the content of stress hormones in the blood serum of pregnant women with adenomyosis and miscarriage: adrenaline ($r = +0.71$, $p < 0.01$), dopamine ($r = -0.63$, $p < 0.05$), cortisol ($r = +0.57$, $p < 0.05$). Pre-pregnancy training in women with adenomyosis significantly reduces the incidence of miscarriage and placentation pathology.

Keywords: pregnancy; adenomyosis; hormones; miscarriage; placentation pathology

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1713>Noor Jassem Mohammed¹, Nagham Qasim Kadhim¹, Sabbar Rashid Lateef²,
Mohammed R. Abed Al-Joubory³, Saif M. Hasan⁴, Inaam Faisal Mohammed⁵¹ College of Science, Tikrit University, Iraq² Al-Iraqia University, College of Medicine, Branch of Clinical Chemistry, Iraq³ Al-Imam University College, Salah Alden, Iraq⁴ College of Health and Medical Technologies, University of Mashreq, Baghdad, Iraq⁵ College of Medicine, University of Diyala, Iraq

The impact of infertility on serum heat shock protein 70, adropin and orexin levels in women: a case-control study

Abstract. Background. Infertility is a major reproductive health issue affecting millions of women worldwide. Recent studies have highlighted the potential roles of metabolic and neuroendocrine peptides, including heat shock protein 70 (HSP70), adropin and orexin, in reproductive physiology. This study purposed to evaluate serum levels of HSP70, adropin and orexin in infertile women compared to fertile controls. **Materials and methods.** This case-control research, which involved 60 women with primary infertility, was carried out in Baghdad, Iraq. Control group included 30 age-matched healthy fertile women. The age of participants ranged from 20 to 45 years. Diagnosis of infertility was confirmed through hormonal profiling (follicle-stimulating and luteinizing hormone) and ultrasonography. An enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum HSP70, adropin and orexin. Mean hormone content in each group were compared using statistical analysis. **Results.** When compared to the control group of fertile women, there was a significant increase ($P < 0.05$) in follicle-stimulating hormone and prolactin levels and no significant difference ($P > 0.05$) in luteinizing hormone. The difference in follicle-stimulating hormone content between body mass index groups was significant ($P > 0.05$), and no significant difference was found in age groups. The results showed that adropin levels in the primary infertility group decreased significantly ($P < 0.05$), with significant increase in HSP70 and orexin when compared to control group. There was a positive correlation between luteinizing and follicle-stimulating hormone and prolactin, prolactin and follicle-stimulating hormone, thyroid-stimulating hormone and prolactin, while strong negative correlation was found between adropin and thyroid-stimulating hormone. **Conclusions.** Lower levels of adropin and orexin in infertile women may reflect impaired metabolic and neuroendocrine pathways contributing to infertility. These biomarkers could serve as potential indicators for reproductive dysfunction.

Keywords: neuroendocrine peptides; thyroid-stimulating hormone; prolactin; infertility; reproductive health; adropin; orexin

Introduction

The inability to conceive after at least a year of consistent, unprotected sexual activity is known as infertility. About 10 to 15 % of couples globally experience it, and there are a number of reasons why, including hormonal imbalances, ovulatory dysfunction, anatomical abnormalities, and metabolic disturbances. The interplay between metabolic and neuroendocrine systems is essential for maintaining normal reproductive function [1]. Since the beginning of time, infertility has plagued people, but in the present day, it has taken

on new forms. Despite the fact that couples have always had challenges with conception and delivery, infertility has become much more common in recent generations, denying millions of people the opportunity to experience parenting. Infertility is now at the forefront of public health conversations due to this expanding problem, underscoring the pressing need for more awareness, investigation, and efficient management [2]. Follicles are drawn from the pool of dormant follicles and activated during a woman's reproductive life. Follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing

hormone (LH), two gonadotropins released by the anterior pituitary gland, tightly control follicle formation. Because it promotes follicular maturation, luteinizing hormone has a significant impact on follicle growth [3, 4].

Prolactin (PROL), FSH, and thyroid-stimulating hormone (TSH) rank among the hormonal modulators of reproductive function, particularly in maintaining the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and consequential normal ovulation [5]. Furthermore, while ample research exists to highlight the consequences of thyroid dysfunction in females, the impact of thyroid dysfunction and the certainty of such outcomes on male reproductive function are less clear. Some sources indicate that thyroid hormone disorders can impact sexual dysfunction that is potentially reversible with normalization of thyroid hormones [6]. Thyroid hormones (THs) also participate in the educational physiology of the male, particularly ejaculation and mediating testicular function through nuclear receptors. However, evidence is limited regarding the association of thyroid dysfunction and male infertility. Furthermore, there is no consensus related to thyroid function and male or female fertility [7, 8].

Additionally, heat shock protein 70, or HSP70, is a chaperone that plays a significant role in protecting cells from oxidative and inflammatory injury which can possibly be a risk for ovarian dysfunction and infertility. Researching the correlation between these biomarkers will provide a better understanding of the pathological mechanisms behind female infertility. The healthy eye has overexpressed HSPs, also recognized as chaperone proteins (chaperones). Furthermore, HSPs are resistant to apoptosis pathways and inflammation. The literature also highlights the role of HSP70 proteins in regulating cell signaling and modulating the immune response along with chronic disease (e.g., diabetes, obesity, insulin resistance) [9, 10]. The anti-inflammatory properties of HSPs (heat shock proteins) are not well understood, but it is likely that they decrease the levels of inflammatory mediators, evidenced by their ability to interfere with TNF- α release, by binding to NF κ B (a transcription factor for many pro-inflammatory genes) and the inhibitor I κ B [11]. HSP expression is regulated by the transcription factor heat shock factor 1 (HSF1). In the chaperone model, HSF1 is normally held in an inactive complex with HSP90, HSP40 and HSP70 in unstressed cells. In times of cellular stress, when the need for high levels of HSP is necessary, HSF1 is released from the complex and migrates to the nucleus. Once relocated, active, homotrimeric, hyperphosphorylated HSF1 binds to HSEs (heat shock elements) in the promoters of HSP genes allowing for transcriptional activation of HSP expression [12].

Adropin is a peptide hormone that affects insulin sensitivity, lipid metabolism, and energy homeostasis. The liver, brain, and endothelial tissues are where it is most commonly expressed. Emerging evidence suggests that adropin may also influence reproductive processes through its regulatory effects on gonadotropin release and ovarian physiology [13]. The circulating levels of adropin appear to be modulated by basic demographic characteristics, including gender, age, and BMI. Observational evidence frequently links low adropin levels to conditions like obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes, implying the protein is involved in insulin

resistance. Experiments in diabetic animal models demonstrate the therapeutic potential of adropin, as its treatment enhanced insulin sensitivity and glycemic control. Inconsistent data on adropin levels in type 2 diabetic patients muddle the picture despite this strong evidence. These differences show that the physiological function of adropin in diabetes is probably more complex than previously thought [14, 15].

Orexin, also known as hypocretin, is a neuropeptide produced in the hypothalamus that regulates appetite, sleep-wake cycles, and energy metabolism. Recent data have linked orexin signaling to reproductive hormone modulation and gonadal activity [16]. In 1998, two independent research teams identified a pair of neuropeptides for the first time. Because these peptides are expressed in dorsolateral hypothalamic neurons and have structural similarities to incretin peptides, they were originally named hypocretins. The term orexins (OXs), derived from the Greek word *orexis* meaning “appetite”, was later adopted, as intracerebroventricular injection of these peptides was found to stimulate food intake in a dose-dependent manner. Both peptides originate from a common precursor molecule known as prepro-orexin (prepro-OX), which is enzymatically cleaved to yield the active forms, orexin-A and orexin-B (OX-A and OX-B). Among these, OX-A selectively binds to orexin receptor type 1 (OX1R), whereas both OX-A and OX-B interact with orexin receptor type 2 (OX2R) [17, 18].

The purpose of the study is given the physiological overlap between energy balance and fertility, alterations in adropin and orexin levels may play a role in the pathogenesis of infertility. However, limited data are available on these parameters in women with primary infertility. This study aims to evaluate serum HSP70, adropin and orexin concentrations in infertile women compared with fertile women control group in Baghdad, Iraq.

Materials and methods

This case-control study was conducted in Baghdad, Iraq, between November 2024 to March 2025. A total of 90 women were enrolled, including 60 patients diagnosed with primary infertility and 30 age-matched healthy fertile women as controls. Participants were aged between 20 and 41 years. The diagnosis of infertility was confirmed by a gynecologist based on clinical history, hormonal assessment (prolactin, FSH and LH), and ultrasonography by specialized doctors. The assay combines a final fluorescence detection step (enzyme-linked fluorescence assay, or ELFA) with the one-step sandwich enzyme immunoassay method. Every stage of the assay was automatically completed by the Vidas device.

Women with secondary infertility, metabolic disorders, endocrine diseases, or systemic illnesses were excluded from control group. Before analysis, the serum was isolated and kept at -20°C . Serum HSP70, adropin and orexin concentrations were determined in accordance with the manufacturer's instructions using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

Statistical analysis was performed using XLSTAT standard software. Data were expressed as mean \pm standard deviation. Independent t-tests were applied to compare the two groups and ANOVA test between three groups, and a P value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Comparison of serum gonadotropins (LH, FSH), prolactin, and TSH levels between primary infertile and fertile women

Levels of LH, FSH, prolactin and TSH of patients and control groups levels in the serum were shown in Table 1. The results showed that the levels in the primary infertility patient group are significantly increased ($P < 0.05$) in FSH, PROL, and, not significantly changed ($P > 0.05$) in LH and TSH levels.

Serum LH, FSH, prolactin, and TSH levels according to age and BMI categories in women with primary infertility

The results in Table 2 showed the levels in the primary infertility women patient group are not significant difference ($P > 0.05$) in all parameters levels between age and BMI groups, except a decreased in B1 group comparing to B2 and B3 groups in FSH level.

Comparison of serum HSP70, adropin, and orexin levels between primary infertile and fertile women

Levels of HSP70, adropin and orexin ng/ml of patients and control groups levels in the serum were shown in Table 3. The results showed the levels in the primary infertility patient group are a significant decrease ($P < 0.05$) in adropin levels, and significant increase in HSP70 and orexin levels when compared to fertile women control group.

Serum HSP70, adropin, and orexin levels according to age and BMI categories in women with primary infertility

The results in Table 4 showed the levels in the primary infertility women patient group are a significant decrease ($P < 0.05$), and a significant increase ($P < 0.05$) in orexin levels and between age groups, and no significant difference in BMI groups.

Table 1. Serum level of LH, FSH, PROL and TSH, mean \pm SD

Parameters	Fertile women, n = 30	Primary infertility, n = 60	P value/t-test
LH (mIU/ml)	5.39 \pm 1.62	5.16 \pm 1.88	> 0.05
FSH (mIU/ml)	6.08 \pm 1.45	6.74 \pm 1.73	< 0.05
PROL (ng/ml)	13.38 \pm 3.44	31.60 \pm 6.98	< 0.05
TSH (IU/l)	3.79 \pm 0.21	4.22 \pm 0.34	> 0.05

Table 2. Serum level of LH, FSH, PROL and TSH according to age and BMI in primary infertility, mean \pm SD

Parameters		LH	FSH	PROL	TSH
Age	A1 (20–30 years)	5.62 \pm 1.77	6.72 \pm 2.17	31.6 \pm 7.8	3.98 \pm 0.20
	A2 (31–41 years)	5.31 \pm 1.50	6.63 \pm 1.86	32.3 \pm 7.1	4.53 \pm 0.18
	P value/t-test	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
BMI	B1 (20–24.9)	5.45 \pm 1.94	6.26 \pm 1.31	31.64 \pm 7.07	4.44 \pm 0.30
	B2 (25–29.9)	5.38 \pm 1.48	7.17 \pm 1.91	30.79 \pm 4.98	4.19 \pm 0.20
	B3 (> 30)	5.18 \pm 1.58	7.20 \pm 1.31	35.44 \pm 35.44	4.39 \pm 0.32
	P value/t-test	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

Table 3. Serum level of HSP70, adropin and orexin, mean \pm SD

Parameters	Fertile women, n = 30	Primary infertility, n = 60	P value/t-test
HSP70 (ng/ml)	9.32 \pm 2.35	19.43 \pm 3.34	< 0.05
Adropin (pg/ml)	121.01 \pm 9.86	47.76 \pm 13.78	< 0.05
Orexin (ng/ml)	21.10 \pm 5.44	60.49 \pm 12.61	< 0.05

Table 4. Serum level of HSP70, adropin and orexin according to age and BMI in primary infertility, mean \pm SD

Parameters		HSP70	Adropin	Orexin
Age	A1 (20–30 years)	19.3 \pm 3.5	61.24 \pm 11.05	45.60 \pm 9.50
	A2 (31–41 years)	19.8 \pm 2.7	40.79 \pm 10.52	73.28 \pm 7.09
	P value/t-test	> 0.05	< 0.05	< 0.05
BMI	B1 (20–24.9)	19.28 \pm 2.40	44.66 \pm 9.66	59.52 \pm 9.89
	B2 (25–29.9)	18.94 \pm 3.33	45.39 \pm 11.70	59.10 \pm 11.14
	B3 (> 30)	19.93 \pm 2.69	48.01 \pm 14.97	59.20 \pm 10.36
	P value/ANOVA test	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Pearson correlation coefficient (r) between hormonal and biomarker parameters in women with primary infertility

In Table 5, the findings presented the correlation coefficient (r) between parameters. The findings indicated: there was a positive correlation between LH and FSH, LH and PROL, PROL and FSH, TSH and PROL, while strong negative correlation between adropin and TSH.

Discussion

Elevated blood prolactin concentration, also known as hyperprolactinemia, has, over the years, been established as an important cause of female infertility. Lactogenic hormone, also known as prolactin, is involved in the process of lactation and other aspects of reproductive systems. Any deviation from this range can lead to menstrual irregularities, anovulation, and, consequently, infertility [19]. The regulatory connection of PRL, FSH, and TSH in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis is complicated and interdependent. The foremost regulator of FSH and LH secretion is gonadotropin-releasing hormone (GnRH), which is produced and secreted by the hypothalamus while PRL and TSH are also significant regulators within this axis [20]. Elevated PRL levels influence FSH concentrations. A significant increase in PRL inhibits GnRH secretion by acting on the hypothalamus, which in turn reduces FSH and LH levels. This hormonal suppression may impair ovarian follicle development, preventing maturation and ovulation, which contributes to infertility in women with hyperprolactinemia [21].

The findings of the study were in agreement with the work conducted by [22] which studied the induction of heat shock protein synthesis and activity in the presence of various stressors: increased temperature, hypoxia, inflammation, infection, and oxidative stress, as well as nutrient deprivation. Furthermore, the induction of HSP70 in the ovary, could be a factor behind the lower fertility experienced by some women with polycystic ovarian syndrome. According to A. Molvarec et al. increased serum concentrations of extracellular HSP70 observed in preeclamptic women may reflect systemic inflammation, oxidative stress, and hepatocellular damage. These authors argue that elevated circulating HSP70 concentration may be involved in the pathophysiology of PE and could also be an important marker for the development of PE [23].

According to the research, oligomenorrhea was reported in 23 % of hypothyroid patients (n = 171) as compared to 8 % of controls (n = 214) (P < 0.05). Authors had demonstrated severity of menstrual irregularity was associated with a greater amount of serum TSH. We have documented irregular menstrual cycles, primarily amenorrhea, in 31 % of hypothyroid

individuals [24, 25]. Serum FT3 and TSH concentrations were also independently associated with adropin concentration. Thyroid hormones have an important influence on metabolism, particularly as elevations in these hormones are known to substantially increase metabolism. Furthermore adropin is recognized as a fat-burning hormone, contributing to metabolic homeostasis, fatty acid metabolism efficiency and glucose tolerance edit [26].

The present study revealed significantly lower serum adropin and higher orexin levels (P < 0.05) in women with primary infertility compared to healthy fertile controls. These findings highlight the possible involvement of metabolic and neuroendocrine factors in the pathophysiology of infertility. These alterations may contribute to impaired fertility.

It is well known that adropin affects energy use, glucose metabolism, and endothelial function. Its absence could lead to hormonal imbalance and oxidative damage in the reproductive system. Reproductive health has recently been linked to adropin, a peptide hormone that is involved in energy balance, insulin sensitivity, and endothelial function. Subfertility-related disorders like obesity, insulin resistance, and polycystic ovarian syndrome (PCOS) have been linked to decreased adropin levels. Reduced uterine blood flow, impaired endothelial nitric oxide generation, and disruption of follicular maturation or endometrial receptivity are all consequences of lower adropin concentrations. These factors are critical for a successful conception and implantation. Consequently, reduced adropin in infertile women may be a sign of or a cause of metabolic stress that negatively impacts the HPG axis [27–29].

Numerous earlier researches have connected obesity, metabolic syndrome, and PCOS, all of which are linked to infertility, to changes in adropin levels. According to the current findings, adropin alterations may be distinct indicators of reproductive dysfunction in women with primary infertility who do not always exhibit metabolic problems [30–32]. Furthermore, the combined reduction of adropin may indicate disrupted neuroendocrine communication between the hypothalamus and peripheral reproductive organs. These interactions are critical for maintaining normal ovarian function, menstrual regularity, and successful conception. Several studies have shown that serum adropin levels decline progressively with age in both men and women, but the reduction appears more pronounced in females due to hormonal and metabolic changes associated with aging. One of the primary reasons for this decline is the decrease in estrogen levels after menopause. Estrogen has been found to positively regulate adropin expression, and its loss may lead to reduced adropin synthesis in the liver and endothelial tissues [33]. Additionally, oxidative stress, low-grade inflamma-

Table 5. Correlation coefficient (r) in primary infertility

	LH	FSH	PROL	TSH	HSP70	Adropin	Orexin
LH	1	0.46	0.41	0.24	0.33	0.34	0.36
FSH	–	1	0.42	0.26	0.30	–0.22	0.35
PROL	–	–	1	0.44	0.21	–0.38	0.39
TSH	–	–	–	1	0.10	–0.72	0.44
HSP70	–	–	–	–	1	–0.23	0.51
Adropin	–	–	–	–	–	1	0.36

tion, and increased insulin resistance are linked to aging and have a detrimental effect on adropin secretion and synthesis. Elderly people have also been found to have mitochondrial malfunction and decreased activity of the ENHO gene, which codes for adropin. These molecular changes affect how energy is metabolized and lead to vascular dysfunction, which is a prevalent condition in older women. Lower levels of adropin may therefore be a reflection of both vascular and metabolic aging processes, connecting this peptide to the emergence of age-related conditions like metabolic syndrome and cardiovascular disease [34, 35].

On the other hand, the hypothalamic neuropeptide orexin (hypocretin) interacts with reproductive neuroendocrine pathways in addition to regulating energy expenditure, hunger, and wakefulness. Ovulatory dysfunction may result from increased orexin levels that suppress the secretion of GnRH or change the pulsatile release of FSH and LH. Furthermore, stress and sleep disorders are linked to elevated orexin activity, and these factors can have a detrimental effect on fertility. The reported increase in orexin in women experiencing primary infertility may therefore be a neuroendocrine response to ongoing metabolic or psychological stress [36–38].

Conclusions

Women with primary infertility exhibit significant hormonal imbalances, characterized by elevated serum prolactin, FSH, and TSH, compared to fertile controls. Additionally, these women show decreased adropin and increased HSP70 levels, suggesting roles for these biomarkers in the pathophysiology of primary infertility. According to this study, compared to healthy, fertile women, women with primary infertility have much lower serum adropin and higher levels of orexin. The results imply that the etiology of infertility may involve disruptions in these metabolic and neuroendocrine peptides. Evaluation of orexin and adropin may offer important diagnostic information about the reproductive health of women.

References

1. Athar F, Karmani M, Templeman NM. Metabolic hormones are integral regulators of female reproductive health and function. *Biosci Rep.* 2024 Jan 31;44(1):BSR20231916. doi: 10.1042/BSR20231916.
2. Thatipelli RC, Parunandi Y, Nousheen S, Shenkeshi S, Fathima H, Anitha A. An observational study on causes of female infertility. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2024;13(9):2450–2456. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20242498.
3. Longo M, Liuzzi F, De Carlini S, La Marca A. The role of LH in follicle development: from physiology to new clinical implications. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025 Feb 10;23(Suppl 1):22. doi: 10.1186/s12958-025-01353-8.
4. Behl T, Kaur I, Sehgal A, Singh S, Bhatia S, et al. The Footprint of Kynurenine Pathway in Neurodegeneration: Janus-Faced Role in Parkinson's Disorder and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 23;22(13):6737. doi: 10.3390/ijms22136737.
5. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 6;24(12):9815. doi: 10.3390/ijms24129815.
6. Liu Q, Qiu Y, Jiang J, Long S, Zhu C, et al. Causal association between thyroid function and the risk of infertility: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Oct 4;15:1425639. doi: 10.3389/fendo.2024.1425639.
7. Khan AA, Sharma R, Ata F, Khalil SK, Aldien AS, et al. Systematic review of the association between thyroid disorders and hyperprolactinemia. *Thyroid Res.* 2025 Jan 3;18(1):1. doi: 10.1186/s13044-024-00214-7.
8. Hema KR, Girish BL, Dhananjaya BS, Riyaj Ahmad Kalaburgi. Prevalence of thyroid dysfunction in women with abnormal uterine bleeding in reproductive age. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2020;9(7):2792–2797. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20202710.
9. Singh MK, Han S, Ju S, Ranbhise JS, Ha J, et al. Hsp70: A Multifunctional Chaperone in Maintaining Proteostasis and Its Implications in Human Disease. *Cells.* 2025 Mar 29;14(7):509. doi: 10.3390/cells14070509.
10. Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? *Cell Stress Chaperones.* 2016 May;21(3):379–404. doi: 10.1007/s12192-016-0676-6.
11. Modrzewska M, Zdanowska O. The Role of Heat Shock Protein 70 (HSP70) in the Pathogenesis of Ocular Diseases — Current Literature Review. *J Clin Med.* 2024 Jun 30;13(13):3851. doi: 10.3390/jcm13133851.
12. Szyller J, Bil-Lula I. Heat Shock Proteins in Oxidative Stress and Ischemia/Reperfusion Injury and Benefits from Physical Exercises: A Review to the Current Knowledge. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Jan 31;2021:6678457. doi: 10.1155/2021/6678457.
13. Maurya S, Tripathi S, Arora T, Singh A. Adropin may regulate corpus luteum formation and its function in adult mouse ovary. *Hormones (Athens).* 2023 Dec;22(4):725–739. doi: 10.1007/s42000-023-00476-0.
14. Hasanpour-Segherlou Z, Butler AA, Candelario-Jalil E, Hoh BL. Role of the Unique Secreted Peptide Adropin in Various Physiological and Disease States. *Biomolecules.* 2024 Dec 17;14(12):1613. doi: 10.3390/biom14121613.
15. Chen IW, Lin CW, Lin CN, Chen ST. Serum adropin levels as a potential biomarker for predicting diabetic kidney disease progression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Feb 7;16:1511730. doi: 10.3389/fendo.2025.1511730.
16. Hashimoto K. Evaluating the safety of orexin receptor antagonists on reproductive health and sexual function. *Mol Psychiatry.* 2025 Mar;30(3):1161–1163. doi: 10.1038/s41380-024-02858-1.
17. Abdelmissih S. A Bitter Experience That Enlightens the Future: COVID-19 Neurological Affection and Perspectives on the Orexigenic System. *Cureus.* 2022 Oct 28;14(10):e30788. doi: 10.7759/cureus.30788.
18. Ruhlrländer J, et al. The orexin system and its impact on the autonomic nervous and cardiometabolic system in post-acute sequelae of COVID-19. *Biomedicine.* 2025;13(3):545. doi: 10.3390/biomedicine13030545.
19. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, et al. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. *Psychopharmacol Bull.* 2021 Mar 16;51(2):131–148. doi: 10.64719/pb.4396.
20. Ersoy E, Gonel A. How FSH and LH analogs affect fertility hormone results? *Medicine (Baltimore).* 2025 Sep 26;104(39):e44413. doi: 10.1097/MD.00000000000044413.
21. Oduwole OO, Huhaniemi IT, Misrahi M. The Roles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 25;22(23):12735. doi: 10.3390/ijms222312735.
22. Sisti G, Kanninen TT, Ramer I, Witkin SS. Interaction between the inducible 70-kDa heat shock protein and autophagy: effects on fertility and pregnancy. *Cell Stress Chaperones.* 2015 Sep;20(5):753–8. doi: 10.1007/s12192-015-0609-9.

23. Molyvarec A, Rigó J Jr, Lázár L, Balogh K, Makó V, et al. Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in preeclampsia. *Cell Stress Chaperones*. 2009 Mar;14(2):151-9. doi: 10.1007/s12192-008-0067-8.
24. 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.
25. Mataji M, Frouzian M, Kashi Z, Abdollahi A, Bahar A, Mohammadpour RA. Relationship between thyroid nodule, prolactin, and thyroid peroxidase antibody levels: A case-control study. *Caspian J Intern Med*. 2025 Oct 18;16(4):712-717. doi: 10.22088/cjim.16.4.712.
26. Wang X, Chang X, Wang Q, Ding X, Wang J, et al. Serum Adropin Levels Are Elevated in Patients With Hyperthyroidism. *Int J Endocrinol*. 2024 Oct 21;2024:7144798. doi: 10.1155/2024/7144798.
27. Aljwary FA, Allwsh TA. Evaluation of adropin and its relationship with metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2024;31(1):93-102. doi:10.46389/rjd-2024-0093.
28. Maurya S, Tripathi S, Arora T, Singh A. Adropin ameliorates reproductive dysfunctions in letrozole-induced PCOS mouse. *Sci Rep*. 2025 Mar 13;15(1):8659. doi: 10.1038/s41598-025-93215-x.
29. Maurya S, Tripathi S, Arora T, Singh A. Adropin may regulate ovarian functions by improving antioxidant potential in adult mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2024 Sep;242:106524. doi: 10.1016/j.jsbmb.2024.106524.
30. Ye Z, Zhang C, Zhao Y. Potential effects of adropin on systemic metabolic and hormonal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2021 May;42(5):1007-1014. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.01.020.
31. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):e2695-709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285.
32. Kuliczowska-Płaksej J, Mierzwicka A, Jończyk M, Stachowska B, Urbanowych A, Bolanowski M. Adropin in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol*. 2019;70(2):151-156. doi: 10.5603/EP.a2018.0092.
33. Aggarwal G, Morley JE, Vellas B, Nguyen AD, Butler AA; MAPT/DSA Group. Low circulating adropin concentrations predict increased risk of cognitive decline in community-dwelling older adults. *Geroscience*. 2024 Feb;46(1):897-911. doi: 10.1007/s11357-023-00824-3.
34. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3783-91. doi: 10.1210/jc.2012-2194.
35. Stevens JR, Girardet C, Zhou M, Gamie F, Aggarwal G, et al.; MAPT/IHU HealthAge Open Science group. Adropin expression reflects circadian, lipoprotein, and mitochondrial processes in human tissues. *Mol Metab*. 2025 Sep;99:102196. doi: 10.1016/j.molmet.2025.102196.
36. Silveyra P, Cataldi NI, Lux-Lantos VA, Libertun C. Role of orexins in the hypothalamic-pituitary-ovarian relationships. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010 Mar;198(3):355-60. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02049.x.
37. Safdar M, Liang A, Rajput SA, Abbas N, Zubair M, et al. Orexin-A Regulates Follicular Growth, Proliferation, Cell Cycle and Apoptosis in Mouse Primary Granulosa Cells via the AKT/ERK Signaling Pathway. *Molecules*. 2021 Sep 16;26(18):5635. doi: 10.3390/molecules26185635.
38. Martynska L, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Kalisz M, Baranowska B, Bik W. Effect of orexin A on the release of GnRH-stimulated gonadotrophins from cultured pituitary cells of immature and mature female rats. *Neuropeptides*. 2014 Aug;48(4):199-205. doi: 10.1016/j.npep.2014.05.005.

Received 08.12.2025

Revised 25.03.2026

Accepted 02.04.2026 ■

Information about authors

Noor Jassem Mohammed, Department of Biochemistry, College of Science, Tikrit University, Iraq; <https://orcid.org/0009-0009-1239-5947>
 Nagham Qasim Kadhim, Department of Biochemistry, College of Science, Tikrit University, Iraq; e-mail: naghmkassim@tu.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-7056-3314>
 Sabbar Rashid Lateef, Al-Iraqia University, College of Medicine, Branch of Clinical Chemistry, Iraq; e-mail: Sabbar.r.Lateef@aliraqia.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0009-4877-2169>
 Mohammed R. Abed Al-Joubory, Department of Medical Laboratory Technologies, Al-Imam University College, Salah Alden, Iraq; e-mail: Mohammed75@alimamunc.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0007-8162-0007>
 Saif M. Hasan, Department of Anesthesia Techniques, College of Health and Medical Technologies, University of Mashreq, Baghdad, Iraq; e-mail: saif.hasan@uom.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0002-3874-2408>
 Inaam Faisal Mohammed, College of Medicine, University of Diyala, Iraq; e-mail: inaam@uodiyala.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0005-8501-6849>

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.

Noor Jassem Mohammed¹, Nagham Qasim Kadhim¹, Sabbar Rashid Lateef², Mohammed R. Abed Al-Joubory³, Saif M. Hasan⁴, Inaam Faisal Mohammed⁵

¹ College of Science, Tikrit University, Iraq

² Al-Iraqia University, College of Medicine, Branch of Clinical Chemistry, Iraq

³ Al-Imam University College, Salah Alden, Iraq

⁴ College of Health and Medical Technologies, University of Mashreq, Baghdad, Iraq

⁵ College of Medicine, University of Diyala, Iraq

Вплив безпліддя на рівень білка теплового шоку 70, адропіну та орексину в сироватці крові жінок: дослідження типу «випадок — контроль»

Резюме. Актуальність. Безпліддя залишається серйозною проблемою репродуктивного здоров'я, яка впливає на мільйони жінок у всьому світі. Нещодавні дослідження висвітлювали

потенційну роль метаболічних і нейроендокринних пептидів, включаючи білок теплового шоку 70 (HSP70), адропін та орексин, у репродуктивній фізіології. **Мета:** оцінити рівні

HSP70, адропіну та орексину в сироватці крові безплідних пацієнток порівняно з контрольною групою фертильних жінок. **Матеріали та методи.** Це дослідження типу «випадок — контроль», у якому взяли участь 60 пацієнток із первинним безпліддям, було проведено в Багдаді (Ірак). Тридцять здорових фертильних жінок аналогічного віку сформували контрольну групу. Вік учасниць перебував в межах від 20 до 45 років. Діагноз безпліддя було підтверджено за допомогою визначення гормонального профілю (фолікулостимулюючий та лютеїнізуючий гормон) і ультразвукового дослідження. Для оцінки рівнів HSP70, адропіну та орексину в сироватці крові використовували імуноферментний метод. Середній вміст гормонів у кожній групі порівнювали за допомогою статистичного аналізу. **Результати.** На відміну від контрольної групи фертильних жінок спостерігалася вірогідне підвищення ($P < 0,05$) рівнів фолікулостимулюючого гормону й пролактину, без суттєвої різниці ($P > 0,05$) у показниках лютеїнізуючого гормону. Різниця в концентрації фолікулостимулюючого гормону між

групами за індексом маси тіла була вірогідною ($P > 0,05$), тоді як відмінностей за віком не виявлено. Результати показали, що рівень адропіну в пацієнток із первинним безпліддям вірогідно знижувався ($P < 0,05$). При цьому відзначалося вірогідне підвищення вмісту HSP70 та орексину порівняно з контрольною групою фертильних жінок. Спостерігалася позитивна кореляція між лютеїнізуючим та фолікулостимулюючим гормоном і пролактином, пролактином та фолікулостимулюючим гормоном, тиреотропним гормоном і пролактином, тоді як між адропіном та тиреотропним гормоном виявлено сильну негативну кореляцію. **Висновки.** Нижчі рівні адропіну й орексину в безплідних жінок можуть відображати порушення метаболічних та нейроендокринних шляхів, що обумовлює безпліддя. Ці біомаркери можуть слугувати потенційними індикаторами репродуктивної дисфункції.

