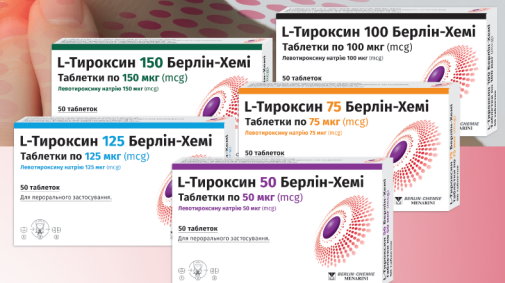


МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



L-ТИРОКСИН Левотироксину натрію 50/75/100/125/150 мкг БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози^{5, 6} проти гіпотиреозу¹⁻⁴

- Удосконалений, захищений патентом препарат левотироксину натрію для лікування гіпотиреозу^{5, 6*}
- Висока стабільність у будь-якому кліматі протягом 3 років^{5, 6}
 - Збільшення температури зберігання до 30 °C і терміну зберігання до 3 років¹⁻⁴
 - Фольгований блистер¹⁻⁴
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів^{1-4, 7, 8}
 - Немає допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування (лактози, натрію, манітолу та інших)^{1-4, 6}
- Без компонентів тваринного походження¹⁻⁴
- Таблетку можна розділити на рівні дози¹⁻⁴

Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом цинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарські засоби L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ / L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 / № UA/8133/01/01; L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03; L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04; L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05.
Діючі речовини: 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання.** Добровільний зоб з еутиреозним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреозним станом функції щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супревенна та замісна терапія раку щитовидної залози, поповнення чашом після тиреоїдотомії – для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг; доцільний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреозного функціонального стану – для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг; як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії – для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гілофізна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; одностороннє застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто і часто: прикорене серцебиття, безсоння, головні біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність. **Спосіб застосування та дози.** Індивідуальну добову дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (ожки 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Пліткер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01, останній перегляд 08.09.2025. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, останній перегляд 08.09.2025. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, останній перегляд 08.09.2025. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05, останній перегляд 08.09.2025. 5. Патент Європейського патентного відомства № EP3576795A1 на пероральний тиреоїдний терапевтичний засіб, термін дії до 02 лютого 2038 року. Доступний за посиланням: <https://patents.google.com/patent/EP3576795A1/en>. 6. Патент Національного органу інтелектуальної власності ДП «Український інститут інтелектуальної власності» № UA124642C від 20.10.2021. Доступний за посиланням: Бюлетень «Інформаційна власність» №42, 2021 рік. 7. Annex to the European Commission guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use (SANTE-2017-11668). Доступний за посиланням: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medical-products-human-use>. 8. Додаток 24 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перезреєстрацію), а також експертні матеріали про внесення змін до реєстраційних матеріалів програм для реєстраційного посвідчення, затверджені Наказом МОЗ № 426 від 26.08.2005 з змінами. Доступний за посиланням: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#n340>. * Зміна складу таблеток у частині допоміжних речовин.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.
E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua
UA-Thy-09-2025-VI-Press. Останній перегляд 14.11.2025.

Том 22,
№ 4,
2026

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

mif-ua.com

BERLIN-CHEMIE
MENARINI



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Буковинський державний медичний університет



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

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

Том 22, № 4, 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, № 4, 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 21.05.2026 р., протокол № 10*

*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. 13,02

Тираж 3000 прим. Зам. 2026-iej-156.

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, № 4, 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" (21.05.2026, Protocol № 10)

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

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 13,02
Circulation 3000. Order 2026-iej-156.

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.
(Vinnytsia, 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

Ювілеї

Професор Володимир Іванович Паньків:
до 70-річчя від дня народження 6

Оригінальні дослідження

*Сердюк А.В., Могілевський С.Ю.,
Бабенко М.С., Зяблицев С.В.*
Підвищений базовий рівень фактора
фон Віллебранда як предиктор тяжкості
та неефективності лікування
діабетичної ретинопатії 8

Стародуб Г.С., Горяїнова Н.В., Коноваленко С.В.
Роль приєднання гормонального компонента
до патогенетичної терапії
мієлодиспластичного синдрому 16

*Ковальчук А.В., Зінич О.В., Шишкань-Шишова К.О.,
Кушнарєва Н.М., Прибила О.В., Шупрович А.А.*
Оксидативний стрес, інсулінорезистентність
і серцево-судинний ризик у пацієнтів
із цукровим діабетом 2-го типу
в умовах хронічного стресу воєнного часу:
клініко-біохімічне дослідження
8-ізо-простагландину F2α 21

Ali Adil Ajeel
Зв'язок маркерів окиснювального стресу
та дисбалансу мікроелементів
із глікемічним контролем
при цукровому діабеті 2-го типу 29

*Гуда Б.Б., Тимків А.В., Комісаренко І.І.,
Остафійчук М.В., Гамезардашвілі І.В.,
Юхимчук О.О.*
Анапластичний рак щитоподібної залози:
клініко-онкологічні характеристики
та прогностичні чинники
найлетальнішого тиреоїдного раку 34

*Ждан В.М., Ткаченко М.В., Бабаніна М.Ю.,
Волченко Г.В., Кир'ян О.А., Кітура Є.М.,
Іваницький І.В., Лебідь В.Г.*
Роль андрогенів у формуванні
клінічного профілю системного
червоного вовчачка серед чоловіків 44

Contents

Jubilee

Professor Volodymyr Ivanovych Pankiv:
on the occasion of his 70th birthday 6

Original Researches

*A.V. Serdiuk, S.Yu. Mogilevskyy,
M.S. Babenko, S.V. Ziablitsev*
Elevated baseline von Willebrand
factor levels indicate greater disease
severity and predict treatment failure
in diabetic retinopathy 8