Ключові слова: нейроендокринні пептиди; тиреотропний гормон; пролактин; безпліддя; репродуктивне здоров'я; адропін; орексин

УДК (612.44+616.4).018.576.75

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1714>

Катеренчук І.П., Гуцаленко О.О., Талаш В.В., Циганенко І.В., Ярмола Т.І.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Роль гормональної активності щитоподібної залози у розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології (огляд літератури)

Резюме. Актуальність. Серцево-судинні захворювання є найбільш поширеною патологією, що погіршує якість та тривалість життя пацієнтів. Функціональний стан щитоподібної залози справляє значний вплив на діяльність серцево-судинної системи, а захворювання щитоподібної залози визначені як фактори ризику серцево-судинної патології. Тому як гіпер-, так і гіпотиреоз впливають на серцево-судинну систему через численні механізми, обумовлюючи функціональні і структурні зміни, проявом яких є різноманітна патологія. Останніми роками активно вивчаються субклінічні прояви дисфункції щитоподібної залози, що потребує проведення узагальнення та визначення подальших напрямків досліджень. **Мета:** проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел за останнє десятиріччя, у яких відображені особливості впливу гормонів щитоподібної залози на серцево-судинну систему, та провести оцінку ролі гормональної активності щитоподібної залози у розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології. **Матеріали та методи.** Поведено аналіз літературних й електронних джерел інформації щодо впливу гормонів щитоподібної залози на функціональний стан серцево-судинної системи та визначення їх ролі як ризик-факторів розвитку і прогресування кардіоваскулярної патології. Пошук літературних джерел інформації проведено в електронних базах Google за період з 2016 по 2025 рік за ключовими словами: «гормони щитоподібної залози», «гіпертиреоз», «гіпотиреоз», «серцево-судинні захворювання», «ішемічна хвороба серця». **Результати.** Результати проведеного аналізу свідчать про багатогранний вплив тиреоїдних гормонів практично на всі складові серцево-судинного континууму. Гормональна дисфункція щитоподібної залози підвищує серцево-судинний ризик, гіпертиреоз може обумовлювати розвиток легеневої гіпертензії. Гормональний дисбаланс може ініціювати розвиток і прогресування атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, порушень серцевого ритму, а також обумовлювати розвиток і прогресування серцевої недостатності. Останніми роками активно вивчаються субклінічний гіпер- і гіпотиреоз. Своєчасне виявлення і діагностика гормонального дисбалансу щитоподібної залози та призначення терапії, визначеної міжнародними стандартами, сприяє зменшенню клінічних проявів і прогресування серцево-судинної патології. **Висновки.** Порушення функції щитоподібної залози обумовлює суттєві серцево-судинні порушення. Тиреоїдні гормони здійснюють різноманітні ефекти на серцево-судинну систему у фізіологічних умовах, які опосередковуються переважно внутрішньоклітинними рецепторами, а також негеномними шляхами. На основі розуміння клітинних механізмів дії тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему можна пояснити механізм серцевого викиду, скоротливості серця, артеріального тиску, судинного опору та порушень ритму, що виникають внаслідок дисфункції щитоподібної залози. Сучасний аналіз і усвідомлення дисбалансу регуляторних систем, обумовленого гіпер- і гіпотиреозом, створює передумови для пошуку ефективних молекул комплексного впливу та ефективної терапії серцево-судинних захворювань, ініційованих та обумовлених гормональною дисфункцією щитоподібної залози.

Ключові слова: огляд; гормони щитоподібної залози; гіпертиреоз; гіпотиреоз, серцево-судинні захворювання

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Катеренчук Іван Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; тел.: +380 (67) 913-29-87, +380 (95) 581-60-09

For correspondence: Ivan P. Katerenchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; phone: +380 (67) 913-29-87, +380 (95) 581-60-09

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

Актуальність проблеми

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), становлячи серйозну проблему для охорони здоров'я, соціальної та економічної ситуації, є однією з найбільш поширених причин смерті у світі.

З іншого боку, захворювання щитоподібної залози теж є надто поширеними, уражають загалом понад 10 % дорослого населення, що робить їх одними з найпоширеніших ендокринних захворювань у світі [1]. І хоча захворювання щитоподібної залози зазвичай легко виявити та лікувати, якщо їх своєчасно не діагностувати, вони можуть призвести до серйозних клінічних наслідків, оскільки тиреоїдні гормони органічно пов'язані з функціонуванням серцево-судинної системи, а низка найважливіших клінічних проявів захворювань щитоподібної залози є класичними серцево-судинними симптомами. Захворювання щитоподібної залози визначаються як фактори ризику серцево-судинних захворювань, тому лабораторна оцінка рівня тиреоїдних гормонів є традиційною складовою переліку лабораторних досліджень у кардіологічних клініках.

Гормони щитоподібної залози справляють модулюючий вплив на серцево-судинну систему. Трийодтиронін (Т3), як активна форма гормону щитоподібної залози, головним чином відповідає за цей ефект як через геномні, так і через негеномні механізми. Рецептори гормонів щитоподібної залози розташовані як у міокарді, так і в судинах, і зміни їх концентрації впливають на функцію серцево-судинної системи. Гіпертиреоз або гіпотиреоз, як клінічний, так і субклінічний, без проведеного превентивного терапевтичного лікування може сприяти прогресуванню ССЗ. Згідно з останніми дослідженнями, навіть середні зміни рівня гормонів щитоподібної залози збільшують смертність від ССЗ з 20 до 80 %. Захворювання щитоподібної залози впливають на серцево-судинну систему через численні механізми, зокрема дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, систолічну та діастолічну дисфункцію міокарда, а також ендотеліальну дисфункцію.

Останніми роками все більше уваги приділяється ролі субклінічних дисфункцій щитоподібної залози та їх впливу на серцево-судинну систему, оскільки навіть незначні зміни рівня гормонів щитоподібної залози можуть впливати на серцево-судинну систему, призводячи до порушень її функціонування. Також, крім лікування клінічних захворювань щитоподібної залози, сучасна

терапія зосереджена на молодших пацієнтах із субклінічним гіпотиреозом та літніх пацієнтах із субклінічним гіпертиреозом [2].

Мета дослідження: проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел за останнє десятиріччя, у яких відображені особливості впливу гормонів щитоподібної залози на серцево-судинну систему, та провести оцінку ролі гормональної активності щитоподібної залози у розвитку і прогресуванні серцево-судинної патології.

Матеріали та методи

Поведено аналіз літературних та електронних джерел інформації щодо впливу гормонів щитоподібної залози на функціональний стан серцево-судинної системи та визначення їх ролі як ризик-факторів розвитку і прогресування кардіоваскулярної патології.

Пошук літературних джерел інформації проведено в електронних базах Google за період з 2016 по 2025 рік за ключовими словами: «гормони щитоподібної залози», «гіпертиреоз», «гіпотиреоз», «серцево-судинні захворювання», «ішемічна хвороба серця».

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження тісних взаємозв'язків між щитоподібною залозою та серцем має свою довгу історію, яка охоплює вивчення особливостей фізіологічних та патофізіологічних механізмів. Останніми роками доєдналися дослідження молекулярної біології та вивчення молекулярних механізмів, які висвітлили надзвичайно важливу взаємозалежність, що існує між двома системами в галузі кардіопротекції, що є надзвичайно важливою складовою у лікуванні гострих і хронічних форм серцевих захворювань.

Також в останні роки проведено кілька досліджень прогностичного впливу змін функції щитоподібної залози, включно з субклінічними, при серцевих захворюваннях, зокрема при серцевій недостатності та гострому інфаркті міокарда, з доказами негативного прогностичного впливу цих змін і, отже, з пропозицією лікувати ці зміни, щоб запобігти життєнебезпечним серцевим подіям [3].

Особливості впливу гормонів щитоподібної залози на серцево-судинну систему. Клінічні прояви впливу дисфункції тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему відображені в табл. 1.

Таблиця 1. Вплив дисфункції щитоподібної залози на серцево-судинну систему

Гіпертиреоз: явний або субклінічний	Гіпотиреоз: явний або субклінічний
Частота серцевих скорочень ↑	Частота серцевих скорочень ↓
Скоротливість міокарда ↑	Інотропізм ↓
Серцевий викид ↑	Периферичний судинний опір ↑
Збільшений пульсовий тиск	Діастолічна гіпертензія
Вазодилатація	Синусова брадикардія
Об'єм крові ↑	Ризик атеросклерозу та дисліпідемії ↑
Середній артеріальний тиск ↓	Перикардит, перикардіальний випіт, тампонада серця
Фібриляція передсердь, легенева гіпертензія, регургітація атріовентрикулярного клапана	

Гормони щитоподібної залози здійснюють прямий вплив на регуляцію серцево-судинної гемодинаміки та серцевої функції за допомогою як геномних, так і негеномних механізмів [11]. Вплив тиреоїдних гормонів на міокард зумовлений головним чином активною формою гормону щитоподібної залози трийодтироніну, який перетворюється з тетраїодтироніну (Т4) у периферичних тканинах. Гормони щитоподібної залози мають позитивний інотропний ефект, що виникає внаслідок стимуляції її бета-рецепторів. Вони збільшують експресію альфа-ізоформ важких ланцюгів міозину та підвищують активність кальційзалежних АТФазних насосів ендоплазматичного ретикулулу, і, як наслідок, міокард скорочується швидше [3].

Крім того, гормони щитоподібної залози, зокрема Т3, суттєво впливають на електрофізіологічну активність, посилюючи систолічну деполяризацію та діастолічну реполяризацію. Т3 також здійснює прямий вплив на гени, що регулюють біоелектричну активність міокарда [4].

Традиційно вважалося, що пряма катехоламінергічна стимуляція відповідає за позитивний хронотропний ефект. Однак нещодавно встановлено, що сам Т3 індукує підвищення регуляції бета-1-адренергічних рецепторів у міоцитах, що підвищує чутливість клітин до дії катехоламінів [5].

На периферичному рівні судинний ендотелій та гладком'язові клітини експресують альфа-1-адренергічні рецептори. Стимуляція цих рецепторів Т3 знижує периферичний судинний опір і, як наслідок, діастолічний артеріальний тиск [6].

Крім того, як зниження перфузії через зниження діастолічного артеріального тиску, так і пряма дія Т3 активують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, що призводить до збільшення затримки натрію та об'єму циркулюючої крові [3].

Трьома найпоширенішими етіопатогенетичними та клінічними варіантами гіпертиреозу є токсичний дифузний зоб, токсичний багатовузловий зоб та токсична аденома щитоподібної залози. Пацієнти з токсичним багатовузловим зобом більш схильні до розвитку серцево-судинних ускладнень, що пояснюється тим, що токсичний багатовузловий зоб є захворюванням літнього населення [7].

Нещодавній метааналіз 113 393 пацієнтів з гіпертиреозом засвідчив, що явний гіпертиреоз пов'язаний зі збільшенням ризику смертності від серцево-судинних захворювань на 20 % [8]. Кілька інших досліджень повідомляли про подібні результати щодо вищих показників госпіталізації, пов'язаних із ССЗ та смертністю у пацієнтів з гіпертиреозом [1, 8–10]. Гормони щитоподібної залози впливають практично на всі складові серцево-судинного континууму, починаючи з артеріальної гіпертензії і закінчуючи серцевою недостатністю.

Серцево-судинний ризик. Систолічна гіпертензія може спостерігатися у 30 % пацієнтів з гіпертиреозом. Це підвищення систолічного тиску може бути результатом комбінованого ефекту збільшення переднавантаження та серцевого викиду, а також зниження артеріальної податливості, тобто жорсткості судинної стінки. Більш

ранніми дослідженнями переконливо доведено, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) пов'язана з гіпертиреозом, а гемодинамічні зміни при гіпертиреозі з часом призводять до збільшення роботи та компенсаторної гіпертрофії серця. Гіпертиреоз також пов'язаний з посиленням діастолічної релаксації. У короткостроковій перспективі гіпертиреоз може бути пов'язаний з поліпшенням діастолічної функції. Однак у довгостроковій перспективі хронічний тиреотоксикоз може спричинити ГЛШ та діастолічну дисфункцію. Непереносимість фізичних навантажень та задишка при навантаженні при явному гіпертиреозі можуть бути наслідком неможливості подальшого збільшення частоти серцевих скорочень та фракції викиду під час фізичних навантажень. Пацієнти з гіпертиреозом також можуть мати слабкість скелетних та/або дихальних м'язів, що ще більше знижує здатність до фізичних навантажень. У пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом теж може бути знижена толерантність до фізичного навантаження.

Крім того, у пацієнтів з гіпертиреозом наявний високий ризик розвитку серцевих аритмій, найпоширенішими з яких є синусова тахікардія, фібриляція та тріпотіння передсердь. Гормони щитоподібної залози справляють хронотропний вплив на серце, регулюючи транскрипцію генів, пов'язаних з пейсмейкером, а також збільшуючи активацію бета-адренергічної системи в кардіоміоцитах. Численні патофізіологічні фактори призводять до надшлуночкових аритмій, включаючи підвищений тиск у лівому передсерді внаслідок дисфункції лівого шлуночка, ішемію, спричинену збільшенням частоти серцевих скорочень, та підвищену екзотопічну активність передсердь [11].

Неодноразово підтверджено наявність тісного зв'язку між гіпертиреозом та фібриляцією передсердь, яка може збільшити ризик інсульту або серцевої недостатності. За різними даними, у 5–25 % пацієнтів з гіпертиреозом діагностують фібриляцію передсердь порівняно з 1–3 % у загальній популяції. Частота фібриляції передсердь різко зростає після 60 років. Факторами ризику фібриляції передсердь, пов'язаної з гіпертиреозом, є вік, чоловіча стать, цукровий діабет, клапанна хвороба серця, застійна серцева недостатність та ішемічна хвороба серця [12].

Лікування тиреотоксикозу є найважливішим кроком у лікуванні фібриляції передсердь. Приблизно у двох третин пацієнтів з гіпертиреозом спонтанно відновлюється нормальний синусовий ритм протягом 3–6 місяців після досягнення еутиреозу [13]. Тому контроль частоти серцевих скорочень є пріоритетом симптоматичного лікування, тоді як контроль ритму зазначений для пацієнтів з резистентною або гемодинамічно нестабільною фібриляцією передсердь. Хоча гіпертиреоз сам по собі пов'язаний з вищим ризиком порушень згортання крові, докази того, чи має антиромботична терапія для пацієнтів з гіпертиреозом і фібриляцією передсердь додаткову користь, не є чіткими порівняно з іншими пацієнтами з фібриляцією передсердь. Також може існувати ризик крововиливу. Таким чином, антикоагулянтна терапія у пацієнтів з гіпертиреозом та фібриляцією передсердь повинна ке-

руватися балами CHA2 DS2-VASc та HAS-BLED, як і в інших пацієнтів з фібриляцією передсердь. Нещодавній метааналіз показав, що пероральні антикоагулянти знижують ризик ішемічного інсульту та системної емболії в осіб з тиреотоксичною фібриляцією передсердь, коли бал за шкалою CHA2DS2-VASc становить 1 або вище. Було показано, що прямі пероральні антикоагулянти проявляють порівнянну ефективність з варфарином у профілактиці ішемічного інсульту/системної емболії, потенційно знижуючи ризик серйозної кровотечі [14]. Як згадувалося вище, гормони щитоподібної залози збільшують частоту серцевих скорочень та скоротливість міокарда через підвищений синтез білків важкого міозинового ланцюга, а також посилену дію катехоламінів, через що гіпертиреоз пов'язаний зі збільшенням серцевого викиду через зміни серцевого ритму та ударного об'єму.

Цікавим є той факт, що, за даними ехокардіографічних досліджень, надмірна кількість тиреоїдних гормонів у дебюті захворювання навіть поліпшує систолічну функцію лівого шлуночка [2].

Однак надалі гемодинамічні зміни, спричинені тривалим гіпертиреозом, парадоксально знижують скоротливий резерв міокарда, що погіршує подальше підвищення фракції серцевого викиду у відповідь на фізичне навантаження [15]. Такі параметри, як фракція викиду лівого шлуночка, глобальне поздовжнє деформування та глобальне окружне деформування, змінюються, коли гіпертиреоз зберігається. Токсичний вплив надлишку тиреоїдних гормонів порушує метаболізм міокарда через зміни у виробленні енергії клітинами та скоротливій функції міофібрил. Крім того, вони сприяють розслабленню гладких м'язів судин та знижують судинний опір, що призводить до застою крові.

Хоча на ранніх стадіях гіпертиреозу спостерігається гіпертрофія лівого шлуночка та збільшення серцевого викиду, на пізніх стадіях у клінічній картині переважає дилатація обох шлуночків та застійна серцева недостатність.

Гормони щитоподібної залози активують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у результаті чого у пацієнтів з гіпертиреозом та серцевою недостатністю часто виникають застій у печінці та периферичні набряки, а також застій у легенях через затримку натрію та рідини [16]. Існує тісний зв'язок між тиреотоксикозом та кардіоміопатією, викликаною тахікардією (тахікардіоміопатією), при якій неможливо виявити жодної іншої основної причини серцевої недостатності, що кваліфікується як тиреотоксична кардіоміопатія.

Тиреотоксична кардіоміопатія — це специфічний термін, що означає завершальну стадію дисфункції лівого шлуночка, спричинену надлишком гормонів щитоподібної залози. Вона вражає майже 1 % пацієнтів з гіпертиреозом і є потенційно летальною формою дилатаційної кардіоміопатії, яка може призвести до кардіогенного шоку [17]. Корекція тиреотоксикозу відіграє вирішальну роль у відновленні серцевих функцій та лікуванні серцево-судинних ускладнень. Однак вибір методу лікування непростий, оскільки кожен з них має свої переваги та недоліки. Терапія радіоактивним йо-

дом, імовірно, має шкідливий вплив на міокард та суттєво збільшує серцево-судинний ризик [18].

Хірургічне лікування несе ризик періопераційних та інтраопераційних ускладнень. Таким чином, медикаментозне лікування антитиреоїдними препаратами часто є кращим для пацієнтів з гіпертиреозом та серцевою недостатністю. Однак медикаментозна терапія вимагає часу та несе ризик рецидиву. Симптоматичне лікування включає бета-адренергічну блокаду для зниження частоти серцевих скорочень та діуретики для полегшення застійних явищ [19].

Традиційно вважалося, що кардіоміопатія у пацієнтів з гіпертиреозом оборотна. Однак у кількох дослідженнях зазначається, що вона може бути стійкою залежно від індивідуальних характеристик пацієнта, як-от вік, супутні захворювання та попередній серцевий резерв.

Гіпертиреоз та легенева артеріальна гіпертензія. Повідомляється, що легенева артеріальна гіпертензія пов'язана з гіпертиреозом під час перебігу захворювання. Однак точний механізм ще не повністю зрозумілий, і він може бути багатофакторним. Вищий тиск у лівому передсерді, що виникає внаслідок дисфункції лівого шлуночка, передається до легеневих вен, що активує барорецептори та викликає скорочення артеріол. Зі збільшенням тиску в легеневій артерії правий шлуночок змушений викидати кров з більшим опором легеневої васкуляризації. Якщо середній тиск у легеневій артерії підвищується понад 25 мм рт.ст., цей стан називається легеневою артеріальною гіпертензією [20].

Недавні дослідження показали, що легенева артеріальна гіпертензія вражає 35–47 % пацієнтів з гіпертиреозом. Це оборотний стан, який можна ефективно лікувати за умови підтримки еутиреозу [21].

Субклінічний гіпертиреоз. Субклінічний гіпертиреоз визначається як низький рівень тиреотропного гормону (ТТГ) при нормальному рівні гормонів щитоподібної залози та вражає приблизно 0,7–1,4 % загальної популяції [22]. Серцево-судинні наслідки субклінічного гіпертиреозу подібні до наслідків явного гіпертиреозу з меншою тяжкістю та частотою. Найважливішим серцево-судинним ускладненням субклінічного гіпертиреозу є фібриляція передсердь.

Нещодавній метааналіз 6732 пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом показав майже вдвічі вищий ризик фібриляції передсердь у них порівняно з еутиреїдною контрольною групою. Щодо зв'язку між субклінічним гіпертиреозом та серцевою недостатністю, метааналізи повідомили про підвищений ризик серцевої недостатності та серцево-судинної смертності, особливо коли рівень ТТГ падає нижче ніж 0,1 мМО/л. З огляду на ці висновки чинні настанови рекомендують лікування субклінічного гіпертиреозу, коли рівень ТТГ < 0,1 мМО/л у пацієнтів старше 65 років та/або із супутніми серцево-судинними захворюваннями [23, 24].

Після виявлення явного гіпертиреозу призначається відповідне лікування, однак залежно від загального стану здоров'я пацієнта серцево-судинні ефекти можуть не повністю зникнути навіть після нормалізації порушених показників функціонального стану щитоподібної залози.

Гіпотиреоз як причина розвитку і прогресування серцево-судинної патології. Гіпотиреоз визначається як низький рівень вільного Т3 та вільного Т4, що призводить до підвищеного рівня ТТГ. Поширеність гіпотиреозу у загальній популяції становить 0,2–10 %. Серцево-судинні ускладнення, що спостерігаються у пацієнтів з гіпотиреозом, в основному пов'язані з підвищеним ризиком атеросклерозу та функціональних серцево-судинних порушень. Комплексний метааналіз 1 898 314 осіб показав, що пацієнти з гіпотиреозом мають вищий ризик ішемічної хвороби серця (13 %), інфаркту міокарда (15 %), аритмій (96 %) та загальної смертності (25 %) порівняно з еутиреозними пацієнтами [25].

Гіпотиреоз та атеросклероз. Дефіцит гормонів щитоподібної залози пов'язаний зі збільшенням частоти та тяжкості атеросклерозу через різні механізми, включаючи гіперліпідемію, ендотеліальну дисфункцію, зміни артеріального тиску, порушення згортання крові та інсулінорезистентність. Майже 90 % пацієнтів з гіпотиреозом також страждають від гіперліпідемії [25, 26].

Різні дослідження повідомляли, що при гіпотиреозі рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) підвищується, тоді як рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності знижується [27].

Гіпотиреоз викликає гіперліпідемію шляхом збільшення синтезу загального холестерину, зменшення експресії печінкових рецепторів ХС ЛПНЩ та інгібування холестерин-альфа-монооксигенази, функцією якої є кліренс ХС ЛПНЩ. Щодо високого рівня ТГ, гіпотиреоз знижує активність ліпопротеїнази, яка відповідає за деградацію ТГ у циркулюючих хіломікронах [15].

Пацієнти з гіпотиреозом також мають ризик розвитку гіпертензії, що є одним з основних факторів ризику атеросклерозу.

Гіпотиреоз порушує розслаблення гладких м'язів судин, пригнічуючи дію оксиду азоту (NO), та викликає ендотеліальну дисфункцію, що, у свою чергу, призводить до підвищення жорсткості артерій [28].

Зі збільшенням периферичного судинного опору діастолічний артеріальний тиск підвищується, а пульсовий тиск знижується при гіпотиреозі.

Пацієнти з гіпотиреозом схильні до тромбоемболічних подій, оскільки порушення згортання крові, як-от підвищений рівень фактора VII та фібриногену, знижена активація антитромбіну та зниження фібринолізу, пов'язані з дефіцитом гормонів щитоподібної залози [28].

Крім того, також повідомлялося, що підвищений рівень ліпопротеїну (а), фруктозаміну, гомоцистеїну та С-реактивного білка також сприяє атеросклерозу у пацієнтів з гіпотиреозом [29, 30].

Гіпотиреоз та порушення ритму. Як зазначено вище, гормони щитоподібної залози мають значний вплив на систему пейсмейкера серця. Коли рівень гормонів щитоподібної залози низький, спостерігається зниження частоти серцевих скорочень.

Характерні дані електрокардіографії включають синусову брадикардію, низький вольтаж та подовжений інтервал QT у пацієнтів з гіпотиреозом [31].

Останнє робить пацієнтів з гіпотиреозом схильними до розвитку атріовентрикулярних блокад або шлуночкових аритмій, як-от *torsades de pointes*.

Гіпотиреоз та серцева недостатність. Гіпотиреоз також може впливати на скоротливість серця та порушувати розслаблення міокарда. На ранніх стадіях діастолічна дисфункція лівого шлуночка є більш вираженою, а систолічна функція збережена або мінімально порушена. Однак на пізніших стадіях порушуються як діастолічна, так і систолічна функції. Як наслідок, може виникнути стан низького серцевого викиду зі зниженням ударного об'єму та частоти серцевих скорочень.

Однак замість розвитку нової серцевої недостатності ступінь серцевої дисфункції більше пов'язаний із загостренням та погіршенням основного захворювання [32]. Когортне дослідження за участю 52 856 учасників віком понад 25 років виявило, що порівняно з еутиреозною групою особи з гіпотиреозом мали значно підвищений ризик госпіталізації з приводу загострення основної серцевої недостатності (коефіцієнт ризику: 1,86) [33].

Крім того, синдром низького Т3, визначений як низький рівень Т3 при нормальному рівні ТТГ та Т4, вражає 20–30 % пацієнтів із серцевою недостатністю. Повідомляється, що він пов'язаний з поганим прогнозом та вищим ризиком смертності від усіх причин у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Також тяжкий гіпотиреоз пов'язаний з багатим на білок перикардіальним випотом, що іноді може призводити до тампонади серця. Хоча основний механізм до кінця не зрозумілий, були запропоновані підвищена проникність судин та зменшення лімфатичного відтоку з перикардіального простору.

Лікування гіпотиреозу. Лікування явного гіпотиреозу левотироксином, як було показано, поліпшує гіперліпідемію, гіпертензію, діастолічну дисфункцію та брадикардію, тим самим уповільнюючи атеросклеротичний процес. Скоротливість серця та ударний об'єм також можуть поліпшитися після лікування левотироксином [31].

Оптимальне лікування та регулярний моніторинг ТТГ мають вирішальне значення для підтримки біохімічного еутиреозу. Дослідження когорти з 216 894 пацієнтів у Данії показало, що не лише пацієнти з недостатнім лікуванням гіпотиреозу, але й пацієнти з надмірним лікуванням гіпотиреозу мають ризик серцево-судинних захворювань [34]. Пацієнтам молодше 50 років без серцевих захворювань можна призначати дозу 1,6 мкг/кг левотироксину один раз на день. Однак у літніх пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних захворювань рекомендується починати з нижчих доз і повільно збільшувати їх до цільової, щоб уникнути розвитку міокардіальної ішемії або аритмій [24].

Лікування левотироксином слід розпочинати з добової дози від 0,25 до 0,5 мкг/кг у літніх пацієнтів. Після оцінки серцево-судинної толерантності початкової дози більшість експертів рекомендують збільшувати добову дозу на 12,5–25 мкг кожні 4–6 тижнів, доки адекватне заміщення не буде підтверджено повторним вимірюванням ТТГ.

Субклінічний гіпотиреоз. Субклінічний гіпотиреоз описується як високий рівень ТТГ при нормальному рівні гормонів щитоподібної залози. Тяжкість субклі-

нічного гіпотиреозу можна диференціювати залежно від рівня ТТГ, при цьому ТТГ > 10 мМО/л вважається тяжкою формою, тоді як ТТГ 4–10 мМО/л визначається як легша форма. Поширеність субклінічного гіпотиреозу оцінюється приблизно в 5–10 % у загальній популяції, переважно серед жінок. Хоча майже 60 % пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом можуть досягти еутиреозу протягом 5 років, у 1–5 % пацієнтів щорічно може розвиватися явний гіпотиреоз. Характер серцево-судинних порушень при субклінічному гіпотиреозі аналогічний характеру явного гіпотиреозу, що свідчить про те, що більш легкий дефіцит гормонів щитоподібної залози також може впливати на серцево-судинну систему. Серцево-судинні зміни, як-от ендотеліальна дисфункція, жорсткість артерій, діастолічний артеріальний тиск та гіперліпідемія, також можуть виникати у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Як і при явному гіпотиреозі, субклінічний гіпотиреоз може призвести як до діастолічної, так і до систолічної дисфункції. Метааналіз 14 досліджень показав, що субклінічний гіпотиреоз підвищує ризик серцевої смерті та/або госпіталізації та смертності від усіх причин у пацієнтів із серцевою недостатністю [26]. Численні дослідження повідомляли про зв'язок між субклінічним гіпотиреозом та підвищеним ризиком ішемічних захворювань серця та серцево-судинної смертності [35]. У нещодавньому метааналізі 35 досліджень, що охопив загалом 555 530 осіб, було показано, що субклінічний гіпотиреоз пов'язаний з вищим ризиком серцево-судинних захворювань (33 %) та смертності від усіх причин (20 %). Проте такі зв'язки не були виявлені для учасників старше 65 років [36]. У кількох із цих досліджень також зазначалося, що підвищений ризик серцево-судинних подій особливо очевидний, коли рівень ТТГ перевищує 10 мМО/л і, що цікаво, у молодших осіб [31]. Чи може субклінічний гіпотиреоз спричинити прискорене серцево-судинне пошкодження у молодших осіб, є важливим питанням, яке чекає на розгляд. Лікування субклінічного гіпотиреозу, коли рівень ТТГ перевищує 10 мМО/л, рекомендується чинними керівними принципами. Однак лікування легших форм досі залишається суперечливим. Рандомізованих клінічних досліджень, що оцінюють вплив замісної терапії левотироксином (LT4) на серцево-судинні результати, бракує. Тим не менш, кілька обсерваційних досліджень показали, що терапія LT4 поліпшує серцево-судинну функцію та знижує ризик серцевої смертності, особливо у молодих дорослих [37].

Крім того, у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом терапія LT4 може поліпшити певні параметри діастолічної функції протягом періоду спостереження. Нещодавній метааналіз показав, що співвідношення швидкості Е та швидкості А і глобальної поздовжньої деформації значно поліпшилося після терапії LT4 [38]. Таким чином, рекомендується, щоб рішення про застосування замісної гормональної терапії було індивідуалізовано у молодих пацієнтів з факторами серцево-судинного ризику або діастолічною дисфункцією. Існує ризик ятрогенного гіпертиреозу, який може призвести до серцево-судинних ускладнень, як-от фібриляція передсердь та розвиток серцевої недостатності у людей похилого

віку. Тому замісна терапія гормонами щитоподібної залози не рекомендується, доки рівень ТТГ не підніметься вище 10 мМО/л. Під час призначення терапії рекомендується контролювати рівень ТТГ кожні 6–12 місяців [9]. Для нормалізації рівня ТТГ зазвичай потрібні нижчі дози LT4 порівняно з явним гіпотиреозом.

Висновки

1. Порушення функції щитоподібної залози обумовлює суттєві серцево-судинні порушення.
2. Тиреоїдні гормони справляють різноманітні ефекти на серцево-судинну систему у фізіологічних умовах, які опосередковуються переважно внутрішньоклітинними рецепторами, а також негеномними шляхами. На основі розуміння клітинних механізмів дії тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему можна пояснити механізм серцевого викиду, скоротливості серця, артеріального тиску, судинного опору та порушень ритму, що виникають внаслідок дисфункції щитоподібної залози.
3. Сучасний аналіз і усвідомлення дисбалансу регуляторних систем, обумовленого гіпер- і гіпотиреозом, створює передумови для пошуку ефективних молекул комплексного впливу та ефективної терапії серцево-судинних захворювань, ініційованих та обумовлених гормональною дисфункцією щитоподібної залози.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Список літератури

1. Taylor, P.N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J.H., Dayan, C.M., & Okosieme, O.E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 301-316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.1.8>
2. Paschou, S.A., Bletsas, E., Stampouloglou, P.K., Tsigkou, V., Valatsou, A., Stefanaki, K., ... Siasos, G. (2022). Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine*, 75(3), 672-683. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-02982-4>.
3. Pingitore, A., Mastorci, F., Lazzari, M.F.L., Vassalle, C. (2023). Thyroid and Heart: A Fatal Pathophysiological Attraction in a Controversial Clinical Liaison. *Endocrines*, 4, 722-741. <https://doi.org/10.3390/endocrines4040053>.
4. Klein, I., & Danzi, S. (2007). Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116(15), 1725-1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>.
5. Corona, G., Croce, L., Sparano, C., Petrone, L., Sforza, A., Maggi, M., ... Rotondi, M. (2021). Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *Journal of endocrinological investigation*, 44(12), 2535-2544. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01590-9>.
6. Klein, I., Danzi, S. (2016). Thyroid disease and the heart. *Current Problems in Cardiology*, 41(2), 65-92. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002>.
7. Li, B., Li, Z., & Huang, Y. (2021). Investigating Changes in Cardiac Function and Structure of Left Ventricle by Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Hyperthyroidism and Graves'

- Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 695736. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695736>.
8. Sohn, S.Y., Lee, E., Lee, M.K., & Lee, J.H. (2020). The Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 35(4), 786-800. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.728>.
 9. Dekkers, O.M., Horváth-Puhó, E., Cannegieter, S.C., Vandenbroucke, J.P., Sorensen, H.T., & Jørgensen, J.O. (2017). Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: a population-based cohort study. *European journal of endocrinology*, 176(1), 1-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0576>.
 10. Ryödi, E., Metso, S., Huhtala, H., Välimäki, M., Auvinen, A., & Jaatinen, P. (2018). Cardiovascular Morbidity and Mortality After Treatment of Hyperthyroidism with Either Radioactive Iodine or Thyroidectomy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 28(9), 1111-1120. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0461>.
 11. Lerstad, G., Enga, K.F., Jorde, R., Brodin, E.E., Svartberg, J., Brækkan, S.K., & Hansen, J.B. (2015). Thyroid function, as assessed by TSH, and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *European journal of endocrinology*, 173(1), 83-90. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0185>.
 12. Bano, A., Chaker, L., Mattace-Raso, F.U.S., van der Lugt, A., Ikram, M.A., Franco, O.H., ... Kavousi, M. (2017). Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circulation research*, 121(12), 1392-1400. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311603>.
 13. Kostopoulos, G., & Effraimidis, G. (2024). Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation. *European thyroid journal*, 13(2), e230254. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0254>.
 14. Tng, E.L., Tiong, Y.S., Aung, A.T., Chong, N.Y.Y., Wang, Z. (2022). Efficacy and safety of anticoagulation in thyrotoxic atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine connections*, 11(5). <https://doi.org/10.1530/EC-22-0166j>.
 15. Delitala, A.P., Fanciulli, G., Maioli, M., & Delitala, G. (2017). Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *European journal of internal medicine*, 38, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.015>.
 16. Osuna, P.M., Udovcic, M., & Sharma, M.D. (2017). Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 13(2), 60-63. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-60>.
 17. Modarresi, M., Amro, A., Amro, M., Sobeih, A., Okoro, U., et al. (2020). Management of cardiogenic shock due to thyrotoxicosis: a systematic literature Review. *Current Cardiology Reviews*, 16(4), 326-332. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666200313103657>.
 18. Quiroz-Aldave, J.E., Durand-Vásquez, M.D.C., Lobato-Jeri, C.J., Muñoz-Moreno, J.M., Deutz Gómez Condori, D.C., Ildelfonso-Najarro, S.P., ... Concepción-Zavaleta, M.J. (2023). Thyrotoxic Cardiomyopathy: State of the Art. *TouchREVIEWS in endocrinology*, 19(1), 78-84. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.1.78>.
 19. Authors/Task Force Members: McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., ... ESC Scientific Document Group (2024). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, 26(1), 5-17. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3024>.
 20. Hassoun, P.M. (2021). Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine*, 385(25), 2361-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348>.
 21. Scicchitano, P., Dentamaro, I., Tunzi, F., Ricci, G., Carbonara, S., Devito, F., ... Ciccone, M.M. (2016). Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Endocrine*, 54(3), 578-587. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0923-8>.
 22. Singh, H., Shahid, M.Z., Harrison, S.L., Lane, D.A., Lip, G. Y.H., & Logantha, S.J.R.J. (2024). Subclinical thyroid dysfunction and the risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 19(1), e0296413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296413>.
 23. Biondi, B., Bartalena, L., Cooper, D.S., Hegedüs, L., Laurberg, P., & Kahaly, G.J. (2015). The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European thyroid journal*, 4(3), 149-163. <https://doi.org/10.1159/000438750>.
 24. Ross, D.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Greenlee, M.C., Laurberg, P., Maia, A.L., ... Walter, M.A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 26(10), 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.
 25. Ning, Y., Cheng, Y.J., Liu, L.J., Sara, J.D., Cao, Z.Y., Zheng, W.P., ... Wei, Y.X. (2017). What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC medicine*, 15(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0777-9>.
 26. Yang, G., Wang, Y., Ma, A., Wang, T. (2019). Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*, 19(1):83. doi: 10.1186/s12872-019-1055-x. PMID: 30947691; PMCID: PMC6450005.
 27. Khatri, P., Neupane, A., Banjade, A., Sapkota, S., Kharrel, S., Chhetri, A., ... Chhetri, P. (2021). Lipid Profile Abnormalities in Newly Diagnosed Primary Hypothyroidism in a Tertiary Care Centre of Western Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 59(240), 783-786. <https://doi.org/10.31729/jnma.6809>.
 28. Jabbar, A., Pingitore, A., Pearce, S.H., Zaman, A., Iervasi, G., & Razvi, S. (2017). Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*, 14(1), 39-55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>.
 29. Kaftan, A.N., Naser, F.H., Enaya, M.A. (2021). Changes of Certain Metabolic and Cardiovascular Markers Fructosamine, H-FABP and Lipoprotein (a) in Patients with Hypothyroidism. *Med Arch*, 75(1), 11-15. doi: 10.5455/medarh.2021.75.11-15. PMID: 34012192; PMCID: PMC8116068.
 30. van Vliet, N.A., Bos, M.M., Thesing, C.S., Chaker, L., Pietzner, M., Houtman, E., ... BBMRI Metabolomics Consortium (2021). Higher thyrotropin leads to unfavorable lipid profile and somewhat higher cardiovascular disease risk: evidence from multi-cohort Mendelian randomization and metabolomic profiling. *BMC medicine*, 19(1), 266. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02130-1>.
 31. Udovcic, M., Pena, R.H., Patham, B., Tabatabai, L., & Kansara, A. (2017). Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 13(2), 55-59. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>.
 32. Kannan, L., Shaw, P.A., Morley, M.P., Brandimarto, J., Fang, J.C., Sweitzer, N.K., ... Cappola, A.R. (2018). Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circulation. Heart*

failure, 11(12), e005266. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266>.

33. Ro, K., Yuen, A.D., Du, L., Ro, C.C., Seger, C., Yeh, M.W., Leung, A.M., & Rhee, C.M. (2018). Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 28(9), 1094-1100. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0362>.

34. Lillevang-Johansen, M., Abrahamsen, B., Jørgensen, H.L., Brix, T.H., & Hegedüs, L. (2019). Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *European journal of endocrinology*, 180(6), 407-416. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0006>.

35. Sun, J., Yao, L., Fang, Y., Yang, R., Chen, Y., Yang, K., & Tian, L. (2017). Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International journal of endocrinology*, 2017, 8130796. <https://doi.org/10.1155/2017/8130796>.

36. Moon, S., Kim, M.J., Yu, J.M., Yoo, H.J., & Park, Y.J. (2018). Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 28(9), 1101-1110. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0414>.

37. Vale, C., Neves, J.S., von Hafe, M., Borges-Canha, M., & Leite-Moreira, A. (2019). The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. *Cardiovascular drugs and therapy*, 33(2), 179-188. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06870-4>.

38. Liu, G., Ren, M., Du, Y., Zhao, R., Wu, Y., Liu, Y., & Qi, L. (2023). Effect of thyroid hormone replacement treatment on cardiac diastolic function in adult patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1263861. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1263861>.

Отримано/Received 22.12.2025

Рецензовано/Revised 24.02.2026

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2026 ■

Information about authors

Ivan P. Katerenchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; phone: +380 (67) 913-29-87, +380 (95) 581-60-09; <https://orcid.org/0000-0003-3765-4895>

Olha O. Hutsalenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.hutsalenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8313-3201>

Viktoriiia V. Talash, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vi.talash@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5700-557X>

Iryna V. Tsyhanenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: i.tsyhanenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3958-7980>

Tetiana I. Yarmola, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: t.yarmola@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7428-0223>

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

Information about funding. The article was prepared as part of self-financing.

I.P. Katerenchuk, O.O. Hutsalenko, V.V. Talash, I.V. Tsyhanenko, T.I. Yarmola
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The role of thyroid hormonal activity in the development and progression of cardiovascular pathology (literature review)

Abstract. Background. Cardiovascular diseases are the most common pathology that reduces the quality and duration of life of patients. The functional state of the thyroid gland has a significant impact on the activity of the cardiovascular system, and thyroid diseases are identified as risk factors for cardiovascular pathology. Therefore, both hyper- and hypothyroidism exert their influence on the cardiovascular system through numerous mechanisms, causing functional and structural changes, the manifestation of which is a variety of diseases. In recent years, subclinical manifestations of thyroid dysfunction have been actively studied, which requires generalization and determination of further research directions. Aim: to analyze and summarize data from literary sources over the past decade on the features of the thyroid hormone influence on the cardiovascular system and to assess the role of thyroid hormonal activity in the development and progression of cardiovascular pathology. **Materials and methods.** An analysis was made of literary and electronic sources on the thyroid hormone influence on the functional state of the cardiovascular system and the determination of their role as risk factors for the development and progression of cardiovascular pathology. A search for literary sources was conducted in Google electronic databases for the period from 2016 to 2025 using the keywords: thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, cardiovascular diseases, ischemic heart disease. **Results.** The results of the analysis indicate a multifaceted effect of thyroid hormones on almost all components of the cardiovascular

continuum. Hormonal dysfunction of the thyroid gland increases cardiovascular risk, hyperthyroidism can cause the development of pulmonary hypertension. Hormonal imbalance can initiate the development and progression of atherosclerosis, arterial hypertension, heart arrhythmia, and also cause the development and progression of heart failure. In recent years, subclinical hyper- and hypothyroidism have been actively studied. Timely detection and diagnosis of thyroid hormone imbalance and the prescription of therapy defined by international standards helps reduce clinical manifestations and progression of cardiovascular pathology. **Conclusions.** Thyroid dysfunction causes significant cardiovascular disorders. Thyroid hormones exerts various effects on the cardiovascular system under physiological conditions, which are mediated mainly by intracellular receptors, as well as by non-genomic pathways. Based on the understanding of the cellular mechanisms of thyroid hormone action on the cardiovascular system, it is possible to explain the mechanism of cardiac output, heart contractility, blood pressure, vascular resistance and rhythm disturbances that arise as a result of thyroid dysfunction. Modern analysis and awareness of an imbalance of regulatory systems caused by hyper- and hypothyroidism creates the prerequisites for the search for effective molecules of comprehensive action and effective therapy of cardiovascular diseases initiated and caused by hormonal dysfunction of the thyroid gland.

Keywords: review; thyroid hormones; hyperthyroidism; hypothyroidism, cardiovascular diseases

UDC 616.61:616.43:57.05]036.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1715>O.I. Nishkumay^{1,2}, Mike K.S. Chan², O.B. Iarenenko¹, V.E. Kondratiuk¹,
I.V. Rudenko¹, O.E. Zaytseva¹, O.I. Rokyta¹, G.M. Mykytenko¹¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² European Wellness Academy, Malaysia

Klotho and FGF23: endocrine regulation of kidney disease outcomes

Abstract. Endocrine regulation of mineral metabolism largely depends on the interaction between the kidneys, bone tissue, and parathyroid glands. One of the key regulators of this axis is the Klotho-fibroblast growth factor 23 (FGF23) system, which plays a central role in the control of phosphate and vitamin D homeostasis. The α -Klotho protein, predominantly expressed in the renal tubules, functions as an essential co-receptor for FGF23, enabling its binding to fibroblast growth factor receptors and activation of downstream signaling pathways in target cells. Disruption of this signaling system, particularly in chronic kidney disease, leads to disturbances in phosphate and calcium metabolism, vascular calcification, renal fibrosis, and cardiovascular complications. In addition to its role in FGF23 signaling, soluble Klotho exhibits multiple systemic protective properties, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-fibrotic, and cytoprotective effects. A growing body of experimental and clinical evidence suggests that reduced circulating and renal Klotho levels may serve as an early biomarker of kidney dysfunction and are associated with adverse renal and cardiovascular outcomes. Conversely, restoration of Klotho levels — either through administration of recombinant protein or therapeutic strategies aimed at enhancing endogenous expression — has demonstrated promising renoprotective and cardioprotective effects in experimental models. Overall, the Klotho-FGF23 axis represents a crucial endocrine regulator of kidney disease progression and its systemic complications. Further studies are required to better understand the molecular mechanisms underlying this pathway and to translate these findings into novel diagnostic markers and targeted therapeutic strategies for kidney diseases.

Keywords: endocrine regulation Klotho-FGF23; chronic kidney disease; phosphate metabolism; vascular calcification; renal fibrosis

Introduction

The endocrine regulation of mineral metabolism is critically dependent on the interaction between the kidney, bone, and parathyroid glands. Among the key regulators of this axis, the Klotho-fibroblast growth factor 23 (FGF23) system has emerged as a central pathway controlling phosphate and vitamin D homeostasis. α -Klotho, predominantly expressed in the renal tubules, functions as an essential co-receptor for FGF23, enabling its binding to fibroblast growth factor receptors and facilitating downstream signaling in target tissues.

Over the past two decades, increasing evidence has demonstrated that disruption of the Klotho-FGF23 endocrine network plays a critical role in the pathogenesis and

progression of kidney diseases. Declining renal Klotho expression and elevated circulating FGF23 levels are characteristic features of chronic kidney disease (CKD) and are closely associated with disturbances in mineral metabolism, vascular calcification (VC), inflammation, and cardiovascular complications. These alterations are not only markers of renal dysfunction but also important predictors of adverse clinical outcomes.

Klotho (Greek: *Κλωθώ*) is a mythological figure and one of the Three Fates in ancient Greek mythology. She is known as the Spinner, tasked with spinning the thread of human life. Working alongside her sisters — Lachesis, who measures the length of the thread, and Atropos, who cuts it — Klotho played a decisive role in the destiny of gods and mortals alike.

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

For correspondence: Olga Nishkumay, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: nishkumay@ukr.net

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

Klotho-protein was discovered in 1997 by Dr. Makoto Kuro-o and his research team, while they were studying genes involved in aging in mice. First Klotho was recognized as a putative anti-aging protein with significant therapeutic potential [1].

The Klotho family comprises three subtypes: α -Klotho, β -Klotho, and γ -Klotho, among which α -Klotho is the most extensively studied. α -Klotho exists in two major forms: a membrane-bound form and a soluble circulating form.

The membrane-bound α -Klotho functions as an essential co-receptor for FGF23 in the kidney, thereby regulating phosphate homeostasis and vitamin D metabolism. Through this interaction, it plays a critical role in maintaining systemic mineral balance [2].

In contrast, the soluble form of α -Klotho acts as a circulating hormone with pleiotropic biological effects. These include anti-inflammatory, antioxidative, tumor-suppressive, and proteolytic regulatory activities, highlighting its broad cytoprotective and metabolic functions beyond mineral regulation [3].

Moreover, soluble Klotho levels also decrease in CKD, which not only impairs FGF23-dependent phosphate regulation but may also diminish the broad protective effects of Klotho on inflammation, oxidative stress, and tissue health. Combined alterations in both Klotho and FGF23 thus promote mineral dysregulation, accelerated aging-like phenotypes, and elevated risk of renal and extra-renal complications. Low serum Klotho levels were associated with an increase in all-cause mortality by 21 % and cardiovascular mortality by 76 % among patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. Furthermore, serum Klotho levels demonstrated excellent predictive efficacy for both the severity and mortality associated with this syndrome [4].

The role of Klotho-FGF23: key points

The Klotho-FGF23 endocrine axis is a key hormonal network that regulates systemic phosphate and vitamin D metabolism through coordinated bone-kidney signaling. In this system, FGF23 is a hormone primarily produced by osteocytes and osteoblasts in bone in response to elevated phosphate and active vitamin D levels.

The kidney represents the principal source of circulating Klotho and is the primary site of gene expression in humans. Both the full-length transmembrane Klotho and the soluble form function as essential co-receptors for FGF23. Klotho forms a functional complex with FGFR1c, FGFR3c, and FGFR4, enhancing the specificity and affinity of these fibroblast growth factor receptors for FGF23 in target tissues [5].

The physiological interaction between α -Klotho and fibroblast growth factor 23 (FGF23) represents a central regulatory mechanism in mineral metabolism, ensuring systemic phosphate balance and appropriate levels of active vitamin D. FGF23 is primarily secreted by osteocytes and osteoblasts in response to increases in serum phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol). Its endocrine actions are critically dependent on the presence of α -Klotho, a transmembrane protein highly expressed in the kidney, particularly in the distal convoluted tubule [6].

Through this interaction, Klotho effectively converts canonical FGFRs into specialized receptors for FGF23. As a result, Klotho plays a central role in the regulation of calci-

um, phosphate, and vitamin D metabolism. Renal proximal tubular cells are primarily responsible for maintaining mineral homeostasis, serving as the key effector site of FGF23-Klotho signaling [7]. Circulating FGF23 acts on the kidney by binding to FGF receptors in the presence of α -Klotho, a transmembrane protein that serves as an essential co-receptor, thereby facilitating phosphaturia (increased urinary phosphate excretion) and suppressing synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) by inhibiting renal 1 α -hydroxylase activity [8]. Membrane-bound α -Klotho enhances the affinity of FGF23 for its receptors in the proximal tubule, making this interaction critical for phosphate homeostasis and for restricting excessive vitamin D activity. Without sufficient Klotho, FGF23 cannot properly activate downstream signaling, leading to disrupted phosphate handling [9]. This interaction downregulates renal sodium-phosphate cotransporters (NaPi-IIa/IIc), promoting phosphaturia, and suppresses 1 α -hydroxylase (CYP27B1), reducing calcitriol synthesis and intestinal phosphate absorption (Fig. 1). Recent work has refined our understanding of receptor specificity and downstream signaling motifs, further defining how FGFR-Klotho complexes modulate renal tubular transporter expression [8].

The biological importance of Klotho is highlighted by experimental models in which genetic deletion of the Klotho gene results in severe multiorgan dysfunction in rodents, presenting phenotypes that resemble several human pathological conditions. Systemic Klotho deficiency most commonly occurs in acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD).

Over the past years, preclinical research has substantially advanced our understanding of Klotho biology and has highlighted its potential diagnostic and therapeutic significance.

Nevertheless, important knowledge gaps remain regarding the regulation of Klotho expression, its shedding and metabolism, the identification of its target organs, and the precise mechanisms underlying its biological actions. Translational and clinical studies have progressed more slowly; however, accumulating evidence suggests that Klotho may have promising clinical applications. These include its use as a biomarker for the early detection of AKI and CKD, as a predictor of disease progression and extra-renal complications, and potentially as a replacement therapy for systemic Klotho deficiency. Further technological advances and large prospective clinical studies are required to clarify the full clinical impact of Klotho in nephrology [10].

Dysregulation of the Klotho-FGF23 axis is a hallmark of chronic kidney disease. As kidney function declines, α -Klotho expression in the kidney decreases, reducing its availability as an FGF23 co-receptor and contributing to a state of FGF23 resistance. Because phosphate retention increases in CKD, FGF23 levels rise dramatically in an attempt to maintain phosphate balance — but with reduced Klotho, FGF23 signaling becomes less effective. This imbalance leads to persistent phosphate and vitamin D disturbances that contribute to mineral bone disorder, vascular calcification, and adverse clinical outcomes [11].

In Klotho-deficient mice, resistance to FGF23 leads to pathological calcification of soft tissues and blood vessels. These vascular alterations may secondarily compromise re-

nal blood supply, establishing a vicious cycle that further aggravates renal injury and disease progression. This occurs secondary to elevated circulating calcitriol levels, which increase intestinal calcium absorption and reduce renal phosphate excretion, thereby disturbing mineral balance [12].

Vascular calcification is widely recognized as a hallmark of vascular aging. Accumulating evidence suggests that Klotho deficiency contributes to the development of VC, while restoration of Klotho expression may attenuate this process. However, the precise molecular mechanisms underlying this protective effect remain incompletely understood.

Several studies suggest that autophagy is involved in the Klotho-mediated regulation of VC. Clinical data demonstrated a significant inverse correlation between serum Klotho levels and aortic calcification, as assessed by the Agatston score. Experimental findings further showed that Klotho-deficient mice developed pronounced aortic calcification, which was partially reversed following supplementation with exogenous Klotho protein [13].

Notably, autophagic activity was elevated in the aortas of Klotho-deficient mice and appeared to exert a compensatory protective effect against calcification. Additionally, Klotho administration enhanced autophagy both *in vivo* (aortic tissue of Klotho-deficient mice) and *in vitro* in calcifying mouse vascular smooth muscle cells.

Collectively, these results suggest that Klotho deficiency triggers a compensatory increase in autophagy as a protective response to VC, while restoration of Klotho further augments autophagic activity to mitigate mineral deposition. Importantly, vascular calcification not only disrupts vascular homeostasis but also occurs in the renal vasculature, leading to renal ischemia and progressive decline in kidney function. These findings provide mechanistic insight into the role of Klotho in vascular homeostasis and may inform future therapeutic strategies targeting VC [13].

Among the others most common causes of kidney damage is chronic hyperglycemia, a key pathogenic factor underlying the development and progression of diabetic kidney disease (DKD). Hyperglycemia is a central driver in the development and progression of DKD, promoting excessive reactive oxygen species (ROS) generation, disruption of cellular homeostasis, and glomerular dysfunction. These alterations trigger oxidative stress, inflammation, fibrosis, and apoptosis, ultimately leading to progressive renal injury. Oxidative stress further contributes to oxidized LDL accumulation and is associated with reduced Klotho expression [14].

Growing evidence indicates that Klotho plays a crucial renoprotective role in DKD by modulating oxidative stress. Reduced Klotho levels in DKD are linked to impaired cellular longevity, mitochondrial dysfunction, and enhanced inflammatory responses. Both *in vitro* and *in vivo* studies demonstrate that Klotho supplementation decreases oxidative stress markers such as ROS and malondialdehyde, preserves mitochondrial integrity, and improves antioxidant enzyme expression. Also Klotho may protect against podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy patients by inhibiting the TRPC6/CatL pathway [15].

Mechanistically, Klotho regulates redox homeostasis through activation of FoxO transcription factors (including FoxO1 and FOXO3a), which enhance antioxidant defenses,

suppress intracellular ROS accumulation, and protect against podocyte injury and filtration barrier damage. In experimental diabetic models, Klotho overexpression reduces DNA damage, lowers hydrogen peroxide levels, and attenuates high glucose-induced apoptosis [3].

Overall, current evidence supports a strong link between oxidative stress and Klotho deficiency, which leads to nephrosclerosis. Klotho exerts significant antioxidant and cytoprotective effects; however, its full spectrum of molecular mechanisms remains incompletely defined, warranting further investigation [16].

Activation of the Wnt/ β -catenin pathway is a key feature in the development of kidney fibrosis. Chen et al. reported that Klotho-derived peptide 6, which mimics the biological activity of the Klotho protein, directly binds to endogenous Wnt ligands and acts as an inhibitor of canonical Wnt/ β -catenin signaling. In diabetic kidney disease, this peptide was shown to reduce glomerular injury and preserve renal function, suggesting its potential as a novel therapeutic agent. So, Klotho-derived peptide 6 ameliorates diabetic kidney disease by targeting Wnt/ β -catenin signaling [17].

A progressive decline in both systemic and renal Klotho levels has emerged as a novel hallmark of kidney disease progression. Recent evidence identifies Klotho and FGF23 levels as a promising diagnostic biomarker and therapeutic target in both diabetic and non-diabetic kidney diseases [18]. However, the molecular mechanisms governing Klotho regulation and effective strategies to restore its circulating and renal expression remain incompletely understood. Decreased renal Klotho expression together with elevated circulating FGF23 levels has been associated with renal tubular and tubulointerstitial injury, suggesting that dysregulation of the Klotho-FGF23 axis reflects early structural damage of the kidney and contributes to the progression of chronic kidney disease [19].

Tubular dysfunction is recognized as an independent risk factor for the formation of kidney stones (KS). Supersaturation is the primary driving force for crystal formation in the kidneys. However, this process usually results only in crystalluria, as most crystals are excreted without consequences. For kidney stones to develop, crystals must not only form but also be retained within the kidney, which occurs relatively rarely. Crystal retention is typically associated with pathological renal changes, including tissue injury and dysfunction. Severe epithelial cell damage promotes crystal nucleation, aggregation, and retention, whereas sublethal injury may impair the production of crystallization inhibitors and create localized areas of supersaturation in the renal interstitium. This can contribute to interstitial crystal deposition and the formation of Randall's plaques [20].

α -Klotho and FGF23, novel proteins implicated in kidney disease, diabetes, and their complications, may also contribute to the pathophysiology of crystalluria and nephrolithiasis [21].

Conducted a nationally representative cross-sectional analysis using data from diabetic adults aged 40–79 years who participated in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2016 cycles was revealed in Multivariable logistic regression models the association between serum Klotho concentrations and kidney stone

prevalence. Higher serum Klotho concentrations were independently associated with a lower prevalence of kidney stones in diabetic adults. Specifically, each one-unit increase in ln-transformed Klotho level was associated with a 28 % reduction in the odds of kidney stone occurrence [22].

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and α -Klotho are thought to play a role in urolithiasis, but their causal relationships are not fully understood. Performing a Mendelian randomization (MR) analysis using GWAS data to assess whether circulating levels of FGF23 and α -Klotho are causally associated with kidney stone risk has showed that genetically predicted higher α -Klotho levels were significantly associated with a lower risk of kidney and ureter stones (OR = 0.86, 95% CI: 0.81–0.92, $P < 0.001$). Reverse MR analysis did not support causality in the opposite direction. In contrast, no causal association was found between FGF23 levels and kidney or lower urinary tract stones. No heterogeneity or pleiotropy was detected. These findings suggest that elevated α -Klotho may have a protective effect against kidney stone formation, while FGF23 does not appear to play a causal role [23].

A considerable proportion of patients with calcium nephrolithiasis and normal parathyroid function exhibit renal phosphate leakage. This condition is characterized by idiopathic hypophosphatemia and a reduced renal phosphate threshold adjusted for glomerular filtration rate (TmP_i/GFR). Many of these patients show elevated or inappropriately normal levels of FGF23, a key regulator of phosphate homeostasis [24].

Despite the well-recognized pathological consequences associated with dysregulation of the Klotho-FGF23 axis, increasing evidence suggests that Klotho itself exerts multiple protective biological functions. In particular, the soluble form of α -Klotho has attracted significant attention due to its endocrine and paracrine activities. Unlike membrane-bound Klotho, which primarily acts as a co-receptor for FGF23 in regulating phosphate and vitamin D metabolism, soluble Klotho functions as a circulating hormone with pleiotropic effects. It modulates several cellular pathways, including anti-oxidative defense, anti-inflammatory signaling, and inhibition of fibrosis and vascular calcification. These properties highlight soluble Klotho as an important systemic regulator with potential therapeutic relevance in kidney and metabolic diseases.

Soluble Klotho circulates systemically and exerts hormone-like effects independent of FGF23 signaling. These include regulation of ion channels, inhibition of Wnt/ β -catenin signaling, and modulation of oxidative stress and inflammatory pathways. Emerging studies from 2022–2025 demonstrate that soluble Klotho interacts with cell surface receptors and signaling networks to influence cellular resilience and metabolic processes beyond classical phosphate handling, bridging mineral metabolism with broader endocrine control [25].

Notably, physiological soluble Klotho has been implicated in maintaining redox homeostasis and cellular adaptive responses, including modulation of insulin/IGF-1 and mTOR pathways. Such functions position Klotho not only as a mineral regulator but also as an integrative hormone influencing aging and systemic metabolic health [26].

Preclinical evidence supporting the therapeutic role of recombinant Klotho

It is usually accepted that sKlotho levels are reduced early in CKD and that lower levels of sKlotho might be associated with the main chronic kidney disease–mineral bone disorders, bone and cardiovascular diseases [27]. That is why experimental MI studies in mice administration of recombinant Klotho demonstrated reducing infarct size, attenuated cardiac hypertrophy and fibrosis, and improved cardiac function. Mechanistically, Klotho stabilized intracellular calcium handling in cardiomyocytes by inhibiting CaMKII activation and preventing RyR2 hyperphosphorylation, thereby reducing arrhythmogenic events. These findings suggest that Klotho may serve both as a biomarker of myocardial injury and a potential therapeutic target for preventing adverse cardiac remodeling following myocardial infarction [28].

Recombinant Klotho demonstrates anti-inflammatory and renoprotective effects in lupus nephritis-related cellular models. In glomerular mesangial cells (MES-13), interferon- γ (IFN γ) induces expression of the autoimmune-associated protein SAMHD1 via activation of the NF- κ B and JAK-STAT1 signaling pathways while simultaneously suppressing endogenous Klotho expression. Administration of recombinant Klotho protein inhibits IFN γ -induced SAMHD1 upregulation by blocking NF- κ B nuclear translocation, without affecting JAK-STAT1 signaling. These findings suggest that recombinant Klotho may attenuate inflammatory responses in lupus nephritis by modulating IFN γ -dependent signaling pathways and suppressing autoimmune-related gene expression in renal mesangial cells [29].

Numerous studies indicate that Klotho has protective effects in these disorders. However, Klotho expression is downregulated during the early stages of inflammation and diabetic nephropathy due to the action of pro-inflammatory mediators, which may limit its protective potential. Reduced urinary Klotho levels have therefore been proposed as an early biomarker of renal involvement in diabetes. Moreover, recombinant Klotho administration or strategies aimed at increasing Klotho expression may represent promising diagnostic and immunotherapeutic approaches for diabetic and nondiabetic nephropathy [30].

Recombinant α -Klotho demonstrates protective effects in sepsis-induced cardiorenal injury. In an experimental mouse model of lipopolysaccharide (LPS)-induced sepsis, systemic Klotho levels markedly decreased following inflammatory insult. Pretreatment with recombinant α -Klotho significantly reduced biochemical markers of cardiac and renal injury, including troponin, BNP, NGAL, and creatinine. In addition, Klotho administration suppressed key pathological mechanisms involved in septic organ damage, including apoptosis, inflammation, and oxidative stress, while modulating endoplasmic reticulum stress responses. These findings suggest that α -Klotho may function as a protective regulator of the cardiorenal axis during sepsis, highlighting its potential as a therapeutic target for preventing acute cardiorenal syndrome [31].

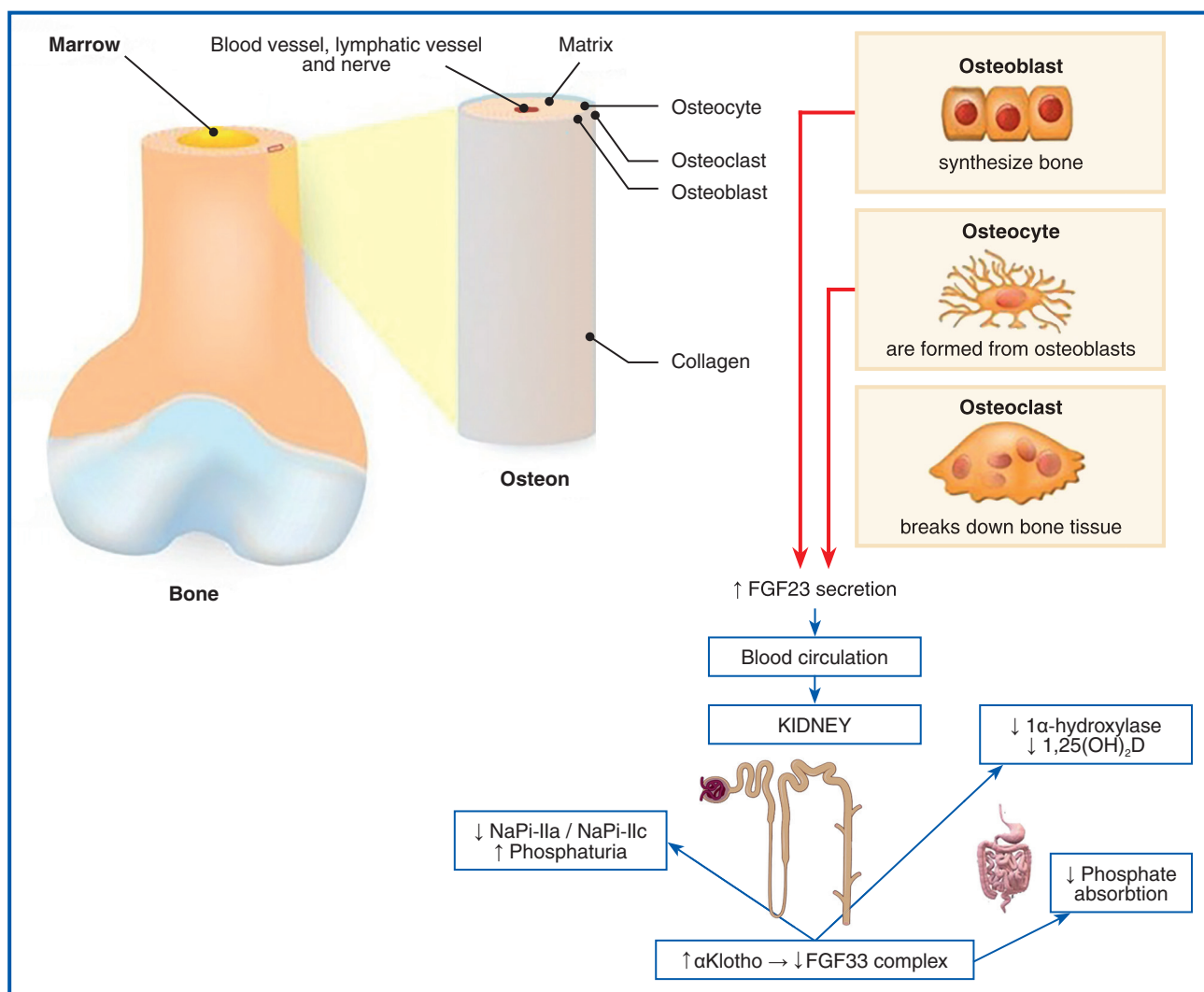


Figure 1. The α -Klotho-FGF23 endocrine axis in physiological mineral regulation. FGF23- α -Klotho axis maintains tight control over phosphate homeostasis and vitamin D metabolism. When serum phosphate rises, osteocytic FGF23 secretion increases, signaling via α -Klotho-fGFR complexes in the kidney to enhance phosphate excretion and reduce calcitriol synthesis. Reduced calcitriol then feeds back to lower intestinal phosphate absorption. This tightly regulated loop preserves phosphate balance and protects against ectopic mineral deposition

Recombinant α -Klotho has demonstrated significant protective effects in the progression from AKI to CKD and in associated cardiovascular complications. Experimental studies show that early administration of recombinant α -Klotho following ischemia-reperfusion-induced AKI prevents the transition to CKD and protects against cardiac remodeling. One important observation is that exogenous α -Klotho therapy can restore endogenous Klotho expression, with effects persisting even after treatment cessation. In CKD models, delayed α -Klotho administration still improves renal function and attenuates cardiac structural changes, although not completely reversing damage. Additionally, α -Klotho reduces renal and cardiac fibrosis induced by high-phosphate conditions, supporting its role in maintaining cardiorenal homeostasis. These findings suggest that recombinant α -Klotho may represent a promising preventive and therapeutic strategy for AKI-to-CKD progression and uremic cardiomyopathy [32].

In addition, several experimental studies have demonstrated that recombinant Klotho exerts protective effects in acute pathological conditions. For example, in models of

hemorrhagic shock, Klotho administration attenuated lung and kidney injury by reducing oxidative stress, apoptosis, and inflammatory responses [33].

Conclusions

The Klotho-FGF23 endocrine axis plays a central role in the regulation of mineral metabolism and kidney homeostasis through the integration of bone-kidney signaling. Acting as a co-receptor for FGF23, α -Klotho enables efficient regulation of phosphate excretion and vitamin D metabolism in the kidney, thereby maintaining systemic mineral balance. Disruption of this pathway, particularly in chronic kidney disease, contributes to disturbances in phosphate and calcium homeostasis, vascular calcification, renal fibrosis, and cardiovascular complications.

Beyond its role in FGF23 signaling, soluble Klotho exerts multiple systemic protective effects, including anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-fibrotic, and cytoprotective actions. Growing experimental and clinical evidence suggests that reduced circulating and renal Klotho levels

represent an early biomarker of kidney dysfunction and are associated with adverse renal and cardiovascular outcomes. Conversely, restoration of Klotho levels, either through recombinant protein administration or therapeutic strategies aimed at enhancing endogenous expression, has shown promising renoprotective and cardioprotective effects in experimental models.

Overall, the Klotho-FGF23 axis represents a critical endocrine regulator of kidney disease progression and its systemic complications. Further research is required to better understand the molecular mechanisms underlying this pathway and to translate these insights into novel diagnostic markers and targeted therapeutic strategies for kidney diseases.

References

1. Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):27-44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.
2. Nambidi S, Pallatt S, Banerjee A, Pathak S, Chan MKS. Klotho protein: a multifaceted regulator in aging and cancer dynamics. *Mol Biol Rep.* 2025;52(1):507. doi: 10.1007/s11033-025-10575-3.
3. Hajare AD, Dagar N, Gaikwad AB. Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases. *Mol Biomed.* 2025;6;19. doi: 10.1186/s43556-025-00253-y.
4. Tang J, Xu Z, Ren L, et al. Association of serum Klotho with the severity and mortality among adults with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):408. doi: 10.1186/s12944-024-02400-w.
5. Chen L, Fu L, Sun J, et al. Structural basis for FGF hormone signalling. *Nature.* 2023;618(7966):862-870. doi: 10.1038/s41586-023-06155-9.
6. Liu Z, Yoon J, Lee E, Chang AN, Miller RT. Calcium-sensing receptor- and ADAM10-mediated klotho shedding is regulated by tetraspanin 5. *FEBS Lett.* 2025;599(6):866-875. doi: 10.1002/1873-3468.15078.
7. Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone.* 2017;100:62-68. doi: 10.1016/j.bone.2016.09.010.
8. Agoro R, White KE. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):185-193. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x.
9. Rout P, Jialal I. Hyperphosphatemia. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 12, 2023.*
10. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16(1):162-176. doi: 10.2215/CJN.02840320.
11. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503-533. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727.
12. Memon F, El-Abadi M, Nakatani T, Taguchi T, Lanske B, Razaque MS. Does Fgf23-klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating mineral ion metabolism? *Kidney Int.* 2008;74(5):566-570. doi: 10.1038/ki.2008.218.
13. Li L, Liu W, Mao Q, et al. Klotho Ameliorates Vascular Calcification via Promoting Autophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:7192507. doi: 10.1155/2022/7192507.
14. Wu T, Ding L, Andoh V, Zhang J, Chen L. The Mechanism of Hyperglycemia-Induced Renal Cell Injury in Diabetic Nephropathy Disease: An Update. *Life (Basel).* 2023;13(2):539. doi: 10.3390/13020539.
15. Wang H, Liu H, Cheng H, et al. Klotho Stabilizes the Podocyte Actin Cytoskeleton in Idiopathic Membranous Nephropathy through Regulating the TRPC6/CatL Pathway. *Am J Nephrol.* 2024;55(3):345-360. doi: 10.1159/000537732.
16. Speer T, Schunk SJ. Klotho in diabetic kidney disease: more than dust in the Wnt. *Kidney Int.* 2022;102(3):469-471. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.016.
17. Chen X, Tan H, Xu J, et al. Klotho-derived peptide 6 ameliorates diabetic kidney disease by targeting Wnt/ β -catenin signaling. *Kidney Int.* 2022;102(3):506-520. doi: 10.1016/j.kint.2022.04.028.
18. Patel ML, Gupta S, Shyam R, Sachan R, Ali W. Serum Fibroblast Growth Factor 23 Levels as a Predictor of Acute Kidney Injury in Critically Ill Obstetric Women in Obstetric Intensive Care Units: A North Indian Study. *Adv Biomed Res.* 2025;14:66. doi: 10.4103/abr.abr_146_23.
19. Muñoz-Castañeda JR, Rodelo-Haad C, Pendon-Ruiz de Mier MV, Martín-Malo A, Santamaria R, Rodriguez M. Klotho/FGF23 and Wnt Signaling as Important Players in the Comorbidities Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins.* 2020;12(3):185. doi: 10.3390/toxins12030185.
20. Khan SR. Renal tubular damage/dysfunction: key to the formation of kidney stones. *Urol Res.* 2006;34(2):86-91. doi: 10.1007/s00240-005-0016-2.
21. Nikitin O, Kordubailo I, Nishkumay O, Chan MK, Klok D. Analysis of salt transport indices, calcification markers, and FGF23 in patients with nephrolithiasis and crystalluria. *Kidneys.* 2025;14(3):236-240. doi: 10.22141/2307-1257.14.3.2025.545.
22. Xiao Y, Xiao Z. Association between Serum Klotho and Kidney Stones in US Middle-Aged and Older Individuals with Diabetes Mellitus: Results from 2007 to 2016 National Health and Nutrition Survey. *Am J Nephrol.* 2023;54(5-6):224-233. doi: 10.1159/000531045.
23. Chen L, Xie L, Wu B, Zhao W. Assessing causal associations of FGF23 and α -Klotho with urolithiasis using Mendelian randomization analysis. *Urolithiasis.* 2025;53(1):161. doi: 10.1007/s00240-025-01836-8.
24. Rendina D, Esposito T, Mossetti G, et al. A functional allelic variant of the FGF23 gene is associated with renal phosphate leak in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E840-E844. doi: 10.1210/jc.2011-1528.
25. Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Front Aging.* 2022;3:931331. doi: 10.3389/fragi.2022.931331.
26. Mahdavi S. Klotho, Kidneys, and Micronutrient Signaling: A Promising Paradigm for Healthy Aging. *Lifestyle Genom.* 2026;19(1):31-41. doi: 10.1159/000548666.
27. Martín-Vírgala J, Martín-Carro B, Fernández-Villabrille S, et al. Soluble Klotho, a Potential Biomarker of Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorders Involved in Healthy Ageing: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1843. doi: 10.3390/ijms25031843.
28. Vázquez-Sánchez S, Blasco A, Fernández-Corredoira P, et al. Recombinant Klotho administration after myocardial infarction reduces ischaemic injury and arrhythmias by blocking intracellular calcium mishandling and CaMKII activation. *J Pathol.* 2025;265(3):342-356. doi: 10.1002/path.6388.
29. Tsai KD, Lee YC, Chen BY, et al. Recombinant Klotho attenuates IFN γ receptor signaling and SAMHD1 expression through blocking NF- κ B translocation in glomerular mesangial cells. *Int J Med Sci.* 2023;20(6):810-817. doi: 10.7150/ijms.78279.

30. Typiak M, Piwkowska A. *Antiinflammatory Actions of Klotho: Implications for Therapy of Diabetic Nephropathy*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):956. doi: 10.3390/ijms22020956.

31. Liu X, Niu Y, Zhang X, et al. *Recombinant α -Klotho Protein Alleviated Acute Cardiorenal Injury in a Mouse Model of Lipopolysaccharide-Induced Septic Cardiorenal Syndrome Type 5*. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2019;2019:5853426. doi: 10.1155/2019/5853426.

32. Hu MC, Shi M, Gillings N, et al. *Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease*

progression and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2017;91(5):1104-1114. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.034.

33. Park Y, Woo JS, Park YS, et al. *Recombinant klotho protein protects tissues by mitigating the detrimental effects of sterile inflammation following hemorrhagic shock*. *Shock*. doi: 10.1097/SHK.0000000000002755.

Received 18.12.2025

Revised 26.03.2026

Accepted 02.04.2026 ■

Information about authors

Olga Nishkumay, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; European Wellness Biomedical Group, European Wellness Biomedical Group, Senior Medical Consultant, European Wellness Academy, Malaysia; e-mail: nishkumay@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9958-0858>

Mike Chan K.S., Co-Owner & Founder of the European Wellness Biomedical Group, Senior Technical Consultant, Professor, European Wellness Academy, Malaysia; <https://orcid.org/0000-0002-9046-3863>
Oleg Iarenenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Institution of Higher Education, Head of Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iarenenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Vitaliy Kondratiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Educational and Research Institute of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Kondratiuk_v@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4891-2338>

Iulia Rudenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Institution of Higher Education, Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: msjuliavr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7274-9043>

Oksana Zaytseva, PhD, Associate Professor of the Institution of Higher Education, Head of Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksana.e.zaytseva@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-1490-9739>

Oksana Rokyta, PhD, Associate Professor of the Institution of Higher Education, Head of Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksrok74@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7248-2817>

Ganna Mykytenko, PhD, Associate Professor of the Institution of Higher Education, Head of Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mikitenko@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3385-3080>

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

Information about funding. This research was self-funded by the authors.

Authors' contribution. O.I. Nishkumay — concept and design of the study, text writing; O.B. Iarenenko, V. E Kondratiuk, I.V. Rudenko, O.I. Rokyta — text writing, editing; G.M. Mykytenko, Mike K.S. Chan, O.E. Zaytseva — literature analysis, editing.

Nishkumay O.I.^{1,2}, Mike K.S. Chan², Iarenenko O.B.¹, Kondratiuk V.E.¹,

Rudenko I.V.¹, Zaytseva O.E.¹, Rokyta O.I.¹, Mykytenko G.M.¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² European Wellness Academy, Malaysia

Klotho та FGF23:

ендокринна регуляція результатів хвороби нирок

Резюме. Ендокринна регуляція мінерального обміну значною мірою залежить від взаємодії між нирками, кістковою тканиною та паращитоподібними залозами. Одним із ключових регуляторів цієї осі є система Klotho — фактор росту фібробластів 23 (FGF23), яка відіграє центральну роль у контролі гомеостазу фосфату й вітаміну D. Білок α -Klotho, що переважно експресується в ниркових канальцях, функціонує як необхідний корецептор для FGF23, забезпечуючи його зв'язування з рецепторами фактора росту фібробластів і активацію подальших сигнальних шляхів у клітинах-мішенях. Порушення цієї сигнальної системи, особливо при хронічній хворобі нирок, призводить до розладів фосфорно-кальцієвого обміну, розвитку судинної кальцифікації, ниркового фіброзу і серцево-судинних ускладнень. Окрім участі в сигнальному шляху FGF23, розчинна форма Klotho має численні системні захисні властивості, включаючи антиоксидантну, протизапальну, антифібротичну та цитопротекторну дію. Зростаюча кількість експериментальних і клінічних дослі-

джень свідчить, що зниження рівнів циркулюючого та ниркового Klotho може бути раннім біомаркером порушення функції нирок і асоціюється з несприятливими нирковими й серцево-судинними наслідками. Натомість відновлення рівня Klotho, зокрема шляхом введення рекомбінантного білка або застосування терапевтичних стратегій, спрямованих на підвищення його ендогенної експресії, демонструє перспективні рено- та кардіопротекторні ефекти в експериментальних моделях. Таким чином, вісь Klotho — FGF23 є важливим ендокринним регулятором прогресування захворювань нирок та їх системних ускладнень. Подальші дослідження необхідні для глибшого розуміння молекулярних механізмів цієї сигнальної системи і трансляції отриманих знань у нові діагностичні маркери й таргетні терапевтичні підходи при захворюваннях нирок.

Ключові слова: ендокринна регуляція Klotho — FGF23; хронічна хвороба нирок; фосфатний обмін; судинна кальцифікація; ренальний фіброз

УДК 616.12-008.46-071-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1716>

Ждан В.М., Волченко Г.В., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М.,
Ткаченко М.В., Кир'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Ендокринні аспекти фармакотерапії хронічної серцевої недостатності

Резюме. У статті висвітлено ендокринні аспекти фармакотерапії хронічної серцевої недостатності та показано, чому метаболічна рівновага є необхідною умовою ефективного лікування. Комплекс нейрогуморальних і гормональних зрушень при серцевій недостатності охоплює інсулінорезистентність, дисрегуляцію ренін-ангіотензинової системи та системи натрійуретичних пептидів, аномальну симпатичну активність, порушення тиреоїдного статусу та прояви гіпогонадізму. За цих умов переносимість і ефективність кардіотропних засобів залежать не лише від гемодинаміки, а й від впливу терапії на глікемічний профіль, водно-електролітний баланс, ниркову функцію та системне запалення. Окрему увагу приділено клінічній ситуації поєднання серцевої недостатності з цукровим діабетом, коли вибір дози, режиму призначення та темпу титрування препаратів потребує паралельної оцінки ризику гіперглікемії, а також імовірності прогресування ниркової дисфункції. Показано, що нейрогуморальна блокада здатна не лише поліпшувати прогноз, а й сприяти збереженню метаболічної рівноваги, тоді як діуретична терапія з недостатнім контролем відповіді може провокувати коливання глікемії через гіповолемію, активацію стресових механізмів і нестабільні рівні калію. Розглянуто метаболічні наслідки застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину, комбінованого інгібування неперилізину з блокадою рецепторів ангіотензину, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, а також роль калійзв'язувальних засобів у підтриманні повноцінної нейрогуморальної терапії без небезпечної гіперкаліємії. Висвітлено місце інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу як класу, що поєднує кардіологічну та ендокринну користь і водночас потребує клінічно виваженої тактики тимчасового припинення в гострих станах з огляду на ризик еуглікемічного кетоацидозу. Зроблено акцент на тому, що інтеграція глікемічних цілей у загальнолікарську тактику ведення серцевої недостатності є обов'язковою, оскільки майже будь-яке втручання в натрійурез, каліємію, периферичну перфузію та нирковий кровообіг має гормонально опосередковані наслідки. Практичним результатом такого підходу є персоналізоване планування лікування з регулярним моніторингом глюкози, електролітів, функції нирок і тиреоїдного статусу, що дає змогу реалізувати прогностичні переваги сучасної терапії та зменшити частоту декомпенсацій.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; цукровий діабет; глікемічний профіль; діуретична терапія; нейрогуморальна активація; гіперкаліємія

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається станом, у якому фармакотерапія повинна вирішувати два взаємопов'язані завдання. Перше стосується зниження ризику смерті та повторних епізодів декомпенсації через вплив на ключові механізми прогресування. Друге завдання полягає в підтриманні метаболічної стабільності, адже зрив вуглеводного обміну, тиреоїдна дисфункція, дисбаланс мінералокортикоїдної регуляції та електролітні коливання безпосередньо визначають переносимість і фактичну ефективність засобів фармакотерапії ХСН.

Поєднання ХСН із цукровим діабетом (ЦД) настільки поширене, що майже кожне рішення щодо доз, режиму призначення і темпу титрування ухвалюється з огляду на ризик гіпо- або гіперглікемії, можливе прогресування ниркової недостатності та гормонально опосередковану регуляцію виведення натрію і рідини [1, 2].

Зрушення при ХСН не зводяться до одного гормону чи одного ендокринного органа. Комплекс змін охоплює інсулінорезистентність, дисрегуляцію ренін-ангіотензинової системи (РАС), зміну симпатoadреналової

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Волченко Григорій Вілійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: h.volchenko@pdmu.edu.ua; тел.: +380 (50) 583-12-67

For correspondence: Hryhorij Volchenko, PhD in Medicine, associate professor at the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st. 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: h.volchenko@pdmu.edu.ua; phone: +380 (50) 583-12-67

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

стимуляції, дисбаланс рівня передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП), зрушення тиреоїдного статусу та прояви гіпогонадізму, особливо в чоловіків старших вікових груп. На тлі цих процесів використання класичних кардіотропних засобів супроводжується додатковими метаболічними наслідками. Водночас засоби, які формально не спрямовані на гормональний профіль, здатні істотно його модифікувати через електролітні ефекти, вплив на периферичну перфузію, симпатичну активність і нирковий кровообіг, а також через неочікувану взаємодію, що може вплинути на ефективність антидіабетичних або антитромботичних препаратів.

Сучасна стратегія лікування ХСН дедалі менше нагадує механічне додавання препаратів за стандартизованим списком. Натомість терапія перетворюється на узгодження кількох рівнів ризику, серед яких вплив на глікемічний профіль (ГП) нерідко стає визначальним. Погіршення контролю глікемії під час титрування діуретиків або приєднання тiazидних діуретиків (ТД) може нівелювати очікувану клінічну користь і супроводжується посиленням альбумінурії та зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Водночас правильно підібрана нейрогуморальна блокада здатна не лише поліпшувати прогноз, а й сприяти стабілізації глікемії, зменшенню потреби в інтенсифікації протидіабетичної терапії та зниженню ризику нових метаболічних ускладнень [3–5].

Перебіг ХСН супроводжується хронічною аномальною нейрогуморальною активацією, у якій РАС та симпатична нервова система підтримують перфузійний тиск і перерозподіл кровотоку ціною вазоконстрикції, затримки натрію, ремоделювання міокарда та прогресування ниркової дисфункції. Така активація сама по собі має ендокринний вимір, оскільки альдостерон і катехоламіни діють як гормональні медіатори: вони змінюють чутливість тканин до інсуліну, модифікують ліполіз, сприяють саркопенії та підтримують системне запалення. У пацієнтів із ЦД ці механізми нашаровуються на вже наявну інсулінорезистентність, а в людей без ЦД створюють передумови до порушення толерантності до глюкози, особливо тоді, коли застосовують ТД або виникає потреба в активній діуретичній терапії.

Традиційно натрійуретичні пептиди трактують як маркери гемодинамічного дисбалансу, проте їх роль значно ширша. Регуляція натрійурезу і вазодилатації поєднується з впливом на жирову тканину, зокрема через стимуляцію ліполізу та зміну профілю адипокінів. Отже, терапія, яка підсилює дію ПНП, потенційно має метаболічний компонент. Саме тому підсилення натрійуретичних ефектів у складі інгібування неприлізину в багатьох клінічних спостереженнях асоціювалося зі зрушеннями ГП, хоча механізми залишаються багатофакторними і можуть включати зміни чутливості до інсуліну, модифікацію натрійурезу та поліпшення периферичної перфузії [6–8].

Тиреоїдна дисфункція при ХСН часто має дві площини. Перша включає синдром низького трийодтироніну як відображення адаптації до хронічного стресу та системного запалення. Інша охоплює справжні варіанти гіпотиреозу або тиреотоксикозу, які можуть бути

як супутніми, так і індукованими терапією, передусім аміодароном. Тиреоїдний статус впливає на частоту серцевих скорочень, судинний тонус, водно-електролітний баланс, а також на потребу в дигоксині, оскільки чутливість до серцевих глікозидів та їх кліренс змінюються при порушеннях функції щитоподібної залози [9, 10].

Гіпогонадізм, особливо в чоловіків із ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка, нерідко супроводжується гіршою толерантністю до навантаження та більш вираженим метаболічним дисбалансом. Накопичення даних про асоціації дефіциту тестостерону з симптомами ХСН не означає автоматичної потреби в замісній терапії, проте диктує необхідність урахування того, що клінічна втома, саркопенія та інсулінорезистентність можуть мати гормональну складову. На цю складову непрямо впливають як препарати для лікування ХСН, так і засоби для корекції маси тіла та глікемії [11].

Таким чином, глікемічний контроль при ХСН не є окремим діабетологічним завданням. Інтеграція глікемічних цілей у загальнолікарську практику є обов'язковою, тому що ефекти на натрій, калій, об'єм циркулюючої крові, судинний тонус і запальний фон майже завжди відбиваються на гормональних регуляторах та переносимості лікування.

Метою нашої роботи було узагальнення сучасних даних щодо ендокринних зрушень, які супроводжують ХСН, формування практично орієнтованих підходів до моніторингу і корекції фармакотерапії.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину залишаються базовими препаратами лікування при ХСН зі зниженою ФВ, оскільки їх вплив на прогноз давно встановлений у фундаментальних дослідженнях і підтверджений у клінічних настановах. З огляду на метаболічний профіль ці засоби мають важливе значення, яке полягає в послабленні шкідливого впливу ангіотензину II та альдостерону на інсулінову чутливість, мікроциркуляцію та запалення. Клінічно це може проявлятися більш стабільним ГП, особливо в пацієнтів із початковою інсулінорезистентністю, хоча прямий цукрознижувальний ефект не є головною метою їх застосування [1, 2]. Справжня терапевтична проблема виникає тоді, коли інтенсивна діуретична терапія призводить до гіповолемії і преренального зниження швидкості клубочкової фільтрації, після чого дози інгібіторів РАС доводиться зменшувати або тимчасово припиняти прийом. У таких ситуаціях ГП часто погіршується не через відміну препарату як такої, а через гормонально опосередковану активацію стресових механізмів, збільшення секреції контрінсулярних гормонів та посилення системного запалення. Далі формується стан, за якого короткочасне погіршення функції нирок знижує ефективність терапії, після чого зростає ризик повторної декомпенсації і потреба в ще вищих дозах діуретиків, що знову підриває метаболічну стабільність [3, 12].

Саме тому в сучасних підходах ключовим моментом є планування терапії діуретиками так, щоб усунути застій без надмірної гормонально-стресової відповіді. Практика показує, що найгірші обмінні злами виникають не тоді, коли рідину виводять активно, а тоді,

коли це роблять нерівномірно, провокуючи коливання інтенсивності периферичної перфузії, калію та функції нирок. Поєднання помірної дози петльового діуретика (ПД) з ад'ювантами, як-от ацетазоламід при гострій декомпенсації, в окремих ситуаціях дозволяє отримати більш передбачуване виведення натрію і води та зменшити амплітуду обмінних коливань [13].

Комбінація інгібітору непрілізину з блокадою рецепторів ангіотензину, представлена засобами, що містять сакубітрил і валсартан, у сучасних настановах розглядається як один із ключових комбінованих препаратів при ХСН зі зниженою ФВ. У пацієнтів із проміжною або збереженою ФВ рішення про їх призначення частіше прив'язують до фенотипу, рівня ПНП, супутніх станів і клінічного перебігу. Для метаболічного профілю важливим є те, що посилення дії ПНП не обмежується впливом на натрійурез та артеріальний тиск (АТ), а може супроводжуватися змінами периферичної перфузії, жирової тканини та нейрогуморального фону, які відчутні саме у пацієнтів із ЦД [1, 2, 6]. У клінічних дослідженнях у підгрупах із ЦД неодноразово описували тенденцію до м'якшого ГП на тлі сакубітрилу/валсартану та рідшої потреби в ескалації цукрознижувальної терапії порівняно з іншими контрольними групами пацієнтів. Практична ціна такого «зсуву» полягає в тому, що на старті та під час титрування дози в частини пацієнтів підвищується ймовірність гіпоглікемій, якщо інсулін або похідні сульфонілсечовини залишаються в незмінних дозах. Отже, для пацієнта з поєднанням ХСН і ЦД це не «додатковий бонус», а сигнал до більш уважного самоконтролю глюкози та завчасно узгодженого плану корекції доз протидіабетичних засобів [6, 7, 12].

Механізми, через які сакубітрил/валсартан впливає на рівень глікемії, доцільно пояснювати не одним фактором, а поєднанням кількох. Підсилення ефекту ПНП впливає на адипокіновий профіль і ендотеліальну дисфункцію, а поліпшення судинної відповіді на рівні мікроциркуляції робить тканини більш чутливими до інсуліну. Стабілізація гемодинаміки та зменшення стресового фону знижують активність контрінсулярних гормонів. Окреме значення має уникнення гіпокаліємії, що зменшує ризик порушення секреції інсуліну, а отже, робить ГП менш лабільним [6, 7]. Тому в пацієнта з ХСН і ЦД перехід на сакубітрил/валсартан варто розглядати як крок до кращого прогнозу, який може супроводжуватися сприятливішим метаболічним фоном. Але цей потенціал реалізується лише тоді, коли ми завчасно плануємо моніторинг глюкози і корекцію протидіабетичного лікування, а не реагуємо постфактум на гіпоглікемію або інші передбачувані коливання рівня глюкози [8].

Давно відомі виражені метаболічні наслідки дії альдостерону, який сприяє фіброзу, запаленню, ендотеліальній дисфункції та інсулінорезистентності. Тому блокада мінералокортикоїдних рецепторів є логічною не лише з кардіальної, а й з ендокринної точки зору. Стероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) давно включені до стандартів лікування ХСН зі зниженою ФВ, проте їх застосування обмежує ризик гіперкаліємії, особливо в пацієнтів із ЦД та хронічною хворобою нирок. Поява нестероїдного АМР фінеренону розширила поле

доказів, оскільки він продемонстрував клінічну користь у пацієнтів із ХСН із ФВ не нижче ніж 40 %, зменшуючи частоту декомпенсації та серцево-судинної смерті. У плані обміну речовин важливо, що контроль активності альдостерону може поліпшувати функціональну взаємодію серця, нирок і судин, зменшуючи затримку натрію. У пацієнтів із ЦД цей підхід потенційно уповільнює прогресування ниркової дисфункції та зменшує потребу у високих дозах діуретиків [16].

Реальна практична проблема полягає в активному застосуванні АМР без небезпечної гіперкаліємії. Важливо, що дедалі частіше застосовують калійзв'язувальні препарати як інструмент збереження можливостей нейрогуморальної блокади. Використання патиромеру у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ дозволяло частіше утримувати цільові дози інгібіторів РАС та АМР, зменшуючи частоту гіперкаліємії. Стабільна блокада ефектів альдостерону сприяє більш передбачуваному водно-електролітному балансу, а уникнення різких коливань рівня калію важливе для профілактики глікемічної нестабільності, особливо в пацієнтів, які отримують інсулін або пероральні засоби з високим ризиком гіпоглікемії [17].

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) є класом препаратів, який найвираженіше демонструє зближення кардіології та ендокринології. У пацієнтів із ХСН ці засоби зменшують ризик госпіталізацій та серцево-судинних подій незалежно від наявності ЦД, що підтверджено в дослідженнях емплагліфлозину і дапагліфлозину при різних значеннях ФВ. З погляду ендокринного профілю важливо, що ці препарати знижують рівень глікемії у пацієнтів із ЦД без стимуляції секреції інсуліну, сприяють зменшенню маси тіла та АТ, а також прискорюють виведення натрію та води через механізми осмотично зумовленого діурезу [18–20]. Дослідження при гострій серцевій недостатності показали, що емплагліфлозин збільшує виділення глюкози із сечею та підвищує осмолярність плазми, при цьому фракційна екскреція натрію не завжди зростає пропорційно, що підкреслює роль осмотичного механізму як одного з ключових. У практичному вимірі це означає, що іНЗКТГ-2 здатні забезпечувати м'який об'ємознижувальний ефект без різкої активації РАС [22].

Така особливість може бути вигідною з позицій обміну речовин, оскільки надмірне посилення активності РАС пов'язують з інсулінорезистентністю та запаленням [23]. Важливо, що нефропротекторні ефекти дапагліфлозину переконливо показані у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, що має пряме значення для фенотипів ХСН із супутньою нирковою дисфункцією [21].

У пацієнтів із ЦД важливо пам'ятати про ризик еуглікемічного кетоацидозу при тривалому голодуванні, різкому зменшенні інсуліну, інфекціях, вживанні алкоголю або тяжкому погіршенні загального стану. Саме тому інтеграція іНЗКТГ-2 у терапію ХСН має супроводжуватися тимчасовим припиненням прийому препарату при гострих станах і раннім розпізнаванням симптомів кетоацидозу, що знижує ризики. У більшості тяжких, але стабільних пацієнтів переваги цього класу

дозволяють зменшувати потребу у високих дозах діуретиків, поліпшувати функцію нирок та сприяти більш рівному ГП [23].

Бета-адреноблокатори (БАБ) залишаються базовими препаратами для лікування ХСН зі зниженою ФВ. Проте метаболічний профіль БАБ неоднорідний. Неселективні БАБ або БАБ без вазодилатувальних властивостей можуть асоціюватися з погіршенням чутливості до інсуліну і небажаними змінами ліпідного профілю, особливо при високих дозах та ожирінні. Натомість БАБ із вазодилатувальними властивостями, як-от карведилол або небіволол, у частини пацієнтів демонструють більш нейтральний або навіть сприятливий вплив на ГП. Пояснення цього феномена пов'язують зі змінами периферичної перфузії, впливом на оксид азоту та запальні механізми [24].

Основою симптоматичного контролю застійних явищ при ХСН залишаються ПД. Їх вплив на ендокринний профіль є здебільшого непрямим, проте клінічно значущим. Посилення діурезу змінює концентрації натрію, калію, магнію, впливає на об'єм циркулюючої крові та активує РАС. Такі зрушення здатні погіршувати глікемічний контроль через декілька механізмів. Гіпокаліємія знижує секрецію інсуліну, а гіповолемія і стресова відповідь підвищують рівень контрінсулярних гормонів. У пацієнтів із ЦД це нерідко проявляється потребою у тимчасовій інтенсифікації протидіабетичної терапії саме на етапах активного усунення застою [3]. Порівняння торасеміду і фуросеміду як двох найбільш уживаних ПД має значення насамперед у площині керуваності ефекту, а не як вибір препарату прогнозу. Попри те, що торасеміду традиційно приписували потенційні переваги через фармакокінетику та можливі антифібротичні впливи, дані рандомізованих досліджень у госпіталізованих пацієнтів із ХСН не підтвердили переваги торасеміду над фуросемідом щодо смертності. Проте в конкретного пацієнта вибір може спиратися на біодоступність, стабільність відповіді, переносимість і зручність режиму прийому [15].

Тіазидні і тіазидоподібні діуретики застосовують при ХСН як додаток при резистентності до ПД або за наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Їх вплив на метаболізм є принциповим, оскільки вони асоціюються з підвищенням ризику нових випадків діабету та з невеликим, але статистично значущим підвищенням рівня глікемії. Індивідуальний ризик залежить від дози, тривалості, вихідної інсулінорезистентності та наявності супутньої гіпокаліємії [3, 5]. Сучасні схеми комбінованої діуретичної терапії при гострій декомпенсації, наприклад додавання гідрохлортіазиду до ПД, можуть поліпшувати діурез і симптоми, але потребують чіткої тактики моніторингу електролітів і глікемії [14]. Ацетазоламід при декомпенсації ХСН продемонстрував здатність посилювати ефект ПД і прискорювати досягнення еуволемічного стану. Привертає увагу його здатність впливати на процес реабсорбції бікарбонатів і натрію в проксимальних канальцях та на кислотно-основний стан [13].

Стимулятор розчинної гуанілатциклази верицигуат став важливим доповненням у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ, які нещодавно перенесли епізод деком-

пенсації. Його механізм пов'язаний із відновленням ефективності сигналу NO-розчинна гуанілатциклаза — цГМФ та поліпшенням судинної відповіді [25, 26].

Аміодарон залишається ефективним антиаритмічним засобом для контролю шлуночкових аритмій та рецидивів фібриляції передсердь (ФП) у пацієнтів із ХСН. Його особливість полягає у високому вмісті йоду, тривалому періоді напіввиведення та широкому спектрі взаємодій. Тиреоїдна дисфункція є одним із найважливіших побічних ефектів. Важливою є взаємодія аміодарону з антикоагулянтами та дигоксином через інгібування транспортерів і ферментних систем [10, 27].

Дигоксин зберігає нішу в лікуванні пацієнтів із ХСН та ФП, а також у частини хворих із збереженим синусовим ритмом, але тяжкою систолічною дисфункцією. Профіль користі та ризику дигоксину суттєво залежить від наявності ФП, наявності ниркової недостатності та режиму супутньої терапії [28, 29].

Профілактична антикоагулянтна терапія є ключовою у пацієнтів із ФП, тромбозами, після хірургічних втручань на серці або при інших показаннях. При поєднанні ХСН і ЦД оцінити баланс між тромботичним та геморагічним ризиком особливо складно, оскільки діабет посилює тромбоутворення, а ниркова дисфункція та супутні препарати підвищують ризик кровотеч [30–32]. На окрему увагу заслуговує питання про зв'язок антикоагулянтної терапії з ризиком виникнення діабету. У деяких порівняннях частота нових випадків ЦД була нижчою серед пацієнтів, які отримували прямі пероральні антикоагулянти, ніж серед тих, кому призначали варфарин [33]. Нефракціонований гепарин та низькомолекулярні гепарини широко використовують у стаціонарі. Побічний ефект у вигляді гіперкаліємії пов'язаний із пригніченням синтезу альдостерону [34].

Антитромбоцитарна терапія (АТТ) при ішемічній хворобі серця, після коронарних втручань або при гострих коронарних синдромах часто включає ацетилсаліцилову кислоту та інгібітори P2Y₁₂-рецепторів [35, 36]. У пацієнтів із ЦД після коронарного стентування стратегія монотерапії інгібітором P2Y₁₂-рецепторів після мінімально можливої тривалості подвійної АТТ може зменшувати ризик кровотечі без істотного збільшення ішемічних подій [37]. Порівняння тикагрелору та клопідогрелю у пацієнтів із ЦД вказує на потенційно більш виражену антитромбоцитарну дію тикагрелору, але також і на підвищення ризику дрібних кровотеч [38, 39].

Традиційно антагоністи кальцію (АК) застосовують при артеріальній гіпертензії та стенокардії, а при ХСН зі зниженою ФВ їх використання обмежене через негативний інотропний ефект. Водночас у пацієнтів із проміжною або збереженою ФВ АК використовують частіше. Дані великих популяційних досліджень із проміжною або збереженою ФВ не показують явного погіршення прогнозу при застосуванні АК, особливо дигідропіридинового ряду [40].

Тривалий час метформін викликав настороженість при ХСН через ризик лактацидозу, але сучасні рекомендації не заперечують його застосування у більшості стабільних пацієнтів за умов адекватної функції нирок та відсутності тяжкої гіпоксії або периферичної гіпо-

перфузії. З погляду обміну речовин метформін знижує інсулінорезистентність і може бути корисним у пацієнтів із надлишковою масою тіла, що особливо актуально при ХСН зі збереженою ФВ [41].

Ожиріння є одним із ключових факторів у пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ. Препарати, що впливають на інкретинову систему, насамперед агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), а також подвійні агоністи інкретину, розглядають як засоби, здатні змінювати масу тіла, запалення та метаболічний профіль [42, 43]. Разом із тим дані щодо арГПП-1 при ХСН зі зниженою ФВ є більш суперечливими, і метааналізи за участю таких пацієнтів демонстрували сигнали щодо підвищення ризику госпіталізацій з приводу декомпенсації. Метааналізи рандомізованих досліджень у пацієнтів із проміжною або збереженою ФВ свідчать про зменшення подій погіршення ХСН на тлі арГПП-1, особливо у хворих із ожирінням або діабетом [44, 45].

Сучасний підхід до лікування ХСН з позиції підтримки гормонального балансу можна описати як прагнення до планомірного лікування з мінімізацією амплітуди коливань функціонального стану. Рівний діуретичний профіль, стабільна нейрогуморальна блокада з контролем калію, антикоагулянти за потреби без значущих взаємодій та продумане лікування ЦД з низьким ризиком гіпоглікемії створюють умови, за яких ендокринні зрушення перестають бути некерованим фактором і перетворюються на частину контрольованої терапевтичної стратегії [46, 47].

Висновки

Ефективність фармакотерапії ХСН визначається не лише впливом на гемодинаміку та ремодельовання міокарда, а й здатністю підтримувати метаболічну рівновагу. Ендокринні зрушення при ХСН мають системний характер і охоплюють інсулінорезистентність, нейрогуморальну активацію, зміни активності натрійуретичних пептидів, порушення тиреоїдного статусу та прояви гіпогонадізму.

Оптимальна фармакотерапія ХСН має бути планомірною, передбачуваною та орієнтованою на мінімізацію коливань метаболічних і водно-електролітних параметрів.

Рациональне використання інгібіторів РАС, АМР, ІНЗКТГ-2 та комбінації сакубітрилу з валсартаном може супроводжуватися сприятливішим метаболічним тлом, однак такий ефект реалізується лише за умов регулярного моніторингу та своєчасної корекції протидіабетичної терапії.

Діуретична терапія без належного планування підвищує ризик гіповолемії, гіпокаліємії, гормонально опосередкованого погіршення глікемічного контролю та декомпенсації.

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

Інформація про фінансування. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Мультидисциплінарний персоналізований підхід до менеджменту пацієнтів з

коморбідною патологією та порушенням ментального здоров'я», № 0124U000097.

Внесок авторів. Ждан В.М. — автор ідеї статті, загальне керівництво, редагування статті, остаточне затвердження; Волченко Г.В. — концепція та дизайн, огляд сучасної літератури, робота з текстом; Бабаніна М.Ю. — редагування статті, огляд сучасної літератури, робота з текстом; Кітура Є.М. — огляд сучасної літератури, рецензування, робота з текстом; Ткаченко М.В. — огляд сучасної літератури, переклад, робота з текстом; Кир'ян О.А., Іваницький І.В., Лебідь В.Г. — огляд сучасної літератури, робота з текстом.

Список літератури

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
3. Di Fulvio M, Rathod YD, Khader S. Diuretics: a review of the pharmacology and effects on glucose homeostasis. *Front Pharmacol*. 2025;16:1513125. doi: 10.3389/fphar.2025.1513125.
4. Jain AB, Lai V. Medication induced hyperglycemia and diabetes mellitus: a review of current literature and practical management strategies. *Diabetes Ther*. 2024;15:2001-2025. doi: 10.1007/s13300-024-01628-0.
5. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new onset type 2 diabetes: an individual participant data meta analysis. *Lancet*. 2021;398:1803-1810. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01920-6.
6. Wijkman MO, Claggett B, Vaduganathan M, Cunningham JW, Rørth R, Jackson A, et al. Effects of sacubitril/valsartan on glycemia in patients with diabetes and heart failure: the PARAGON-HF and PARADIGM-HF trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:110. doi: 10.1186/s12933-022-01545-1.
7. Wang R, Ye H, Zhao Y, Wei J, Wang Y, Zhang X, et al. Effect of sacubitril/valsartan and ACEI/ARB on glycaemia and the development of diabetes: a systematic review and meta analysis of randomised controlled trials. *BMC Med*. 2022;20:487. doi: 10.1186/s12916-022-02682-w.
8. Armentaro G, D'Arrigo G, Miceli S, Cassano V, Perticone M, Maio R, et al. Long term metabolic effects of sacubitril/valsartan in non diabetic and diabetic patients with heart failure reduced ejection fraction: a real life study. *Front Physiol*. 2022;13:897109. doi: 10.3389/fphys.2022.897109.
9. Wang W, Zhang X, Gao J, Meng X, Wang J, Zhang K, et al. Effects of levothyroxine in subclinical hypothyroidism and heart failure with reduced ejection fraction: an open label randomized trial. *Cell Rep Med*. 2024;5:101473. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101473.
10. Şorodoc V, Indrei L, Dobroghii C, Asaftei A, Ceasovschih A, Constantin M, et al. Amiodarone therapy: updated practical insights. *J Clin Med*. 2024;13:6094. doi: 10.3390/jcm13206094.
11. Hamam A, Abou-Omar M, Rabah H, Khattab H, Alaarag A. Worsening effect of testosterone deficiency on males with heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Endocr Disord*. 2022;22:321. doi: 10.1186/s12902-022-01249-3.

12. Liu J, Hu X. Impact of insulin therapy on outcomes of diabetic patients with heart failure: a systematic review and meta analysis. *Diab Vasc Dis Res.* 2022;19:14791641221093175. doi: 10.1177/14791641221093175.
13. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med.* 2022;387:1185-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
14. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Freixa X, Pérez-Castellanos A, Núñez J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J.* 2023;44:411-421. doi: 10.1093/eurheartj/ehac689.
15. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;329:214-223. doi: 10.1001/jama.2022.23924.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2024;391:1475-1485. doi: 10.1056/NEJMoa2407107.
17. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J.* 2022;43:4362-4373. doi: 10.1093/eurheartj/ehac401.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
19. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, Demets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
21. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
22. Boersma EM, Beusekamp JC, ter Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:68-78. doi: 10.1002/ejhf.2066.
23. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 inhibitors and their mode of action in heart failure: has the mystery been unravelled? *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18:315-328. doi: 10.1007/s11897-021-00529-8.
24. Drygała S, Radzikowski M, Maciejczyk M. β -blockers and metabolic modulation: unraveling the complex interplay with glucose metabolism, inflammation and oxidative stress. *Front Pharmacol.* 2024;15:1489657. doi: 10.3389/fphar.2024.1489657.
25. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
26. Kassis-George H, Verlinden NJ, Fu S, Kanwar M. Vericiguat in heart failure with a reduced ejection fraction: patient selection and special considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:315-322. doi: 10.2147/TCRM.S357422.
27. Mar PL, Horbal P, Chung MK, Dukes JW, Ezekowitz M, Lakkireddy D, et al. Drug interactions affecting antiarrhythmic drug use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15:e007955. doi: 10.1161/CIRCEP.121.007955.
28. Kapelios CJ, Lund LH, Benson L, Dahlström U, Rosano GMC, Hauptman PJ, et al. Digoxin use in contemporary heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:756-767. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab079.
29. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, Berliner D, Rieth A, Maier LS, et al. Digitoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2025;393:1155-1165. doi: 10.1056/NEJMoa2415471.
30. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
31. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Circulation.* 2024;149:e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
32. Cao B, Yao X, Zhang L, Hu X, Chen M, Shen M, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: meta analysis of observational studies. *Cardiovasc Ther.* 2021;2021:5520027. doi: 10.1155/2021/5520027.
33. Liu X, Feng S, Chen Z, Zhou Y, Yin K, Xue Z, et al. Is the risk of diabetes lower in patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulant compared to warfarin. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:874795. doi: 10.3389/fcvm.2022.874795.
34. Singh D, Mesalhy OAEA, Cawley MJ. Heparin induced hyperkalemia assessment utilizing the Naranjo adverse drug reaction probability scale: a 40 year systematic review. *Pharmacy.* 2025;13:55. doi: 10.3390/pharmacy13020055.
35. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44:3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
36. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease. *Circulation.* 2023;148:e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
37. Feng WH, Chang YC, Lin YH, Chen HL, Chang HM, Chu CS. Comparative efficacy and safety of P2Y12 inhibitor monotherapy and dual antiplatelet therapy in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4549. doi: 10.3390/ijms23094549.
38. Jiang Z, Liu L, Bundhun PK. Cardiovascular outcomes observed with ticagrelor versus clopidogrel in type 2 diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome: a meta analysis. *Diabetes Ther.* 2023;14:387-399. doi: 10.1007/s13300-022-01354-5.
39. Marcano AL, Gracida M, Roura G, Gomez-Lara J, Romaguera R, Teruel L, et al. Antiplatelet efficacy of ticagrelor versus clopidogrel in Mediterranean patients with diabetes mellitus and chronic coronary syndromes: a crossover pharmacodynamic investigation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1057331. doi: 10.3389/fcvm.2022.1057331.
40. Matsumoto S, Kondo T, Yang M, Campbell RT, Docherty KF, de Boer RA, et al. Calcium channel blocker use and outcomes in patients with heart failure and mildly reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:2202-2214. doi: 10.1002/ejhf.3044.

41. Wang J, Lu Y, Min X, Yuan T, Wei J, Cai Z. The association between metformin treatment and outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with heart failure with preserved ejection fraction: a retrospective study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:648212. doi: 10.3389/fcvm.2021.648212.
42. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2023;389:1069-1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
43. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2025;392:427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
44. Waqas SA, Sohail MU, Saad M, Minhas AMK, Greene SJ, Fudim M, et al. Efficacy of GLP 1 receptor agonists in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta analysis. *J Card Fail.* 2025;31:1076-1080. doi: 10.1016/j.cardfail.2025.01.022.
45. Neves JS, Packer M, Ferreira JP. Increased risk of heart failure hospitalization with GLP 1 receptor agonists in patients with reduced ejection fraction: a meta analysis of the EXSCEL and FIGHT trials. *J Card Fail.* 2023;29:1107-1109. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.03.017.
46. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016;69(3 Pt 2):475-479.
47. 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):286-291.

Отримано/Received 09.12.2025

Рецензовано/Revised 20.03.2026

Прийнято до друку/Accepted 30.03.2026 ■

Information about authors

- V.M. Zhdan, Professor, rector of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4633-5477>
- H.V. Volchenko, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: h.volchenko@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0003-0151-3660>
- M.Yu. Babanina, PhD, associate professor, head of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.babanina@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-6546-9454>
- Ye.M. Kitura, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ye.kitura@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-2636-4596>
- M.V. Tkachenko, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: m.tkachenko@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-0253-8686>
- O.A. Kyrian, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.kyrian@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0003-4855-4208>
- I.V. Ivanitsky, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ih.ivanytskyi@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-0583-2303>
- V.G. Lebed, assistant of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.lebid@pdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0001-9382-2772>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.**Information about funding.** The article is a fragment of the research work "Multidisciplinary personalized approach to the management of patients with comorbid pathology and mental health disorders", No. 0124U000097.**Authors' contribution.** V.M. Zhdan — author of the idea of the article, general guidance, editing the article, final approval; H.V. Volchenko — concept and design, reviewing modern literature, working with the text; M.Yu. Babanina — editing the article, reviewing modern literature, working with the text; Ye.M. Kitura — reviewing modern literature, peer review, working with the text; M.V. Tkachenko — reviewing modern literature, translation, working with the text; O.A. Kyrian, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebed — reviewing modern literature, working with the text.

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

Endocrine aspects of pharmacotherapy for chronic heart failure

Abstract. This article addresses the endocrine dimensions of pharmacotherapy in chronic heart failure and explains why metabolic homeostasis is a prerequisite for effective treatment. The spectrum of neurohumoral and hormonal disturbances in heart failure includes insulin resistance, dysregulation of the renin-angiotensin system and the natriuretic peptide system, abnormal sympathetic activation, thyroid dysfunction, and manifestations of hypogonadism. In this setting, the tolerability and effectiveness of cardiotropic therapy depend not only on haemodynamic status but also on the effects of treatment on the glycaemic profile, fluid and electrolyte balance, renal function, and systemic inflammation. Particular attention is paid to the clinical scenario of coexisting heart failure and diabetes mellitus, in which the choice of dose, dosing regimen, and titration pace requires concurrent appraisal of hyperglycaemia risk as well as the likelihood of progressive renal dysfunction. We highlight that neurohumoral blockade can improve prognosis while also supporting metabolic stability, whereas diuretic therapy without adequate response monitoring may precipitate glycaemic variability through hypovolaemia, activation of stress pathways, and fluctuations in serum potassium. The metabolic consequences of using

angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are reviewed, as well as combined neprilysin inhibition with angiotensin receptor blockade, mineralocorticoid receptor antagonists, and the role of potassium-binding agents in maintaining comprehensive neurohumoral therapy without clinically significant hyperkalaemia. The place of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors is discussed as a drug class that confers both cardiologic vascular and endocrine benefits, while requiring clinically judicious temporary discontinuation during acute illness because of the risk of euglycaemic ketoacidosis. Emphasis is placed on the need to integrate glycaemic targets into the overall management strategy for heart failure, as virtually any intervention affecting natriuresis, serum potassium, peripheral perfusion, and renal blood flow has hormonally mediated downstream effects. In practice, this approach supports personalised treatment planning with regular monitoring of glucose, electrolytes, renal function, and thyroid status, thereby enabling the prognostic advantages of contemporary therapy to be realised and reducing the frequency of decompensation episodes.

Keywords: chronic heart failure; diabetes mellitus; glycaemic profile; diuretic therapy; neurohumoral activation; hyperkalaemia

A.M. Urbanovych, N.Ya. Sidelnyk, O.Z. Lishchuk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Impact of modern glucose-lowering therapies on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in type 2 diabetes

Abstract. Background. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most common chronic liver disease coexisting with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in 50–70 % of cases. Both conditions share a common pathogenesis due to insulin resistance and are associated with an increased risk of cardiovascular mortality. Aim of the study was to assess the impact of modern hypoglycemic drugs on the course of MASLD in patients with T2DM. **Materials and methods.** This narrative review aimed to analyse the impact of modern glucose-lowering therapy on MASLD progression in patients with T2DM. The literature search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases, covering the period 2018–2025, focusing on the pathophysiological link between MASLD and T2DM and the impact of modern glucose-lowering therapies on MASLD progression. **Results.** Lifestyle modification and weight loss remain the essential elements of treatment. The highest efficacy has been demonstrated for glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2-Is), which may promote metabolic dysfunction-associated steatohepatitis regression, improve the cardiovascular profile and reduce transaminase levels. Recent clinical data suggest potential synergistic benefits of this combination. Novel dual and triple incretin-based agonists (tirzepatide, retatrutide, pemvidutide) show promising results in reducing steatosis and improving metabolic parameters; however, further clinical trials are required to confirm their efficacy and safety. **Conclusions.** Combined therapy with GLP-1 RAs and SGLT2-Is appears to provide clinically relevant benefits for MASLD in patients with T2DM.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors; review

Introduction

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most common chronic liver disease, affecting approximately 38 % of adults, 7–14 % of children and adolescents [1], and 50–70 % of individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The prevalence of MASLD in adults is expected to rise to 55 % by 2040 [1]. MASLD is defined as the accumulation of triglycerides in more than 5 % of the liver parenchyma in the presence of at least one cardiometabolic risk factor [2]. MASLD and T2DM are pathophysiologically overlapping conditions that share key mechanisms — including insulin resistance, lipotoxicity, and chronic low-grade inflammation. Therefore, the aim of

this narrative review is to summarise current evidence on the impact of modern glucose-lowering medications on MASLD in individuals with T2DM.

This narrative literature review analysed scientific publications and clinical trials that describe the pathophysiological mechanisms underlying the relationship between MASLD and T2DM. It also examined the impact of modern glucose-lowering agents on MASLD management, including glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2-Is), pioglitazone, metformin, and novel dual or triple incretin-based agonists such as tirzepatide, retatrutide, and pemvidutide. The literature search was performed using PubMed,

Scopus, and Web of Science databases. The review included publications from 2018 to 2025 that evaluated the efficacy of current therapeutic strategies in patients with MASLD and T2DM.

Definition and classification of MASLD

MASLD has replaced the outdated term “non-alcoholic fatty liver disease” (NAFLD) and is now part of the new consensus definition of steatotic liver disease (SLD) [2]. The term MASLD encompasses several conditions, including:

- metabolic dysfunction-associated steatosis: isolated hepatic steatosis;
- MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis): steatohepatitis associated with metabolic dysfunction, characterised by histological signs of hepatocellular ballooning and lobular inflammation, which can progress to fibrosis and cirrhosis [2].

In addition to MASLD, steatotic liver disease (SLD) also includes [2]:

- MetALD: MASLD with moderate (increased) alcohol consumption (20–50 g/day for women, 30–60 g/day for men);
- ALD: alcohol-related liver disease;
- steatotic liver disease of specific etiology: steatosis caused by drugs, viral infections or monogenic diseases;
- cryptogenic SLD: steatosis of unknown origin.

Pathophysiological relationship between MASLD and type 2 diabetes mellitus

MASLD is closely linked to type 2 diabetes mellitus (T2DM), as both diseases are characterised by ectopic fat accumulation in the liver. The main pathophysiological mechanism underlying this association is insulin resistance (IR), which is a key factor in the development of both MASLD and T2DM. Patients with coexisting MASLD and T2DM have an increased risk of cardiovascular disease (CVD), including myocardial infarction and stroke, compared to those without hepatic involvement. As shown in Fig. 1, insulin resistance integrates the metabolic disturbances that drive both MASLD and T2DM, ultimately contributing to their shared cardiovascular burden. A systematic review that included 11 studies with a total of 8346 patients demonstrated that the presence of MASLD in patients with T2DM is associated with a twofold increase in CVD risk compared to those without MASLD [3]. The combination of MASLD, T2DM and CVD causes a serious clinical challenge, as these patients have significantly worse prognoses.

Changes in nomenclature

The term “nonalcoholic fatty liver disease” (NAFLD) was traditionally used to describe a diagnosis based on the principle of exclusion, i.e., it was established in the absence of significant alcohol consumption and other chronic liver diseases. The transition from NAFLD to MAFLD and, more recently, to MASLD, along with the corresponding diagnostic criteria, is summarised in Fig. 2 [4–6].

Lifestyle modification

Lifestyle modification remains the most effective approach to the treatment of MASLD and type 2 diabetes mellitus (T2DM). According to the recommendations of

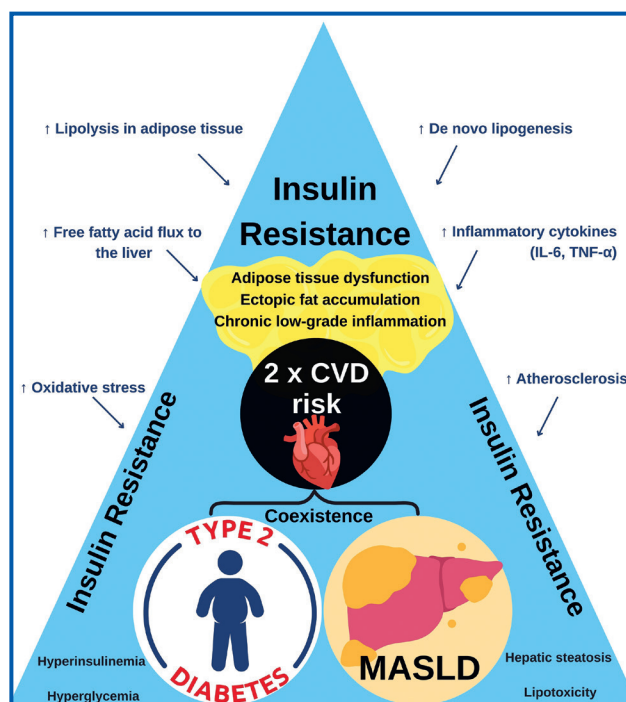


Figure 1. Pathophysiological mechanisms linking MASLD and T2DM. Insulin resistance promotes adipose tissue dysfunction, ectopic fat accumulation and chronic low-grade inflammation, contributing to hepatic steatosis and increased cardiovascular risk

Notes: IL-6 — interleukin-6; TNF- α — tumour necrosis factor- α .

the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), even a slight weight loss can have a positive impact, particularly in patients with milder forms of the disease. Losing 3–5 % of body weight helps to decrease steatosis, while weight loss of more than 10 % is necessary to reduce the severity of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and reduce the degree of fibrosis [7].

Metformin

Metformin is a first-line treatment for T2DM. The TONIC study, which included 173 patients with biopsy-proven NAFLD and persistently elevated alanine aminotransferase (ALT) levels, found no reduction in ALT or improvement in liver histology with metformin compared with placebo [8]. Recent meta-analyses have shown that metformin can partially improve liver function, reduce insulin resistance (IR) and lower body mass index (BMI). However, it does not significantly impact histological changes in the liver in patients with NAFLD [9]. Therefore, current AASLD guidelines do not recommend the use of metformin as a specific treatment for MASH or MASLD in adult patients, although they recognize its importance for patients with concomitant T2DM and metabolic syndrome [7].

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, including liraglutide, semaglutide and dulaglutide, mimic the action of the incretin hormone GLP-1. The main mechanisms of action of these drugs are stimulation of insulin secretion,

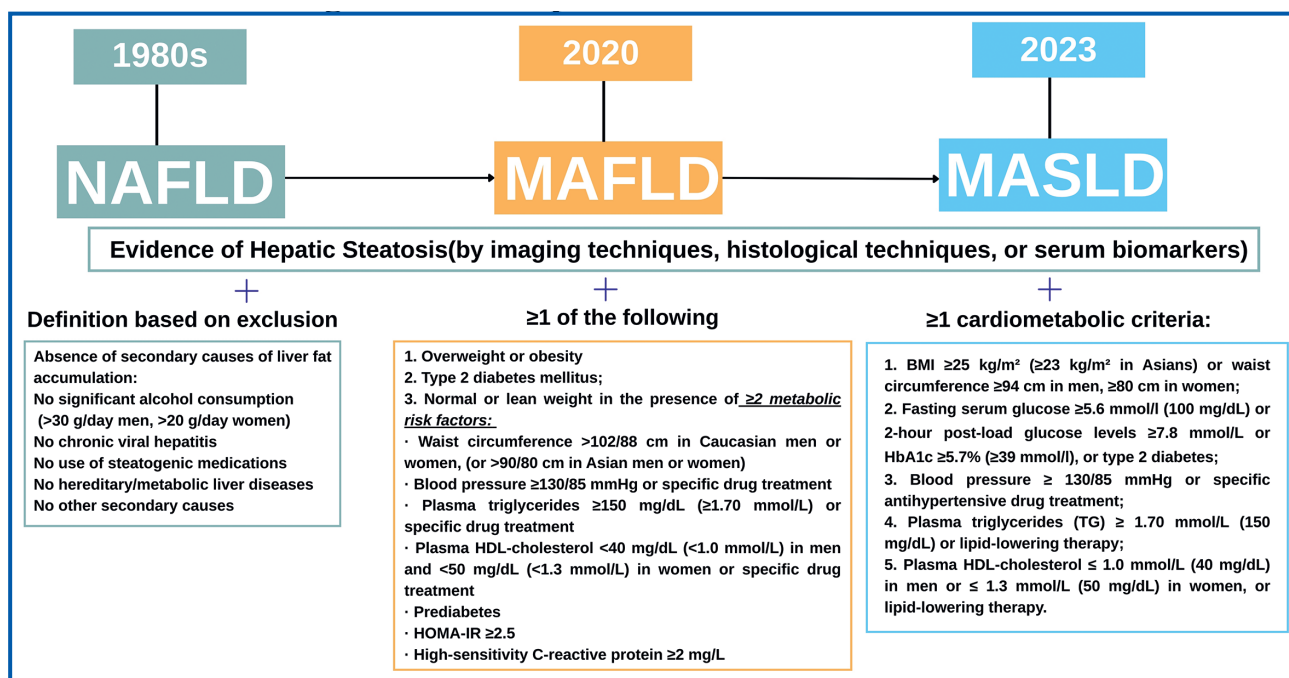


Figure 2. Transition of diagnostic concepts from NAFLD to MAFLD and MASLD. The figure summarises the evolution from NAFLD (an exclusion-based diagnosis) to MAFLD and subsequently MASLD, which are defined using positive diagnostic criteria based on evidence of hepatic steatosis and cardiometabolic risk factors

Notes: HDL — high-density lipoprotein; HOMA-IR — homeostasis model assessment of insulin resistance; BMI — body mass index; HbA1c — glycated haemoglobin.

inhibition of glucagon release, slowing gastric emptying and increasing feelings of satiety. GLP-1 RAs have demonstrated the ability to reduce MASH activity, which was confirmed histologically (reduced inflammation and hepatocyte ballooning) [10]. Liraglutide is a long-acting GLP-1 RA and is used to treat type 2 diabetes in doses up to 1.8 mg/day. The drug has also been approved for the treatment of obesity at a dose of 3 mg/day and has been studied in the largest number of NAFLD trials among GLP-1 RAs [11]. In a meta-analysis of six randomised controlled trials (RCTs) of the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) programme, it was found that 26 weeks of treatment with liraglutide (1.8 mg/day) led to improvements in ALT levels and liver steatosis in 4,442 patients with T2DM [11]. However, these effects were mainly due to weight loss and improved glycaemic control, as statistical significance was lost after adjustment for these factors [11]. At the same time, in an RCT where NAFLD was defined as liver fat content greater than 5% by MRI, liraglutide (3 mg/day) reduced steatosis and hepatocellular ballooning after 26 weeks, but these effects were not sustained after therapy discontinuation [12]. Instead, lifestyle modification provided more sustained results, which emphasises the importance of maintaining physical activity for the long-term control of liver steatosis. The studies evaluating the effects of dulaglutide on liver function and metabolic parameters in patients with T2DM included 1499 participants in AWARD-1, AWARD-5, AWARD-8 and AWARD-9 (dulaglutide 1.5 mg). In the subgroup of patients with NAFLD/NASH (ALT ≥ upper limit of normal), dulaglutide led to a greater reduction in ALT levels compared to placebo (−8.8 vs −6.7 U/L) [13]. In addition, a Japanese retrospective study showed that dulaglutide (0.75 mg once weekly) significantly

improved liver enzymes and liver stiffness, as assessed by transient elastography, after 12 weeks of therapy in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven MASH [13]. GLP-1 receptor agonists have been shown to improve endothelial function, as evidenced by enhanced vasodilation and reduced intima-media thickness, both of which contribute to atherosclerosis control and increased plaque stability [14]. In the SUSTAIN trial, semaglutide significantly reduced the incidence of cardiovascular events in patients with T2DM. However, the mechanisms by which GLP-1 receptor agonists exert cardioprotective effects are not yet fully understood. These cardioprotective effects may be important for patients with MASLD, who have higher cardiovascular morbidity and mortality. In an additional analysis of a 104-week study of cardiovascular events in patients with T2DM (semaglutide 0.5 or 1.0 mg/week) and a 52-week weight loss study (semaglutide 0.05–0.4 mg/day), it was found that semaglutide significantly reduced ALT levels in patients with T2DM [15]. In a study that examined the effect of semaglutide on patients with MASH [15], treatment resulted in a significantly higher proportion of patients with MASH regression compared to placebo. However, the study did not find a significant difference between the groups in terms of fibrosis stage improvement [16]. The 2022 American Association of Clinical Endocrinology (AACE) Clinical Practice Guidelines recommend GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) for people with type 2 diabetes and biopsy-proven MASH or those at high risk of MASH to reduce cardiovascular risk [17]. Also, the 2023 AASLD guidelines recommend the use of semaglutide in patients with MASH and T2DM or obesity, due to its positive effects on the cardiovascular system and improvement of comorbidities [7].

Prospects for new incretin and hormone agonists

Recent achievements in molecular engineering have made it possible to create single molecules capable of activating several incretin and hormone receptors simultaneously. This approach opens new opportunities in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity and MASLD. Tirzepatide is a dual agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors. Studies have shown that tirzepatide is more effective than GLP-1 agonists in controlling glycaemia and reducing body weight [18]. In addition, the drug has also demonstrated a positive effect on liver function. In the SURPASS-3 trial, which included only patients with T2DM, tirzepatide led to a significant reduction in liver fat content (47 % relative fat reduction) and also reduced visceral fat and subcutaneous abdominal fat compared to insulin degludec [19]. In the SYNERGY-NASH study of 190 patients with NASH and stage 2–3 fibrosis, tirzepatide therapy for 52 weeks showed a dose-dependent improvement in histological parameters compared to placebo [20]. Regression of MASH without worsening of fibrosis was observed in 44–62 % of patients in the tirzepatide treatment groups, while in the placebo group this figure was 10 %. Improvement of fibrosis by ≥ 1 stage without worsening of MASH was observed in 51–55 % of patients vs 30 % in the placebo group [20]. Retatrutide is a triple agonist that simultaneously activates GIP, GLP-1 and glucagon receptors, administered once weekly, and has shown promising results in the treatment of obesity. A study involving patients with NAFLD/MASLD found that all doses of retatrutide significantly reduced liver fat compared to placebo [21]. In the 8- and 12-mg retatrutide groups, more than 85 % of patients achieved regression of steatosis (LFC < 5 %) after 48 weeks [21]. In a study involving patients with MASLD and liver fat content ≥ 10 %, the drug was administered at doses of 1, 4, 8 and 12 mg for 48 weeks. After 24 weeks, a significant reduction in liver fat levels was observed in the retatrutide groups, which was dose-dependent: 1 mg — 42.9 %, 4 mg — 57.0 %, 8 mg — 81.4 %, 12 mg — 82.4 % [21]. Pemvidutide is a dual GLP-1 and glucagon receptor agonist. The results of a study evaluating the effect of pemvidutide on liver fat levels in patients with MASLD showed a significant dose-dependent reduction in liver fat content: in the pemvidutide groups, this parameter decreased by 46.6 % (1.2 mg), 68.5 % (1.8 mg) and 57.1 % (2.4 mg) [22]. In addition, 94.4 % of patients achieved a ≥ 30 % reduction in LFC, 72.2 % achieved a ≥ 50 % reduction, and 55.6% of patients in the 1.8 mg group achieved complete LFC normalisation (≤ 5 %) [22]. In addition to its effects on liver fat, pemvidutide also contributed to a 4.3 % reduction in body weight, a 13.8 IU/L reduction in alanine aminotransferase (ALT), and a 75.9 ms decrease in corrected T1 (cT1), an MRI-derived marker of hepatic inflammation.

SGLT2 inhibitors in the treatment of MASLD

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors act by inhibiting glucose reabsorption in the proximal renal tubule, thereby reducing blood glucose levels and improving the metabolic profile. SGLT2-Is have demonstrated a multifactorial effect on the pathophysiological mechanisms of MASLD. One of

the key effects is an increase in insulin sensitivity, which leads to reduced hepatic glucose production and lower circulating free fatty acids. This is particularly important, as excess free fatty acids contribute to fat accumulation in the liver and inflammation. A meta-analysis and systematic review by Amjad et al. confirmed that SGLT2-Is, including ipragliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, and luseogliflozin, significantly reduced ALT and AST levels in patients with MASLD [23]. The EFFECT-II study (The Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients) found that the combination of dapagliflozin (10 mg/day) and omega-3 carboxylic acids reduced liver fat content, as assessed by MRI-PDFF (magnetic resonance proton density fat fraction). The study also found that dapagliflozin monotherapy reduced all studied markers of hepatocellular injury in patients with T2DM and NAFLD [24]. In another study, treatment with dapagliflozin (5 mg/day) for 24 weeks improved liver enzymes, steatosis, and fibrosis, as assessed by transient elastography (FibroScan) in 57 patients with T2DM and NAFLD [25]. In a randomized controlled trial, canagliflozin therapy (300 mg/day) for 24 weeks reduced liver enzymes and intrahepatic triglycerides, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) in 37 patients with T2DM and NAFLD [26]. In the Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME), empagliflozin was shown to reduce liver enzymes in patients with T2DM [27]. In the E-LIFT (Effect of Empagliflozin on Liver Fat Content in Patients with Type 2 Diabetes) study, involving 50 patients with T2D and NAFLD, it was found that empagliflozin (10 mg/day) for 20 weeks significantly reduced liver enzymes and liver fat content, as assessed by MRI-PDFF [28].

The combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors

A new approach to pharmacotherapy in type 2 diabetes mellitus (T2DM) involves the use of a combination of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in patients with T2DM, MASLD and significant cardiovascular risk. Both classes of drugs play an important role in the treatment of patients with T2DM and NASH, as GLP-1 RAs have a greater impact on glycaemic control and weight loss, while SGLT2 inhibitors provide glucose control and reduce cardiovascular morbidity [29]. Due to their synergistic mechanisms of action, the combination of these drugs provides a comprehensive treatment that includes control of hyperglycaemia, body weight, fatty liver and cardiovascular risk.

DURATION-8

The DURATION-8 study was one of the first to examine the effectiveness of the combination of GLP-1 RA (exenatide) and SGLT2 inhibitor (dapagliflozin) in patients with insufficient glycaemic control on metformin therapy. Participants were randomised into three groups: exenatide monotherapy, dapagliflozin monotherapy, and combined use of both drugs. The study was completed at week 104. The decrease in HbA1c from baseline was significantly greater in the exenatide + dapagliflozin group (–1.70 %) compared with exenatide (–1.29 %) and dapagli-

flozin (−1.06 %) [30]. Clinically significant improvements in FPG, 2-h PPG, body weight and SBP were also observed in the combination therapy group. In addition, it was the combination of drugs that demonstrated the greatest weight loss (−3.55 kg), which was more than twice as significant as the effects of each drug alone (−1.54 % for exenatide and −2.22 % for dapagliflozin) [30].

AWARD-10

The AWARD-10 study investigated the efficacy of adding dulaglutide 1.5, 0.75 mg, or placebo to patients with insufficiently controlled T2DM who were taking SGLT2 inhibitors. The results showed a better reduction in HbA1c in the combination therapy group (dulaglutide 1.5 mg by 1.34 %, dulaglutide 0.75 mg by 1.21 % vs. 0.54 % with placebo) [31]. Moreover, patients in the combination group lost more body weight (2.5 kg on average) than when SGLT2-Is were used alone [31]. Body weight loss is a key factor in decreasing fatty liver infiltration, which further emphasises the benefits of combination therapy for patients with T2DM and MASLD.

SUSTAIN-9

The SUSTAIN-9 study evaluated the addition of semaglutide in patients who did not achieve appropriate glycaemic control after ≥ 90 days of SGLT2 therapy [32]. The results showed that the addition of semaglutide led to a significant improvement in glycaemic control, with a decrease in HbA1c: −1.5 % in the semaglutide group, and a decrease in body weight: −4.7 kg in the semaglutide group [32]. Although the study was not specifically designed to evaluate MASLD, the results indicate a potential positive effect on fatty liver infiltration, as both HbA1c reduction and weight loss play a key role in the pathogenesis of this disease. The latest clinical guidelines for the management of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) emphasize personalised treatment approaches, especially for patients with cardiovascular and hepatic comorbidities [33]. According to the ADA 2025 Standards of Care, the management of MASLD in individuals with T2DM should be individualized, targeting lifestyle modification, weight reduction (if indicated), optimal glycaemic control, and cardiovascular risk reduction. GLP-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 receptor agonists, and SGLT2 inhibitors are highlighted as preferred agents providing both hepatic and cardiometabolic benefits [34].

Pioglitazone in the treatment of MASLD

Pioglitazone, a thiazolidinedione (TZD) derivative, is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ) agonist used to treat T2DM and MASLD. The drug improves insulin sensitivity, regulates glucose and lipid metabolism, levels of free fatty acids in blood plasma and helps to control atherogenic dyslipidaemia. In addition, pioglitazone increases adiponectin levels, which, together with a reduction in visceral fat and improved insulin sensitivity, contributes to the regression of steatohepatitis [35]. Pioglitazone can cause a dose-dependent weight gain; in some patients, weight

gain may be due to fluid retention, which manifests as lower extremity edema, so a thorough examination is necessary before prescribing pioglitazone. Pioglitazone was the first hypoglycaemic drug shown in RCTs to induce regression of MASH. A meta-analysis evaluating the efficacy of pioglitazone treatment in patients with prediabetes or T2DM and NAFLD confirmed a reduction in steatosis, inflammation and hepatocellular ballooning [36]. However, the improvement in fibrosis stage compared to placebo was not statistically significant. Recent studies involving patients with MASLD and T2DM have evaluated the efficacy of pioglitazone and SGLT2 inhibitors [37]. The data obtained indicate that in patients with MASLD and T2DM, SGLT2 inhibitors are generally more effective than pioglitazone in improving liver fibrosis, lipid profile, and fatty liver infiltration [37]. A 5-year post-therapeutic follow-up study was conducted among patients with MASLD and T2DM, who had been previously randomized to receive either ipragliflozin or pioglitazone [38]. Both medications significantly improved serum aminotransferases, HbA1c, and fasting glucose levels over 5 years. Ipragliflozin provided a sustained reduction in body weight and visceral adipose tissue over 5 years, significantly reduced fibrosis markers (serum ferritin and FIB-4 index), was well tolerated and had a higher 5-year continuation rate compared to pioglitazone [38].

DPP-4 inhibitors

DPP-4 inhibitors block the enzyme that breaks down incretin hormones, which leads to increased insulin secretion, decreased glucagon release, and lower blood glucose levels. In addition, DPP-4 inhibitors have been shown to improve lipid profile, reduce inflammation, and promote weight loss [39]. They also reduce the level of active glucagon-like peptide-1 (GLP-1), which is known to be associated with the development of NAFLD. The most commonly used DPP-4 inhibitors include sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saxagliptin, and alogliptin. Although DPP-4 inhibitors have the potential to treat NAFLD, there is currently insufficient evidence of their efficacy in clinical practice. The most studied drug is sitagliptin, but its results remain controversial. Vildagliptin has shown promising results, but research in this area is limited. Other DPP-4 inhibitors also have potential, but their effect on NAFLD has not been sufficiently confirmed in well-powered clinical trials.

Conclusions

The combination of GLP-1 RAs and SGLT2-Is appears to be a promising therapeutic approach for patients with MASLD and T2DM. The DURATION-8, AWARD-10 and SUSTAIN-9 clinical trials have demonstrated additive benefits in glycaemic control and body weight reduction, which may contribute to improvements in liver-related parameters and an improved cardiometabolic profile. Novel dual and triple agonists, such as tirzepatide, retatrutide and pemvidutide, have shown promising results in reducing hepatic fat content, opening new therapeutic prospects for the treatment of MASLD in patients with T2DM. Further large-scale and long-term studies are needed to evaluate the effects of these drugs on liver fibrosis regression, cardiovascular events, and overall survival.

References

1. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2024;31(Suppl):S32-S50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
2. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
3. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(6):631-636. doi: 10.1097/MEG.0000000000001075.
4. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
6. Kaewdech A, Sripongpun P. Navigating the nomenclature of liver steatosis: transitioning from NAFLD to MAFLD and MASLD — understanding affinities and differences. *Siriraj Med J*. 2024;76(4):234-243. doi: 10.33192/smj.v76i4.267556.
7. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
8. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-1668. doi: 10.1001/jama.2011.520.
9. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1(1):57-64. doi: 10.3892/br.2012.18.
10. Brouwers B, Rao G, Tang Y, et al. Incretin-based investigational therapies for the treatment of MASLD/MASH. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;211:111675. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111675.
11. Kim KS, Lee BW. Beneficial effect of anti-diabetic drugs for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(4):430-443. doi: 10.3350/cmh.2020.0137.
12. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(5):941-949. doi: 10.1111/liv.14065.
13. Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018;35(10):1434-1439. doi: 10.1111/dme.13697.
14. Yazici D, Yapici Eser H, Kiyici S, et al. Clinical impact of glucagon-like peptide-1 receptor analogs on the complications of obesity. *Obes Facts*. 2023;16(2):149-163. doi: 10.1159/000526808.
15. Newsome P, Francque S, Harrison S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):193-203. doi: 10.1111/apt.15316.
16. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
17. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
18. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):169. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7.
19. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
20. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):299-310. doi: 10.1056/NEJMoa2401943.
21. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2037-2048. doi: 10.1038/s41591-024-03018-2.
22. Harrison SA, Browne SK, Suschak JJ, et al. Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2025;82(1):7-17. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.006.
23. Amjad W, Malik A, Qureshi W, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors improve liver enzymes in patients with co-existing non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Prz Gastroenterol*. 2022;17(4):288-300. doi: 10.5114/pg.2021.112365.
24. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and N-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923-1934. doi: 10.1007/s00125-018-4675-2.
25. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):285-292. doi: 10.1111/dom.13520.
26. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):812-821. doi: 10.1111/dom.13584.
27. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*. 2018;61(10):2155-2163. doi: 10.1007/s00125-018-4702-3.
28. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801-1808. doi: 10.2337/dc18-0165.

29. Michalopoulou E, Thymis J, Lampsas S, et al. The triad of risk: linking MASLD, cardiovascular disease and type 2 diabetes; from pathophysiology to treatment. *J Clin Med.* 2025;14(2):428. doi: 10.3390/jcm14020428.
30. Jabbour SA, Frias JP, Ahmed A, et al. Efficacy and safety over 2 years of exenatide plus dapagliflozin in the DURATION-8 study: a multicenter, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2528–2536. doi: 10.2337/dc19-1350.
31. Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):370–381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8.
32. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X.
33. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
34. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Comprehensive medical evaluation and assessment of co-morbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S59–S85. doi: 10.2337/dc25-S004.
35. Gastaldelli A, Sabatini S, Carli F, et al. PPAR- γ -induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. *Liver Int.* 2021;41(11):2659–2670. doi: 10.1111/liv.15005.
36. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:615409. doi: 10.3389/fendo.2021.615409.
37. Liu L, Deng Y, Yang L, Wang M, Lai Y. Comparison of efficacy and safety of pioglitazone and SGLT2 inhibitors in treating Asian patients with MASLD associated with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2025;39(4):108998. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2025.108998.
38. Ito D, Shimizu S, Haisa A, et al. Long-term effects of ipragliflozin and pioglitazone on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes: 5-year observational follow-up of a randomized, 24-week, active-controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2024;15(9):1220–1230. doi: 10.1111/jdi.14246.
39. Bae JC. DPP-4 inhibitor in type 2 diabetes mellitus patient with non-alcoholic fatty liver disease: achieving two goals at once? *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(6):858–860. doi: 10.3803/EnM.2022.605.

Received 23.12.2025

Revised 21.02.2026

Accepted 03.03.2026 ■

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; phone: +380 (322) 76-46-73; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>
 Nadiia Sidelyk, Student, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nadiiasidelyk7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4929-7641>
 Orysia Lishchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: orusja55@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6858-4696>

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 — review concept and supervision, manuscript writing, literature review; N.Ya. Sidelyk — manuscript preparation, and formatting according to the journal requirements; O.Z. Lishchuk — literature analysis and systematisation, manuscript editing, text revision.

Урбанович А.М., Сідельник Н.Я., Ліщук О.З.

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

Вплив сучасних цукрознижувальних препаратів на перебіг метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, що поєднується з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) у 50–70 % випадків. Обидва стани мають спільні патогенетичні механізми, насамперед інсулінорезистентність, і супроводжуються підвищеним ризиком серцево-судинної смертності. **Мета:** оцінити вплив сучасних цукрознижувальних препаратів на перебіг МАСХП у пацієнтів із ЦД2. **Матеріали та методи.** Проведено нарративний огляд літератури з метою узагальнення даних про взаємозв'язок МАСХП і ЦД2 та впливу сучасної цукрознижувальної терапії на перебіг МАСХП. Пошук публікацій здійснювали в базах даних PubMed, Scopus та Web of Science за період 2018–2025 рр. із відбором наукових статей і клінічних досліджень. **Результати.** Модифікація способу життя й зниження маси тіла залишаються основними складовими лікування. Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу демонструють найбільш

виражений вплив на перебіг МАСХП, що проявляється поліпшенням кардіометаболічного профілю, зниженням рівнів трансаміназ і регресією метаболічно асоційованої стеатогепатиту. Комбіноване застосування цих класів препаратів може мати синергічний ефект, що підтверджується даними сучасних клінічних досліджень. Нові подвійні та потрійні інкретинові агоністи (тирзепатид, ретатрутид, пемвідутид) демонструють перспективні результати щодо зменшення стеатозу печінки й поліпшення метаболічних показників, однак потребують подальшого підтвердження ефективності й безпеки. **Висновки.** Комбінація агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу може мати клінічно значущі переваги в пацієнтів із МАСХП і ЦД2.

Ключові слова: метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; цукровий діабет 2-го типу; агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; огляд

UDC 616.36-003.8:613.25]-092-008.6-008.9-053.2:577.213/.216:57.088.7(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.3.2026.1718>A.Ye. Abaturov, A.O. Nikulina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Epigenetic influence of long non-coding RNAs on the development of metabolic-associated steatohepatitis

Abstract. Background. Long non-coding RNAs (lncR) are characterized by a high degree of tissue-specific gene expression, allowing certain combinations to be considered as diagnostic markers of metabolic-associated steatohepatitis (MASH). The purpose of this literature review is to present current data on the role of long non-coding RNAs in the epigenetic influence on the development of metabolic-associated steatohepatitis, based on analysis of contemporary scientific literature. **Materials and methods.** An analysis of 76 literature sources from the past five years was conducted using the databases MEDLINE, Embase, PreMedline In-Process & Other Non-Indexed Citations, The Cochrane Systematic Reviews Database, DARE, NHS EED and HTA databases, Web of Knowledge Science Citation Index, Web of Knowledge ISI Proceedings, CRD databases, and BIOSIS. Sources were selected using the keywords: long non-coding steatogenic RNAs, epigenetic regulation, metabolically associated fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, obesity. PROSPERO registration: CRD420250652980. **Literature analysis.** Temporal analysis showed that periodic fluctuations in the expression of most lncR lead to both inflammation development and production of pro-inflammatory cytokines. Inhibition of the transcription factor NF- κ B suppresses the expression activity of most pro-inflammatory lncR. Long non-coding RNAs participate in the development of MASH primarily by activating pro-inflammatory signaling pathways, transcription factors (NF- κ B, AP-1), and inflammasomes. By regulating the expression levels of cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF) and chemokines (CCL2, CXCL1, CXCL5), lncR determine the recruitment of pro-inflammatory immune cells, local vascular response, and, consequently, the degree of inflammatory reaction in liver tissue in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Conclusions.** Pro-inflammatory and anti-inflammatory lncR are epigenetic regulators of liver inflammation that determine the development of MASH and may be considered potential targets for anti-inflammatory pharmacotherapy in patients with MASH.

Keywords: children; obesity; metabolic-associated steatohepatitis; long non-coding RNAs; literature review

Introduction

The development of liver steatosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) at a certain stage of pathogenesis leads to the initiation of an inflammatory process, which determines the manifestation of steatohepatitis. Metabolic-associated steatohepatitis (MASH) is a progressive form of MASLD characterized by lobular liver inflammation. From a diagnostic perspective, lobular liver inflammation in MASLD patients is the main pathomorphological feature marking the transition from simple steatosis to steatohepatitis [1–5]. Metabolic-associated steatohepatitis carries a high risk

of various metabolic disturbances, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and adverse disease outcomes [6–9].

Currently, it has been demonstrated that various long non-coding RNAs (lncR) are involved in regulating the proliferation, differentiation, and activation of immune cells, including monocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils, T-cells, and B-cells [10]. Long non-coding RNA are important regulators of the inflammatory response, exerting their effects by modulating the transcription levels of pro- and anti-inflammatory genes, including during the development of steatohepatitis [11–14]. The lncR transcriptome

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олексіївна, доктор медичних наук, доцент, кафедра педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; тел.: +380 (99) 978-16-59

For correspondence: Anna Nikulina, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59

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

profile in liver structural cells, resident liver immune cells, and recruited immune cells determines the likelihood of steatohepatitis development in MASLD [15–17].

Aim. To present current data on the role of long non-coding RNAs in the epigenetic influence on the development of metabolic-associated steatohepatitis based on analysis of contemporary scientific literature.

Materials and methods

An analysis of 76 literature sources from the past five years was conducted using the databases MEDLINE; Embase; PreMedline In-Process & Other Non-Indexed Citations; The Cochrane Systematic Reviews Database, DARE, NHS EED and HTA databases; Web of Knowledge Science Citation Index; Web of Knowledge ISI Proceedings; CRD databases; BIOSIS. Sources were selected using the following keywords: long non-coding RNAs, epigenetic regulation, metabolically associated fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, obesity.

Registration in PROSPERO (National Institute for Health and Care Research — NIHR) ID652980, CRD420250652980.

Literature analysis: role of lncRNAs in liver inflammation development in MASLD

Numerous and diverse lncRNAs are involved in the development of liver tissue inflammation in MASLD patients, influencing pro- and anti-inflammatory molecular signaling pathways (Table 1).

Next-generation deep sequencing results in minipigs indicate that induction of steatohepatitis is accompanied by differential expression of 89 lncRNAs, whose primary molecular targets are the genes *Ppar*, *Fads2*, *Dgat2*, *Acaa2*, *Cyp2e1*, *Adh4*, and *Fos* [20].

Pro-inflammatory lncRNAs

Gm9795. The long non-coding RNA Gm9795 is transcribed from a pseudogene sequence of the lipid transfer domain associated with StAR, located on chromosome 10. Gm9795 expression is closely linked to MASH severity. The Gm9795 transcript promotes the expression of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins IL-1 β , and IL-6 through activation of NF- κ B- and JNK-associated signaling pathways. It has been shown that Gm9795 activates the expression of endoplasmic reticulum-to-nucleus signaling protein 1 (ERN1), a key molecule in ER stress that activates both c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) and the transcription factor NF- κ B, inducing inflammation (Fig. 1) [21].

HOTAIR. It has been demonstrated that in HepG2 cells treated with free fatty acids (FFA), the HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) is highly expressed. Knockout of the HOTAIR gene leads to a decrease in the activity of inflammation induced by FFA. It is believed that the lncRNA HOTAIR promotes the development of the inflammatory process in the liver by recruiting the serine and arginine rich splicing factor 1 (SRSF1), which contributes to the stabili-

Table 1. Long non-coding RNAs associated with MASH development [18, 19]

lncRNA	Molecular target	Signaling cascade and effect
Increased expression		
Gm9795	ERN1	NF- κ B and ERK1 signaling pathway, induction of inflammation
HOTAIR	SRSF1	NF- κ B signaling pathway
HULC	MAPK	JNK signaling pathway, induction of inflammation
LeXis	–	Induction of inflammation
lnc18q22.2	BCL family proteins	Hepatocyte apoptosis
linc00907	miR-942-5p	TAOK1, induction of inflammation
lncTNF	–	NF- κ B signaling pathway, induction of inflammation
MALAT1	SAA3	mTOR/S6K1 signaling pathway, induction of inflammation
NEAT1	miR-129-5p, miR-506	NF- κ B signaling pathway, regulation of inflammation
Platr4	NLRP3	Reduced IL-1 β and IL-18 activation via NLRP3 inflammasome inhibition
RUNX1	TLR4, TLR5, NF- κ B1, NF- κ B2, TNF, ADIPOQ, IL-6	NF- κ B signaling pathway, regulation of inflammation
NONMMUT010685	XBP1, ACLY	JNK signaling pathway, induction of steatosis and inflammation
NONMMUT050689	RIPK1, ACLY	Induction of steatosis, inflammation, and necroptosis
Decreased expression		
FLRL2	ARNTL	NF- κ B signaling pathway
RUNX1	TLR4, TLR5, NF- κ B1, NF- κ B2, TNF, ADIPOQ, IL-6	NF- κ B signaling pathway, regulation of inflammation
SRD5A3-AS1	miR-1205	YAP1 signaling pathway

zation of the carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) mRNA [21]. The ChREBP protein is the main helix-loop-helix leucine zipper transcription factor, which primarily mediates glucose homeostasis in the body. ChREBP has also been shown to mediate the inflammatory response by promoting the production of several proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6) [22]. A. Chini et al. [24] provided compelling evidence that the lncR HOTAIR plays a critical role in the activation of macrophages and their production of proinflammatory cytokines during the innate immune response.

HULC. It has been shown that the development of MASH in patients with MASLD is accompanied by increased expression of long non-coding RNA, the expression level of which increases in hepatocellular carcinoma (homo sapiens (human) hepatocellular carcinoma up-regulated long non-coding RNA — HULC; 434 nt URS00026A1D8A_9606), the gene of which is located in the p24.3 region of chromosome 6. It is believed that the expression of lncR HULC induces the MAPK (mitogen-activated protein kinases)-associated signaling pathway (Fig. 2).

Inhibition of both HULC and p38/JNK kinases improves histological liver status in experimental MASH, including reduced steatosis, inflammation, and fibrosis [25].

HULC also induces CpG island methylation in the miR-9 promoter via increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) expression. Since miR-9 inhibits *PPARA*, reduced miR-9 leads to *PPAR α* activation and lipid accumulation in hepatocytes [26].

LeXis. A long noncoding RNA sequence, the expression of which in the liver is induced by the liver X receptor (liver-expressed liver X receptor (LXR) induced sequence — LeXis) is associated with cholesterol metabolism and the development of hepatic steatosis in mice. The long noncoding RNA LeXis represses the expression of genes involved in cholesterol biosynthesis by interacting with the ribonucleoprotein RALY, which is a member of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) family, a large family of RNA-binding proteins. The ribonucleoprotein RALY binds to specific coding and noncoding RNAs, including mammalian translational mRNAs. It has been shown that the lncR LeXis disrupts the binding of the ribonucleoprotein RALY to the translated mRNAs of cholesterologenic genes in mouse hepatocytes, which inhibits translation activity [26, 27]. It is necessary to emphasize the special influence of LeXis on the development of inflammatory reactions in liver tissue in patients with MASLD. Thus, in patients with MASH, the concentration level of LeXis transcripts in the blood serum is significantly higher than in patients with hepatic steatosis [28].

linc00907. Long intergenic non-protein coding RNA linc00907 (homo sapiens (human) long intergenic non-protein coding RNA 907; 1,865 nt URS000075B00D_9606) functions as a competing endogenous RNA (ceRNA), which sequesters miR-945 and leads to the amplification of its target gene TAO kinase 1 (TAOK1). It has been demonstrated that linc00907 expression is significantly increased in patients with MASH. Overexpression of linc00907 is accompanied by increased intracellular lipid accumulation and the development of liver inflammation [29]. The serine/threonine protein kinase TAOK1 increases lipopolysaccha-

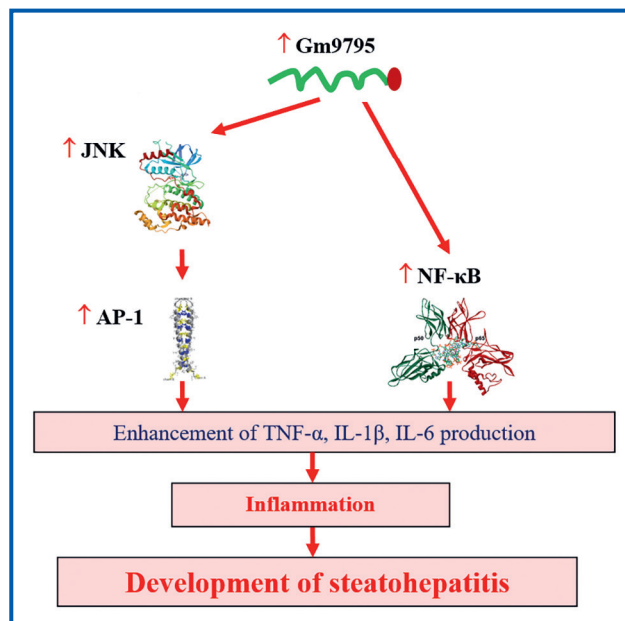


Figure 1. Role of Gm9795 in MASH development
 Note: molecular models adapted from the Protein Data Bank.

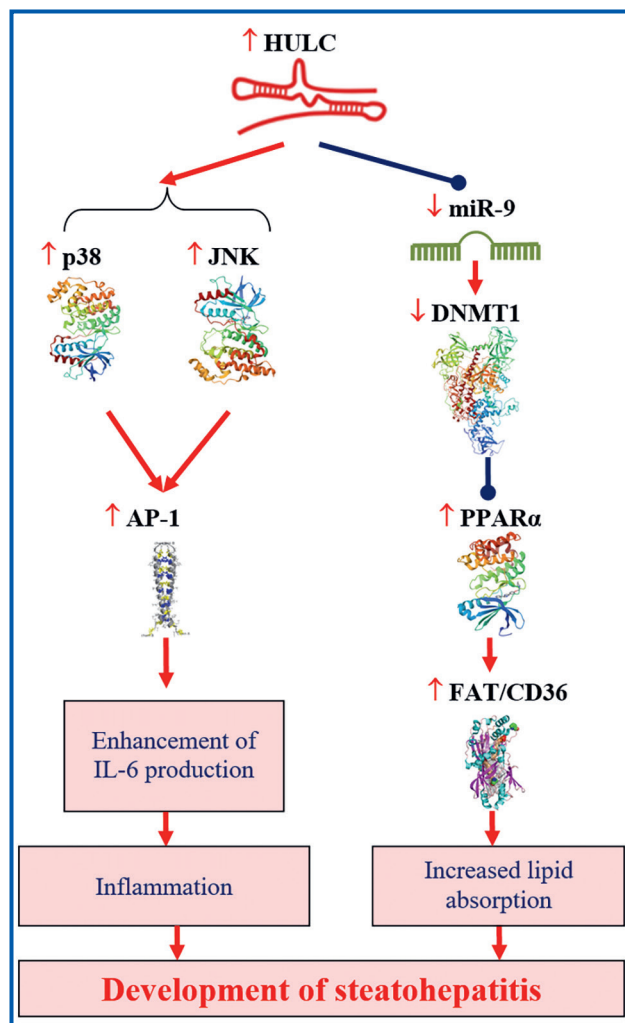


Figure 2. Role of HULC in MASH development
 Notes: red arrows — activation; blue — inhibition. Molecular models adapted from the Protein Data Bank.

ride-induced macrophage production of proinflammatory cytokines, such as IL-6, IL-12p40, and TNF- α , by activating the mitogen-activated protein kinase MAPK1 [30]. At the same time, TAOK1, by preventing the interaction of the IL-17 receptor with the adaptor protein 1 (ACT 1 adaptor protein — ACT1/TRAF3IP2), suppresses the development of IL-17-associated inflammation (Fig. 3) [31].

lncTNF. It has been demonstrated that the expression of the lncTNF gene (lncR gene tumor necrosis factor- α ; RP11-91K9.1) is significantly increased in HepG2 cells (a human hepatocellular carcinoma cell line) after stimulation with pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β . Thus, when the TNF- α gene is stimulated in HepG2 cells (a human hepatocellular carcinoma cell line), the level of expression of the intergenic lncR lncTNF increases by about 20 times. In liver biopsies of patients with MASLD, the level of lncTNF expression positively correlates with the degree of lobular liver inflammation. The long non-coding RNA lncTNF activates the transcription factor NF- κ B. Once activated, the transcription factor NF- κ B induces the expression of a wide range of genes involved in the regulation of proliferation, differentiation, survival, as well as genes encoding pro-inflammatory cytokines, chemokines, and adhesion molecules. Knockout of the lncTNF gene is accompanied by a decrease in the activity of the transcription factor NF- κ B and a decrease in the expression of the genes A20 and I κ B α , which

determine the effectiveness of the action of the NF- κ B factor. It is suggested that lncTNF may be a new target for drug control of liver inflammation in MASLD [34].

MALAT1. Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) is involved in the regulation of various pro-inflammatory pathways, such as NF- κ B, PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT [35]. Hyperglycemia and high serum free fatty acid levels induce overexpression of the MALAT1 transcript, which is a key partner for the polycomb repressive complex 2 (PRC2), which inhibits the expression of anti-inflammatory genes. The MALAT1 transcript binds to enhancer of zeste polycomb homolog 2 (EZH2), which is a catalytic subunit of the PRC2 repressive complex, which leads to histone methylation of anti-inflammatory genes, repression of their transcription, and transcription [36]. The MALAT1 transcript activates the expression of serum amyloid antigen 3 (SAA3), which stimulates the production of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 by endothelial cells, which can lead to the development of cardiovascular disorders [37]. In HSC lncR MALAT1 induces the synthesis of the chemokine CXCL5 (ENA-78), which recruits and activates neutrophils to the lesion site (Fig. 4) [38].

Neutrophils recruited to the liver tissue determine the development of MAS. In particular, activated neutrophils produce activated oxygen-containing metabolites (AOMs), which cause direct damage to hepatocytes. AOMs also recruit and activate macrophages, which enhance inflammatory effects in the liver tissue and contribute to the excitation of HSCs, which induces the development of liver fibrosis. Neutrophils release neutrophil proteins, such as lipocalin-2-LCN2, myeloperoxidase (MPO), and neutrophil elastase (NE), which contribute to the development of liver inflammation [39, 40].

The long noncoding RNA MALAT1 inactivates miR-206, which suppresses the expression of the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) gene. The ARNT phosphoprotein can be part of the hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) complex and form a dimer with the aromatic hydrocarbon receptor (aryl hydrocarbon receptor (AHR)), facilitating the interaction of AHR with DNA [41].

Activation of the ARNT phosphoprotein is accompanied by a significant decrease in the activity of PPAR α receptors, which have a pronounced anti-inflammatory effect, increasing the expression of the inhibitory component I κ B α , thereby preventing the translocation of the p50/p65 transcription factor NF- κ B into the nucleus [42, 43]. It has been shown that in primary hepatocytes and human hepatoma cells, PPAR α receptor agonists suppress IL-1-induced expression of C-reactive protein and IL-6 fibrinogen. A decrease in the activity of PPAR α receptors is associated with increased production of pro-inflammatory cytokines [44, 45]. However, the effect of lncR MALAT1 on ARNT probably does not cause a genetically significant effect, since ARNT expression in liver biopsies of patients with MAH is significantly lower than in healthy people [41]. It has been demonstrated that decreased ARNT activity is associated with the development of steatohepatitis, and AHR activation is associated with anti-inflammatory effects. Thus, C. Scott and colleagues [41] showed that suppression of ARNT expression is accompanied by increased expression levels of CXCL1 (GRO α), monocyte che-

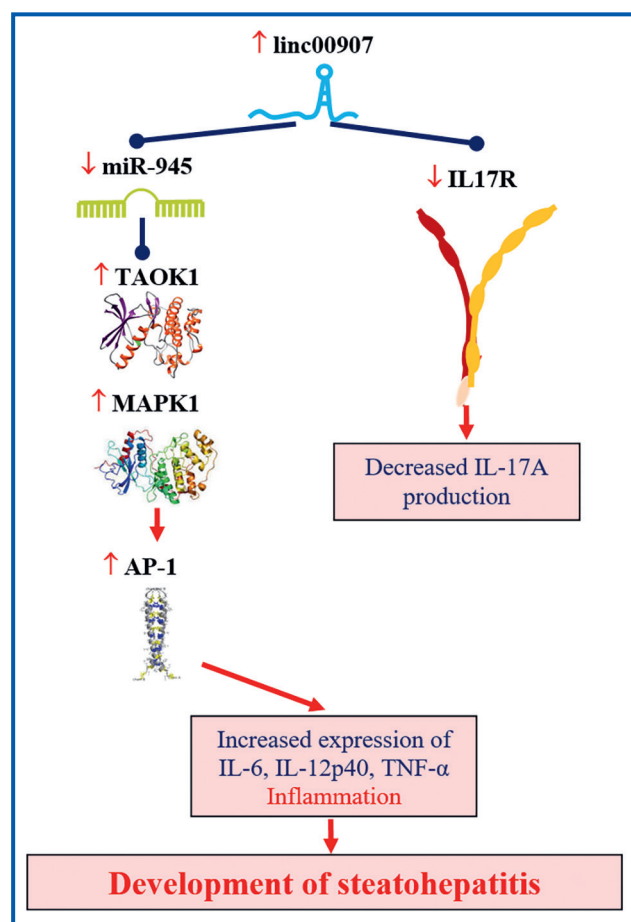


Figure 3. Role of linc00907 in MASH development
 Notes: red arrows — activation; blue — inhibition.
 TAOK1 model adapted from L. Yu et al. [33].

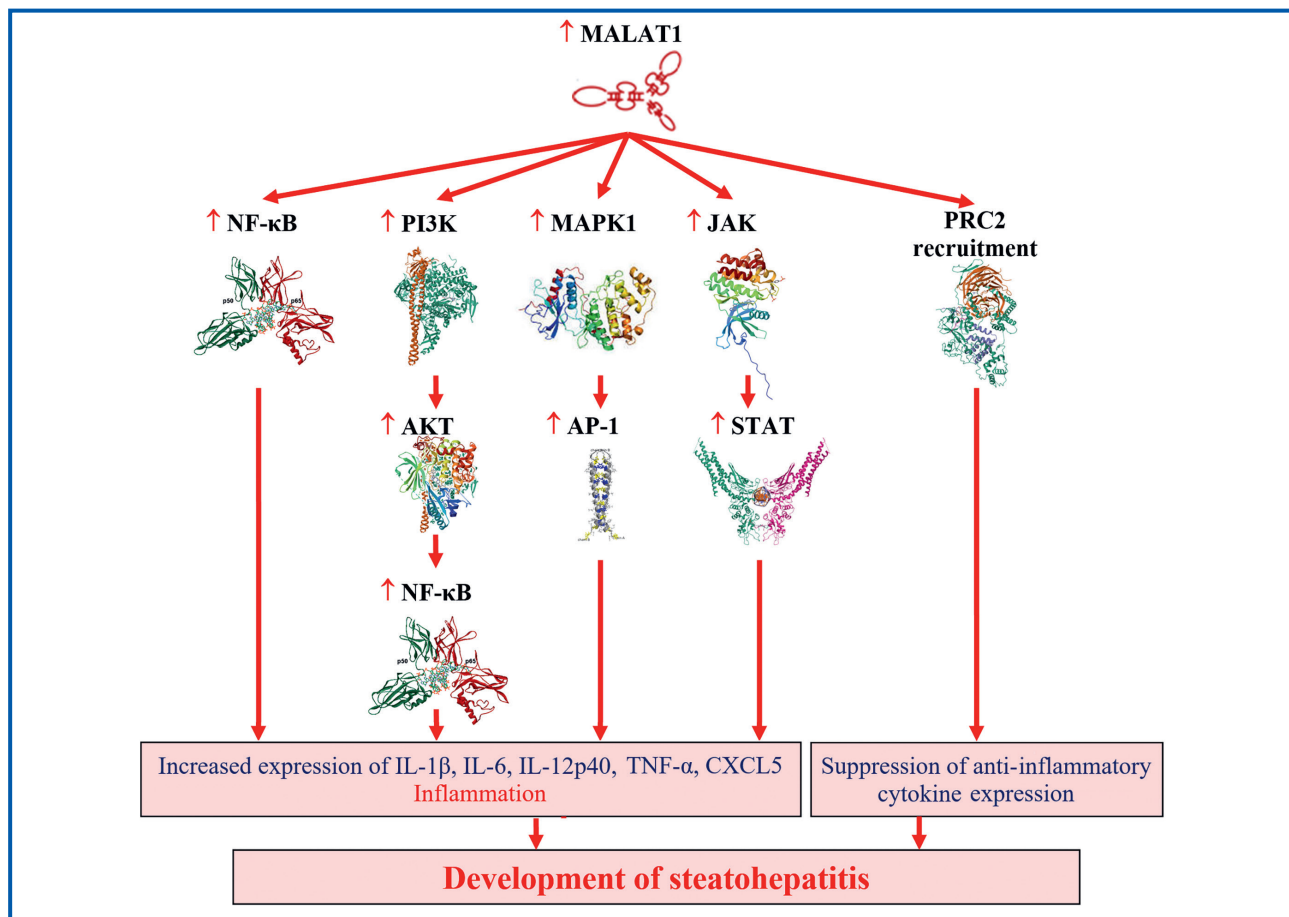


Figure 4. Role of MALAT1 in MASH development

moattractant protein 1 (MCP1/CCL2), TNF-α and TGF-β1 mRNA, contributing to the transformation of hepatic steatosis. It has been shown that increased activity of the AHR signaling pathway causes activation of the transcription factor Foxp3 in naive T cells, inducing their differentiation into regulatory T cells, and in mice with a knockout of the *Ahr* gene, portal fibrosis and liver inflammation develop already at the age of three weeks [46].

HCG18. Aberrant expression of the human leukocyte antigen complex group 18 (HCG18; 6,820 nt URS000075CE1F_9606) lncR is closely associated with the clinicopathological characteristics of numerous diseases and contributes to their progression. It has been shown that HCG18 may be involved in the development of steatosis, liver inflammation, and insulin resistance [47].

The key molecular target of HCG18 is miR-197-3p, which suppresses the production of the main proximal proinflammatory interleukin — IL-18. Thus, an increase in the representation of HCG18 causes a decrease in the miR-197-3p pool, which leads to increased expression of the *IL18* gene [48]. It is known that in mice receiving HFD and people with MASLD, the expression of the *IL18* gene, which is actively involved in the development of MASH (Fig. 5) [49, 50].

NEAT1. Nuclear enriched abundant transcript 1 (homo sapiens (human) nuclear enriched abundant transcript 1 — NEAT1; 3,756 nt URS000075DAEC_9606), the expression level of which increases in the case of the development of MASH. It is known that the expression level of lncR NEAT1

is significantly increased in numerous inflammatory and autoimmune diseases. The amount of lncR NEAT1 is directly proportional to the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of patients. The NEAT1 transcript, interacting with numerous miRs, regulates the activity of various pro-inflammatory signaling pathways (Table 2) [51, 52].

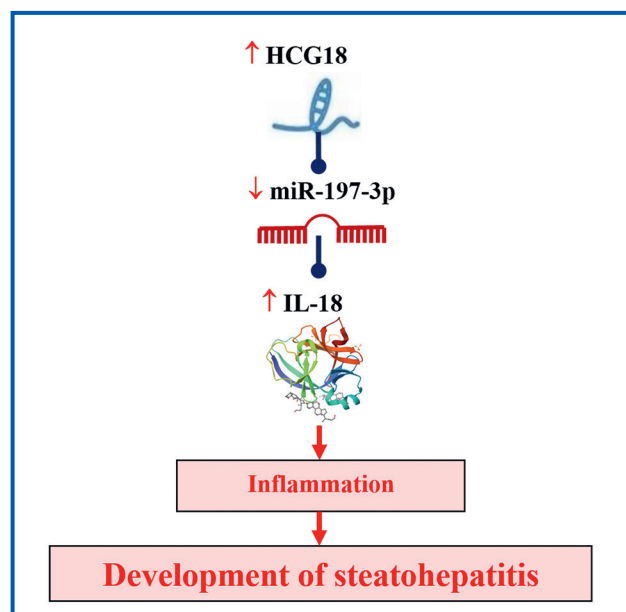


Figure 5. Role of HCG18 in MASH development

In MASH, the lncR NEAT1, acting as a ceRNA, directly interacts with and sequesters miR-129-5p and miR-506, which are involved in the regulation of the inflammatory process. It has been demonstrated that during the progression of MASLD, there is an increase in the number of NEAT1 transcripts and a proportional decrease in the level of miR-506, one of the targets of which is the protein 3 of the zinc finger family domain (GLI family zinc finger 3 — GLI3). Overexpression of miR-506 suppresses the expression of GLI3, and a decrease in the expression of miR-506 promotes the

activation of GLI3 [53]. It has been shown that macrophages stimulated with lipopolysaccharide, in the absence of the Gli3 factor, secrete significantly lower amounts of TNF- α and CCL2 compared to wild-type macrophages. The Gli3 factor promotes the transmission of excitation from the TLR3 and TLR4 receptors via the TRIF-IRF3 signaling pathway [54]. GLI3 activation induces the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines by immunocytes: TNF- α , IL-1 β , IL-6 and CCL2 [53]. Sequestration of miR-129-5p by lncR NEAT1 reduces the inhibitory effect

Table 2. Target miRNAs of NEAT1 transcript [51, 52]

Target miRNA	Signaling pathway	Pathway effect (secretion)
miR-9-5p	SLC26A2	IL-4, IL-6, IL-13
miR-17-5p	TLR4	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-21		IL-4, IL-6, IL-10, IL-17
miR-22-3p		TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8
miR-23a	MDM2/SIRT6	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-27a-3p	TAB3	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-30c-5p	TCF7	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-31-5p	POU2F1	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-124		TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17
miR-124		TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17
miR-124	NF- κ B	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-125	MCEMP1	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-125a-5p	TRAF6/TAK1	TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10
miR-128		TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-129		IL-1 β , IL-6
miR-129-5p	PEG3	Activation of the NF- κ B
miR-129-5p	SOCS2	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-139	PUMA	TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-144-3p		TNF- α , IL-1 β , IL-6
miR-146b	TRAF6/NF- κ B	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ
miR-148b-3p	ICAM-1	TNF- α , IL-6, sICAM-1
miR-181a	GPD1L	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, COX-2
miR-193a-3p	SOX5	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8
miR-193a-3p	TLR4/NF- κ B	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8
miR204-5p	PI3K-AKT	TNF- α , IL-7, IL-12a, IL-17a
miR-211	PI3K/AKT	TNF- α , IL-6, IL-10, CCL2
miR-216b	MAP2K6	TNF- α , IL-6, IL-10
miR-342-3p		TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2
miR-34c	NLRP3	IL-1 β
miR-370-3p	IRAK2	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8
miR-370-3p	TSP-1	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8
miR-377-3p		TNF- α , IL-6, IFN- γ
miR-377-3p	ITGA6	IL-1 β
miR-410-3p	YY1	TNF- α
miR-506	GLI3	TNF- α , IL-1 β , IL-6, CCL2
miR-590-3p		TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-9
miR-944	TRIM37	TNF- α , IL-1 β , IL-6

of miR-129-5p on the paternally expressed 3 (PEG3) gene, which activates the transcription factor NF-κB, inducing the development of the inflammatory process [55]. On the other hand, sequestration of miR-129-5p leads to increased expression of the suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) gene [56]. The suppressor protein SOCS2 is one of the classic negative regulators of cytokine signaling. Overexpression of SOCS2 in macrophages suppresses inflammatory activity and cell apoptosis by inhibiting the NF-κB-associated signaling pathway and inflammasome formation, while knockout of the SOCS2 gene in macrophages causes excessive activation of the transcription factor NF-κB. The level of decrease in SOCS2 activity is highly correlated with the degree of liver inflammation during the development of MASH (Fig. 6) [57, 58].

In addition, lncR NEAT1 may act as a scaffold during the assembly of NLR3- and NLRP4-inflammasomes, thereby promoting the recruitment, maturation, and stabilization of caspase-1 in activated macrophages [59].

Thus, the effect of NEAT1 overexpression on the activity of liver lobular inflammation depends on the level of miR-129-5p and miR-506 generation.

RUNX1. Transcription factor 1, related to Runt (homo sapiens (human) Runt-related transcription factor 1 — RUNX1; 1,502 nt URS000075E3D1_9606) plays a significant role in the development of liver inflammation in MASLD by regulating the activity of TLR4, TLR5, NF-κB, JNK, TNF, CCL2 and others (Table 3, Fig. 7) [60].

The expression of lncR RUNX1 is increased in the early stages of MASLD and decreases as MASH progresses [60].

It has been demonstrated that in liver tissue in MASLD, the main generators of lncR RUNX1 are hepatic endothelial cells. The level of lncR RUNX1 expression in these cells correlates with the severity of MASH. RUNX1 transcripts, the generation of which is induced by hepatic steatosis, increase the expression of adhesion and angiogenic molecules (VEGFA, VEGFR1, VEGFR2) [61].

NONMMUT010685, NONMMUT050689. The development of MASH is associated with an increase in the expression level of lncR NONMMUT010685 (mus musculus long non-coding RNA NONMMUT010685.2; 2,096 nt URS00009C54B5_10090), NONMMUT050689 (mus musculus long non-coding RNA NONMMUT050689.2; 623 nt URS00009BED89_10090), which inhibit the expression of the X-box binding protein 1 (XBP1) and receptor-interacting protein 1 kinase (RIPK1) genes, respectively [62]. At the same time, data are presented indicating that the activity of the XBP1 factor is significantly increased in liver tissues of patients with MASH. Knockout of the *Xbp1* gene leads to a decrease in lipid accumulation in mouse hepatocytes, and drug inhibition of Xbp1 activity prevents the development of steatohepatitis and fibrosis in experimental animals [63]. It has also been shown that XBP1 contributes to the activation of the oligomerization domain that binds nucleotides rich in

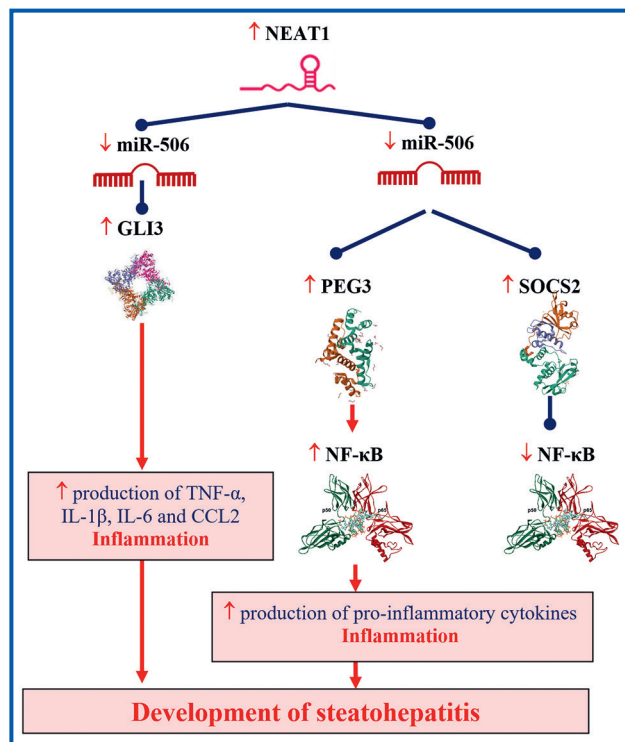


Figure 6. Role of NEAT1 in MASH development

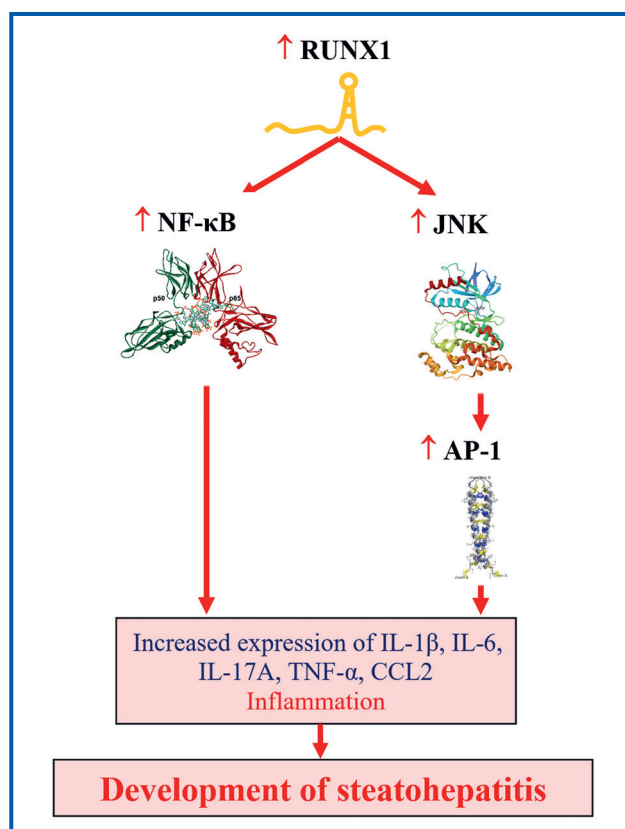


Figure 7. Role of RUNX1 in MASH development

Table 3. Molecular targets of lncRNA RUNX1 involved in inflammation [60]

Genes activated by lncR RUNX1	Genes suppressed by lncR RUNX1	Genes regulated by lncR RUNX1
JNK, PKC-E, CEBPB, TNFβ, IL1β, IL6, IL17A, NOX1, NOX2	ADIPOR1, ADIPOR2, SOCS3, SIRT1, SPP1, TIMP1	TLR4, TLR5, NF-κB1

leucine repeats and pyrin domain 3 (NLR family pyrin domain containing 3 — NLRP3) in steatohepatitis [64]. RIPK1 is known to be a determining component of the signaling pathways of inflammation, apoptosis and necroptosis. The interaction of RIPK1 with TGF- β -activated kinase 1 (TAK1) leads to the activation of the transcription factor NF- κ B and the development of inflammation; RIPK1 interaction with the Fas adaptor protein associated with the death domain (FADD) induces cell apoptosis; and RIPK1 interaction with RIPK3 induces cell necroptosis [65–67]. L. Tao and colleagues [68] demonstrated that RIPK1 is highly expressed in human liver macrophages in MASH, and that its kinase activity largely determines the development of steatohepatitis in mice. Moreover, drug inhibition of RIPK1 kinase activity prevents the development of steatohepatitis [69].

On the other hand, activation of the expression of lncR NONMMUT010685 and NONMMUT050689 increases the activity of the enzyme ATP citrate lyase (ACLY), which, by converting citrate to acetyl-CoA, promotes the progression of MASH [70].

Anti-inflammatory lncRNAs

Lnc18q22.2. The expression of the liver-specific long noncoding RNA lnc18q22.2 (RP11-484N16.1), whose gene is located on chromosome 18, is significantly increased in patients with MASH, and the level of expression is directly related to the degree of lobular liver inflammation. The long noncoding RNA lnc18q22.2 is involved in mRNA translation, redox reactions, and the process of hepatocyte apoptosis. Knockdown of the lnc18q22.2 gene is accompanied by a sharp decrease in the expression of antiapoptotic genes, including genes of the BCL family proteins, which leads to

a decrease in cell viability or a lethal phenotype in liver cell lines. The increased expression of lnc18q22.2 in the liver in MASH is associated with genes involved in the negative regulation of apoptosis, inhibiting apoptosis and necrosis of hepatocytes. It is believed that the increased expression of lnc18q22.2 is a component of a protective mechanism that protects liver tissue by inhibiting hepatocyte apoptosis [71]. It has also been confirmed that lnc18q22.2 has a pronounced oncogenic effect and plays a crucial role in enhancing the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells [72].

Platr4. Mus musculus pluripotency-associated transcript 4 (Platr4; 2,168 nt URS000075A77E_10090) is highly associated with the development of lobular inflammation in MASLD patients. It has been shown that mice fed a methionine-choline-deficient diet (MCD), which induces steatohepatitis, have an increased expression of the lncR Platr4, which is associated with the functioning of the transcription factor NF- κ B. The activated transcription factor NF- κ B in MASH controls the expression of lncR Platr4, which in turn suppresses its activity and inactivates the NLRP3 inflammasome, preventing NF- κ B from binding to κ B sites on the promoters of target genes, including *Nlrp3* and *Asl*. The lncR Platr4 also has the ability to remove the NF- κ B/Rx α complex from the cell nucleus. Thus, overexpression of Platr4 leads to inhibition of the activity of the transcription factor NF- κ B and the NLRP3 inflammasome, which leads to a decrease in the conversion of pro-IL-1 β and pro-IL-18 to their active forms [73].

FLRL2. The development of MASH is accompanied by a decrease in the expression of long non-coding RNA 2 associated with fatty liver (fatty liver-related lncR 2 — FLRL2).

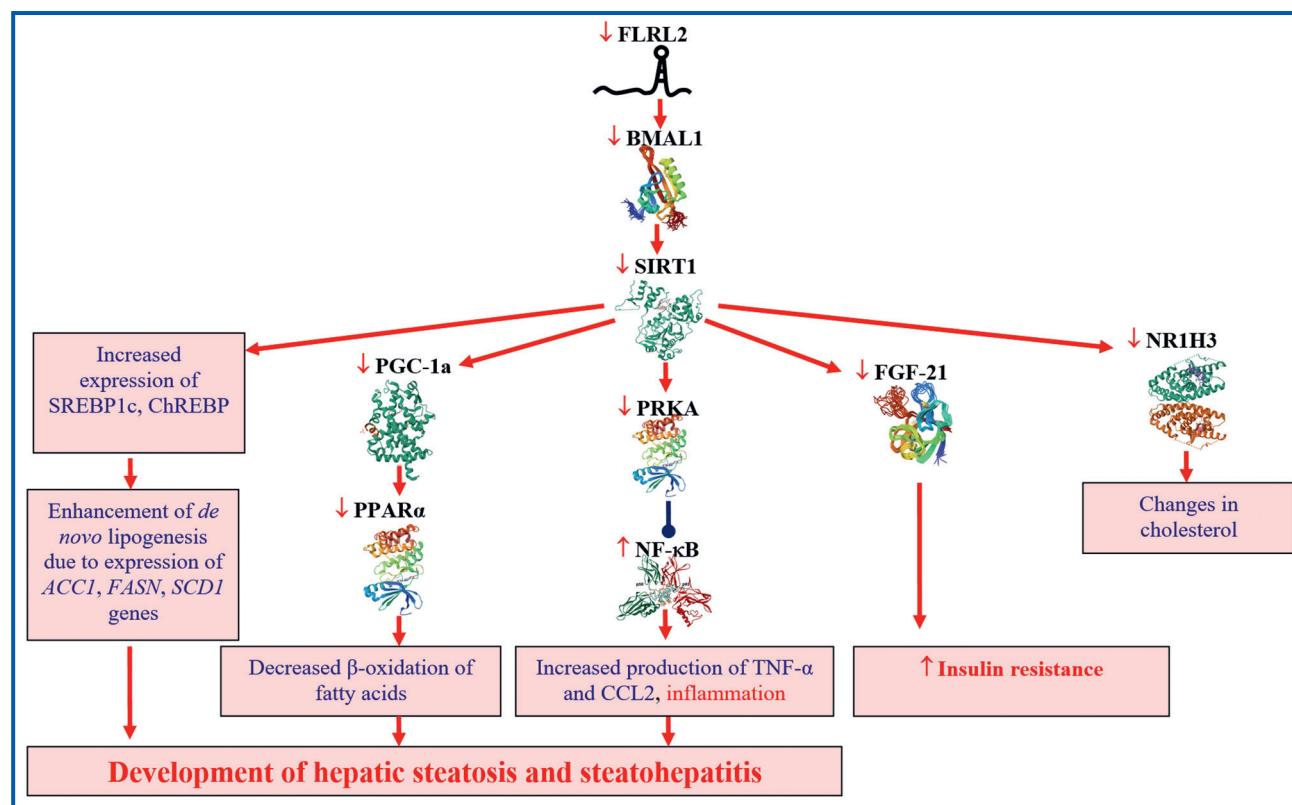


Figure 8. Role of FLRL2 in liver steatosis and MASH development

A decrease in the expression of lncR FLRL2 in MASLD leads to the inhibition of the genes of the protein similar to the nuclear translocator AHR (basic helix-loop-helix ARNT like 1 — BMAL1) and sirtuin (sirtuin 1 — SIRT1). Insufficient expression of SIRT1 leads to activation of lipogenic genes, transcription factor NF- κ B, release of cytokine TNF- α and chemokine CCL2, development of ER-related stress, decreased activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PPARGC1A/PGC-1 α), PPAR α receptors, serine/threonine AMP-activated protein kinase (PRKA), nuclear receptor subfamily 1 group H member 3/liver X receptor alpha (NR1H3/LXR α), and expression of FGF-21 (Fig. 8) [74, 75].

SRD5A3-AS1. Antisense RNA transcript 1 of the steroid 5 alpha-reductase 3 gene (lncR steroid 5 alpha-reductase 3 — SRD5A3-AS1), the expression of which is reduced in the development of MASH, exerts its influence on the innate immune system through miR-1205. Low expression of lncR SRD5A3-AS1 is accompanied by an increase in the number of functionally active miR-1205, which suppress the expression of moesin-ezrin-radixin like (MERLIN) tumor suppressor (NF2) and, as a result, contribute to a decrease in the activity of large tumor suppressor kinase 1 (LATS1). Low levels of LATS1 mediate the activation of yes-associated protein 1 (YAP1), which leads to the production of IL-6, supporting the inflammatory process in the liver tissue. YAP1 also induces the development of liver fibrosis by causing the production of TGF- β 1, α -actin of smooth muscle myocytes (actin alpha 2, smooth muscle — ACTA2/ α -SMA) (Fig. 9) [76].

Conclusions

Inflammation of liver tissue is a key factor in the development of steatohepatitis in the progression of MASLD. It has been established that lncRs play a significant role in regulating the response of both the innate and adaptive immune systems, leading to the initiation and development of inflammation. Temporal analysis showed that periodic patterns of fluctuations in the expression of most lncRs lead to both the development of inflammation and the expression of pro-inflammatory cytokines. Inhibition of the transcription factor NF- κ B suppresses the expression activity of most pro-inflammatory lncRs. Long non-coding RNAs are involved in the development of MASLD, mainly by providing the activity of pro-inflammatory signaling pathways, transcription factors (NF- κ B, activator protein 1) and inflammasomes. Long noncoding RNAs, regulating the expression level of cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and chemokines (CCL2, CXCL1, CXCL5), determine the recruitment of proinflammatory immunocytes, local vascular response and, as a consequence, the degree of inflammatory reaction of liver tissue in MASLD. Long noncoding RNAs are characterized by a high degree of tissue specificity of gene expression, which allows us to consider certain of their aggregates as diagnostic markers of pathological processes localized in specific organs and systems. Thus, proinflammatory and anti-inflammatory lncRs are epigenetic regulators of liver inflammation that determine the development of MASH and can be considered as potential targets for anti-inflammatory drug therapy of patients with MASH.

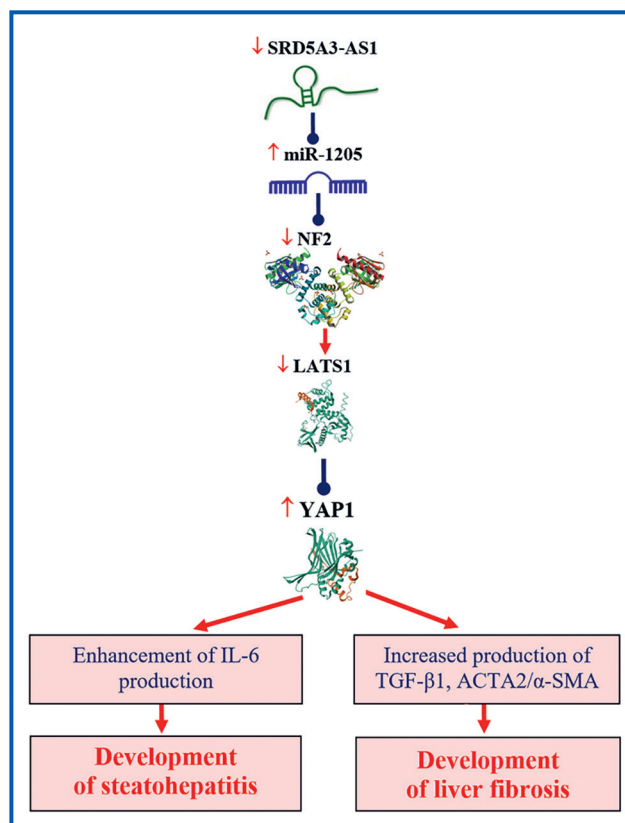


Figure 9. Role of SRD5A3-AS1 in MASH and liver fibrosis development

References

1. Ibrahim SH, Hirsova P, Gores GJ. Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation. *Gut*. 2018 May;67(5):963-972. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315691.
2. Katsarou A, Moustakas II, Pyrina I, Lembessis P, Koutsilieris M, Chatzigeorgiou A. Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020 May 7;26(17):1993-2011. doi: 10.3748/wjg.v26.i17.1993.
3. Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct;20(10):633-646. doi: 10.1038/s41575-023-00807-x.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzju V, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
5. Yahoo N, Dudek M, Knolle P, Heikenwälder M. Role of immune responses in the development of NAFLD-associated liver cancer and prospects for therapeutic modulation. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):538-551. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.033.
6. Grajower MM. Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*. 2020 Sep 1;324(9):899. doi: 10.1001/jama.2020.10434.
7. Samji NS, Heda R, Kovalic AJ, Satapathy SK. Similarities and Differences Between Nonalcoholic Steatohepatitis and Other Causes of Cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Mar;49(1):151-164. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.004.
8. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.

9. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology*. 2023 Jan 1;77(1):323-338. doi: 10.1002/hep.32542.
10. Chen J, Ao L, Yang J. Long non-coding RNAs in diseases related to inflammation and immunity. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(18):494. doi: 10.21037/atm.2019.08.37.
11. Walther K, Schulte LN. The role of lncRNAs in innate immunity and inflammation. *RNA Biol*. 2021 May;18(5):587-603. doi: 10.1080/15476286.2020.1845505.
12. Wang W, Yang N, Yang YH, Wen R, Liu CF, Zhang TN. Non-Coding RNAs: Master Regulators of Inflammasomes in Inflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2021 Sep 30;14:5023-5050. doi: 10.2147/JIR.S332840.
13. Rashidmayvan M, Sahebi R, Ghayour-Mobarhan M. Long non-coding RNAs: a valuable biomarker for metabolic syndrome. *Mol Genet Genomics*. 2022 Sep;297(5):1169-1183. doi: 10.1007/s00438-022-01922-1.
14. Zhang Y, Liu H, Niu M, Wang Y, Xu R, Guo Y, Zhang C. Roles of long noncoding RNAs in human inflammatory diseases. *Cell Death Discov*. 2024 May 15;10(1):235. doi: 10.1038/s41420-024-02002-6.
15. Uchida S, Kauppinen S. Long Non-Coding RNAs in Liver Cancer and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Noncoding RNA*. 2020 Aug 29;6(3):34. doi: 10.3390/nrna6030034.
16. Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Mostafavi E, Aref AR, Sethi G, Wang L, Tergaonkar V. Non-coding RNA-based regulation of inflammation. *Semin Immunol*. 2022 Jan;59:101606. doi: 10.1016/j.smim.2022.101606.
17. Abaturon OE, Nikulina AO. Characterization of anti-steatogenic long noncoding RNAs and their epigenetic influence on the development of metabolic fatty liver disease — a systematic review. *Eur J Clin Exp Med*. 2025;23(3):767-775. doi: 10.15584/ejcem.2025.3.16.
18. Lu J, Guo J, Liu J, Mao X, Xu K. Long Non-coding RNA MALAT1: A Key Player in Liver Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 25;8:734643. doi: 10.3389/fmed.2021.734643.
19. Zeng Q, Liu CH, Wu D, Jiang W, Zhang N, Tang H. LncRNA and circRNA in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2023 Mar 20;13(3):560. doi: 10.3390/biom13030560.
20. Xia J, Xin L, Zhu W, Li L, Li C, Wang Y, et al. Characterization of long non-coding RNA transcriptome in high-energy diet induced nonalcoholic steatohepatitis minipigs. *Sci Rep*. 2016 Jul 28;6:30709. doi: 10.1038/srep30709.
21. Ye L, Zhao D, Xu Y, Lin J, Xu J, Wang K, et al. LncRNA-Gm9795 promotes inflammation in non-alcoholic steatohepatitis via NF- κ B/JNK pathway by endoplasmic reticulum stress. *J Transl Med*. 2021 Mar 9;19(1):101. doi: 10.1186/s12967-021-02769-7.
22. Guo B, Yan S, Zhai L, Cheng Y. LncRNA HOTAIR accelerates free fatty acid-induced inflammatory response in HepG2 cells by recruiting SRSF1 to stabilize MLXIP mRNA. *Cytotechnology*. 2024 Apr;76(2):259-269. doi: 10.1007/s10616-023-00614-x.
23. Chen Y, Wang YJ, Zhao Y, Wang JC. Carbohydrate response element binding protein (ChREBP) modulates the inflammatory response of mesangial cells in response to glucose. *Biosci Rep*. 2018 Dec 7;38(6):BSR20180767. doi: 10.1042/BSR20180767.
24. Chini A, Guha P, Malladi VS, Guo Z, Mandal SS. Novel long non-coding RNAs associated with inflammation and macrophage activation in human. *Sci Rep*. 2023 Mar 10;13(1):4036. doi: 10.1038/s41598-023-30568-1.
25. Shen X, Guo H, Xu J, Wang J. Inhibition of lncRNA HULC improves hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):18169-18179. doi: 10.1002/jcp.28450.
26. Yu X, Zheng H, Chan MT, Wu WK. HULC: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *J Cell Mol Med*. 2017 Feb;21(2):410-417. doi: 10.1111/jcmm.12956.
27. Sallam T, Jones MC, Gilliland T, Zhang L, Wu X, Eskin A, et al. Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA LeXis. *Nature*. 2016 Jun 2;534(7605):124-8. doi: 10.1038/nature17674.
28. Rossi A, Moro A, Tebaldi T, Cornella N, Gasperini L, Lunelli L, et al. Identification and dynamic changes of RNAs isolated from RALY-containing ribonucleoprotein complexes. *Nucleic Acids Res*. 2017 Jun 20;45(11):6775-6792. doi: 10.1093/nar/gkx235.
29. Park JG, Kim G, Jang SY, Lee YR, Lee E, Lee HW, et al. Plasma Long Noncoding RNA LeXis is a Potential Diagnostic Marker for Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Life (Basel)*. 2020 Oct 3;10(10):E230. doi: 10.3390/life10100230.
30. Du G, Jiang Z, Xia T, Liu M, Liu Z, Zhou H, et al. lincRNA00907 promotes NASH progression by targeting miRNA-942-5p/TAOK1. *Aging (Albany NY)*. 2024 Apr 10;16(8):6868-6882. doi: 10.18632/aging.205730.
31. Zhu L, Yu Q, Gao P, Liu Q, Luo X, Jiang G, et al. TAOK1 positively regulates TLR4-induced inflammatory responses by promoting ERK1/2 activation in macrophages. *Mol Immunol*. 2020 Apr 25;122:124-131. doi: 10.1016/j.molimm.2020.04.006.
32. Zhang Z, Tang Z, Ma X, Sun K, Fan L, Fang J, et al. TAOK1 negatively regulates IL-17-mediated signaling and inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2018 Aug;15(8):794-802. doi: 10.1038/cmi.2017.158.
33. Yu L, Yang C, Shang N, Ding H, Zhu J, Zhu Y, et al. Paternal De Novo Variant of TAOK1 in a Fetus With Structural Brain Abnormalities. *Front Genet*. 2022 Jul 19;13:836853. doi: 10.3389/fgene.2022.836853.
34. Atanasovska B, Rensen SS, Marsman G, Shiri-Sverdlov R, Withoff S, Kuipers F, et al. Long Non-Coding RNAs Involved in Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease to Steatohepatitis. *Cells*. 2021 Jul 25;10(8):1883. doi: 10.3390/cells10081883.
35. Lei L, Chen J, Huang J, Lu J, Pei S, Ding S, et al. Functions and regulatory mechanisms of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1. *J Cell Physiol*. 2018 Jan;234(1):134-151. doi: 10.1002/jcp.26759.
36. Biswas S, Thomas AA, Chen S, Aref-Eshghi E, Feng B, Gonder J, et al. MALAT1: An Epigenetic Regulator of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Sci Rep*. 2018 Apr 25;8(1):6526. doi: 10.1038/s41598-018-24907-w.
37. Puthanveetil P, Chen S, Feng B, Gautam A, Chakrabarti S. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells. *J Cell Mol Med*. 2015 Jun;19(6):1418-25. doi: 10.1111/jcmm.12576.
38. Leti F, Legendre C, Still CD, Chu X, Petrick A, Gerhard GS, DiStefano JK. Altered expression of MALAT1 lncRNA in nonalcoholic steatohepatitis fibrosis regulates CXCL5 in hepatic stellate cells. *Transl Res*. 2017 Dec;190:25-39.e21. doi: 10.1016/j.trsl.2017.09.001.
39. Hwang S, Yun H, Moon S, Cho YE, Gao B. Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 11;12:751802. doi: 10.3389/fendo.2021.751802.
40. Lauszus JS, Eriksen PL, Hansen MM, Eriksen LL, Shawcross DL, Vilstrup H, et al. Activation and Functional Priming of Blood Neutrophils in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Increases in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021 Nov 13;14:441-449. doi: 10.2147/CEG.S329424.

41. Scott C, Stokes R, Cha KM, Clouston A, Eslam M, Metwally M, et al. Myeloid cell deletion of Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT) induces non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2019 Dec 4;14(12):e0225332. doi: 10.1371/journal.pone.0225332.
42. Xiang J, Deng YY, Liu HX, Pu Y. LncRNA MALAT1 Promotes PPAR α /CD36-Mediated Hepatic Lipogenesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating miR-206/ARNT Axis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Jun 13;10:858558. doi: 10.3389/fbioe.2022.858558.
43. Qiu YY, Zhang J, Zeng FY, Zhu YZ. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Pharmacol Res*. 2023 Jun;192:106786. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106786.
44. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation: from basic science to clinical applications. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Dec;27 Suppl 3:S41-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0802499.
45. Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, Deckers J, Ray DW, Staels B, De Bosscher K. Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):760-802. doi: 10.1210/er.2018-00064.
46. Carambia A, Schuran FA. The aryl hydrocarbon receptor in liver inflammation. *Semin Immunopathol*. 2021 Aug;43(4):563-575. doi: 10.1007/s00281-021-00867-8.
47. Long F, Zhou X, Zhang J, Di C, Li X, Ye H, et al. The role of lncRNA HCG18 in human diseases. *Cell Biochem Funct*. 2024 Mar;42(2):e3961. doi: 10.1002/cbf.3961.
48. Chen L, Li C, Peng Z, Zhao J, Gong G, Tan D. miR-197 Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Hepatitis B Virus-Infected Patients. *Gut Liver*. 2013 May;7(3):335-42. doi: 10.5009/gnl.2013.7.3.335.
49. Zhang L, Zhou X, Dai Y, Lv C, Wu J, Wu Q, et al. Establishment of interleukin-18 time-resolved fluorescence immunoassay and its preliminary application in liver disease. *J Clin Lab Anal*. 2021 May;35(5):e23758. doi: 10.1002/jcla.23758.
50. Xia Y, Zhang Y, Wang H. Upregulated lncRNA HCG18 in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Regulatory Effect on Insulin Resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Dec 3;14:4747-4756. doi: 10.2147/DMSO.S333431.
51. Pan Y, Wang T, Zhao Z, Wei W, Yang X, Wang X, Xin W. Novel Insights into the Emerging Role of Neat1 and Its Effects Downstream in the Regulation of Inflammation. *J Inflamm Res*. 2022 Jan 26;15:557-571. doi: 10.2147/JIR.S338162.
52. Chen S, Wang J, Zhang K, Ma B, Li X, Wei R, Nian H. LncRNA Neat1 targets NonO and miR-128-3p to promote antigen-specific Th17 cell responses and autoimmune inflammation. *Cell Death Dis*. 2023 Sep 16;14(9):610. doi: 10.1038/s41419-023-06132-0.
53. Jin SS, Lin XF, Zheng JZ, Wang Q, Guan HQ. LncRNA NEAT1 regulates fibrosis and inflammatory response induced by non-alcoholic fatty liver by regulating miR-506/GLI3. *Eur Cytokine Netw*. 2019 Sep 1;30(3):98-106. doi: 10.1684/ecn.2019.0432.
54. Matissek SJ, Karbalivand M, Han W, Boutillier A, Yzar-Garcia E, Kehoe LL, et al. A novel mechanism of regulation of the oncogenic transcription factor GLI3 by toll-like receptor signaling. *Oncotarget*. 2022 Aug 3;13:944-959. doi: 10.18632/oncotarget.28261.
55. Zhang Z, Wen H, Peng B, Weng J, Zeng F. Downregulated microRNA-129-5p by Long Non-coding RNA NEAT1 Upregulates PEG3 Expression to Aggravate Non-alcoholic Steatohepatitis. *Front Genet*. 2021 Jan 26;11:563265. doi: 10.3389/fgene.2020.563265.
56. Ye J, Lin Y, Yu Y, Sun D. LncRNA NEAT1/microRNA-129-5p/SOCS2 axis regulates liver fibrosis in alcoholic steatohepatitis. *J Transl Med*. 2020 Nov 24;18(1):445. doi: 10.1186/s12967-020-02577-5.
57. Abaturov OE, Nikulina AO. Epigenetic influence of long non-coding RNAs on the development of insulin resistance in metabolically associated fatty liver disease (part 2). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(3):322-331. doi: 10.22141/2224-0721.21.3.2025.1545.
58. Li S, Han S, Jin K, Yu T, Chen H, Zhou X, et al. SOCS2 Suppresses Inflammation and Apoptosis during NASH Progression through Limiting NF- κ B Activation in Macrophages. *Int J Biol Sci*. 2021 Oct 11;17(15):4165-4175. doi: 10.7150/ijbs.63889.
59. Zhang P, Cao L, Zhou R, Yang X, Wu M. The lncRNA Neat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages. *Nat Commun*. 2019 Apr 2;10(1):1495. doi: 10.1038/s41467-019-09482-6.
60. Bertran L, Eigbefoh-Addeh A, Portillo-Carrasquer M, Barrientos-Riosalido A, Binetti J, Aguilar C, et al. Identification of the Potential Molecular Mechanisms Linking RUNX1 Activity with Non-alcoholic Fatty Liver Disease, by Means of Systems Biology. *Biomedicines*. 2022 Jun 3;10(6):1315. doi: 10.3390/biomedicines10061315.
61. Kaur S, Rawal P, Siddiqui H, Rohilla S, Sharma S, Tripathi DM, et al. Increased Expression of RUNX1 in Liver Correlates with NASH Activity Score in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells*. 2019 Oct 18;8(10):1277. doi: 10.3390/cells8101277.
62. Ma TT, Huang C, Ni Y, Yang Y, Li J. ATP Citrate Lyase and LncRNA NONMMUT010685 Play Crucial Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on Analysis of Microarray Data. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(2):871-885. doi: 10.1159/000495384.
63. Wang Q, Zhou H, Bu Q, Wei S, Li L, Zhou J, et al. Role of XBP1 in regulating the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):312-325. doi: 10.1016/j.jhep.2022.02.031.
64. Wang Q, Bu Q, Liu M, Zhang R, Gu J, Li L, et al. XBP1-mediated activation of the STING signalling pathway in macrophages contributes to liver fibrosis progression. *JHEP Rep*. 2022 Aug 18;4(11):100555. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100555.
65. Feltham R, Silke J. The small molecule that packs a punch: ubiquitin-mediated regulation of RIPK1/FADD/caspase-8 complexes. *Cell Death Differ*. 2017 Jul;24(7):1196-1204. doi: 10.1038/cdd.2017.67.
66. Malireddi RKS, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: Master Regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PAN-optosis). *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Nov 26;9:406. doi: 10.3389/fcimb.2019.00406.
67. Li W, Yuan J. Targeting RIPK1 kinase for modulating inflammation in human diseases. *Front Immunol*. 2023 Mar 8;14:1159743. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159743.
68. Tao L, Yi Y, Chen Y, Zhang H, Orning P, Lien E, et al. RIP1 kinase activity promotes steatohepatitis through mediating cell death and inflammation in macrophages. *Cell Death Differ*. 2021 Apr;28(4):1418-1433. doi: 10.1038/s41418-020-00668-w.
69. Majdi A, Aoudjehane L, Ratzju V, Islam T, Afonso MB, Conti F, et al. Inhibition of receptor-interacting protein kinase 1 improves experimental non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2020 Apr;72(4):627-635. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.008.
70. Shabgah AG, Norouzi F, Hedayati-Moghadam M, Soleimani D, Pahlavani N, Navashenaq JG. A comprehensive review of long non-coding RNAs in the pathogenesis and development of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2021 Feb 23;18(1):22. doi: 10.1186/s12986-021-00552-5.

71. Atanasovska B, Rensen SS, van der Sijde MR, Marsman G, Kumar V, Jonkers I, et al. A liver-specific long noncoding RNA with a role in cell viability is elevated in human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2017 Sep;66(3):794-808. doi: 10.1002/hep.29034.

72. Wei L, He P, Tan Z, Zhao L, Lin C, Wei Z. Unveiling the role of the KLF4/Lnc18q22.2/ULBP3 axis in the tumorigenesis and immune escape of hepatocellular carcinoma under hypoxic condition. *J Cell Mol Med*. 2024 May;28(10):e18411. doi: 10.1111/jcmm.18411.

73. Lin Y, Wang S, Gao L, Zhou Z, Yang Z, Lin J, et al. Oscillating lncRNA Platr4 regulates NLRP3 inflammasome to ameliorate non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(1):426-444. doi: 10.7150/thno.50281.

74. Chen Y, Chen X, Gao J, Xu C, Xu P, Li Y, et al. Long non-coding RNA FLRL2 alleviated nonalcoholic fatty liver disease through

Arnt1-Sirt1 pathway. *FASEB J*. 2019 Oct;33(10):11411-11419. doi: 10.1096/fj.201900643RRR.

75. Meng D, Zhang F, Yu W, Zhang X, Yin G, Liang P, et al. Biological Role and Related Natural Products of SIRT1 in Nonalcoholic Fatty Liver. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Dec 8;16:4043-4064. doi: 10.2147/DMSO.S437865.

76. Gadallah SH, Eissa S, Ghanem HM, Ahmed EK, Hasannin AH, El Mahdy MM, Matboli M. Probiotic-prebiotic-synbiotic modulation of (YAP1, LATS1 and NF2 mRNAs/miR-1205/lncRNA SRD5A3-AS1) panel in NASH animal model. *Biomed Pharmacother*. 2021 Aug;140:111781. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111781.

Received 30.12.2025

Revised 27.02.2026

Accepted 03.03.2026 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6291-5386

Anna Nikulina, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; https://orcid.org/0000-0002-8617-9341

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

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Епігенетичний вплив довгих некодуючих РНК на розвиток метаболічно асоційованого стеатогепатиту

Резюме. Актуальність. Довгі некодуючі РНК (long non-coding RNA — lncR) характеризуються високим ступенем тканинспецифічної експресії генів, що дозволяє розглядати певні їх супупності як діагностичні маркери метаболічно асоційованого стеатогепатиту (metabolic-associated steatohepatitis — MASH). **Метою** цього огляду є надати сучасні дані щодо ролі довгих некодуючих РНК в епігенетичному впливі на розвиток метаболічно асоційованого стеатогепатиту шляхом аналізу даних сучасної наукової літератури. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз 76 літературних джерел баз даних MEDLINE, Embase, PreMedline In-Process & Other Non-Indexed Citations, The Cochrane Systematic Reviews Database, DARE, NHS EED та HTA, Web of Knowledge Science Citation Index, Web of Knowledge ISI Proceedings, CRD, BIOSIS за останні п'ять років, які були відібрані за ключовими словами: довгі некодуючі стеатогенні РНК; епігенетична регуляція; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією; ожиріння. PROSPERO CRD420250652980. **Аналіз літератури.** Темпоральний аналіз

показав, що періодичні флуктуації експресії більшості lncR призводять до розвитку як запалення, так і продукції прозапальних цитокінів. Інгібування фактора транскрипції NF-κB пригнічує активність експресії більшості прозапальних lncR. Довгі некодуючі РНК беруть участь у розвитку MASH переважно шляхом активації прозапальних сигнальних шляхів, факторів транскрипції (NF-κB, AP-1) та інфламасом. Довгі некодуючі РНК, регулюючи рівень експресії цитокінів (IL-1β, IL-6, TNF) та хемокінів (CCL2, CXCL1, CXCL5), визначають рекрутинг прозапальних імуніцитів, місцеву судинну реакцію і, як наслідок, ступінь запальної реакції тканини печінки при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій із метаболічною дисфункцією. **Висновки.** Прозапальні й протизапальні lncR є епігенетичними регуляторами запалення печінки, що визначають розвиток MASH і можуть розглядатися як потенційні мішені протизапальної медикаментозної терапії хворих на MASH.

Ключові слова: діти; ожиріння; метаболічно асоційований стеатогепатит; довгі некодуючі РНК; огляд літератури