H.S. Starodub, N.V. Horiainova, S.V. Konovalenko
The role of adding a hormonal component
to the pathogenetic therapy
of myelodysplastic syndrome 16

*A.V. Kovalchuk, O.V. Zynych, K.O. Shyshkan-Shyshova,
N.M. Kushnarova, O.V. Prybyla, A.A. Shuprovych*
Oxidative stress, insulin resistance,
and cardiovascular risk in patients
with type 2 diabetes mellitus
under chronic wartime stress:
a clinical-biochemical study
of 8-iso-prostaglandin F2α 21

Ali Adil Ajeel
Association of oxidative stress markers
and trace element imbalance
with glycemic control
in type 2 diabetes mellitus 29

*B.B. Guda, A.V. Tymkiv, I.I. Komisarenko,
M.V. Ostafichuk, I.V. Gamezardashvili,
O.O. Yukhymchuk*
Anaplastic thyroid cancer:
clinical characteristics
and prognostic factors
of the most lethal thyroid cancer 34

*V.M. Zhdan, M.V. Tkachenko, M.Yu. Babanina,
H.V. Volchenko, O.A. Kyrian, Ye.M. Kitura,
I.V. Ivanytskyi, V.H. Lebid*
The role of androgens in shaping
the clinical profile of systemic
lupus erythematosus in men 44

<i>Павлович О., Ткачук С.С., Павлович Л.Б., Білоус О.Д., Камишина І.І.</i>	<i>O. Pavlovysh, S.S. Tkachuk, L.B. Pavlovysh, O.D. Bilous, I.I. Kamyshna</i>
Депресивні розлади у хворих із предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу 51	Depressive disorders in patients with prediabetes and type 2 diabetes 51
<i>Hassan H. Al-Saeed</i>	<i>Hassan H. Al-Saeed</i>
Адропін, несфатин-1 та статеві гормони як метаболічні й ендокринні біомаркери в розвитку раку передміхурової залози 59	Adropin, nesfatin-1, and sex hormones as metabolic-endocrine biomarkers in prostate cancer development 59
<i>Ghufran Maytham Ali, Muntaha M.H. Al-Alouci, Reshed Zeki Obeid</i>	<i>Ghufran Maytham Ali, Muntaha M.H. Al-Alouci, Reshed Zeki Obeid</i>
Характеристика тиреоїдних та ядерних аутоантитіл при звичному невиношуванні вагітності 65	Thyroid and nuclear autoantibody profiling in recurrent pregnancy loss 65
<i>Волинський Д.А., Тимочко Н.Б., Вишиванюк В.Ю., Рудник В.Т., Геращенко А.С., Белінський М.В., Ванджюра Я.Л.</i>	<i>D.A. Volynskiy, N.B. Tymochko, V.Yu. Vyshyvaniuk, V.T. Rudnyk, A.S. Herashchenko, M.V. Bielinskyi, Ya.L. Vandzhura</i>
Кардіоренальні та вегетативні порушення в родичів військовослужбовців, які зазнали стресу під час війни: роль діабетичної нефропатії 72	Cardiorenal and autonomic impairment in war-stressed military relatives: role of diabetic nephropathy 72
<i>Хухліна О.С., Дудка І.В., Абрагамович О.О., Дудка Т.В.</i>	<i>O.S. Khukhlina, I.V. Dudka, O.O. Abrahamovych, T.V. Dudka</i>
Протизапальний засіб для корекції розладів вуглеводного та ліпідного обміну при панкреатогенному цукровому діабеті за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту і хронічного обструктивного захворювання легень 79	Anti-inflammatory drug for correction of disorders of carbohydrate and lipid metabolism in pancreatogenic diabetes with comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease 79
<i>Жердьова Н.М., Копчак О.О., Тодуров І.М., Перехрестенко О.В., Гриневич К.О., Степура О.А., Орлик О.С.</i>	<i>N.M. Zherdova, O.O. Kopchak, I.M. Todurov, O.V. Perekhrestenko, K.O. Hrynevych, O.A. Stepura, O.S. Orlyk</i>
Оцінка психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів з метаболічним синдромом 86	Assessment of psychoemotional state and cognitive functions in patients with metabolic syndrome 86
<i>Зінич П.П., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Шелкової Е.А., Болгов М.Ю.</i>	<i>P.P. Zynych, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, Ye.A. Shelkovoï, M.Yu. Bolhov</i>
Експресія транскрипційних факторів EMT Twist1 і Slug у доброякісних та злоякісних пухлинах щитоподібної залози 94	Expression of EMT transcription factors Twist1 and Slug in benign and malignant thyroid tumors 94

Огляд

<i>Сергієнко О.О., Гоцько М.Є., Олійник А.Ю., Сергієнко В.О.</i>	<i>A.A. Serhiyenko, M.Ye. Hotsko, A.Yu. Oliinyk, V.A. Serhiyenko</i>
Кверцетин і серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті 2-го типу (нарративний огляд) 101	Quercetin and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus (narrative review) 101

Review

<i>A.A. Serhiyenko, M.Ye. Hotsko, A.Yu. Oliinyk, V.A. Serhiyenko</i>	<i>A.A. Serhiyenko, M.Ye. Hotsko, A.Yu. Oliinyk, V.A. Serhiyenko</i>
Кверцетин і серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті 2-го типу (нарративний огляд) 101	Quercetin and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus (narrative review) 101

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.4.2026.1719>

Професор Володимир Іванович Паньків: до 70-річчя від дня народження



12 квітня 2026 року професор Володимир Іванович Паньків розгорнув особливий, ювілейний випуск свого життєвого літопису. Його шлях — це шляхетне сходження до вершин, яке він розпочав самотужки, попри всі виклики долі, перетворивши своє життя на простір, де висока наука гармонійно єднається з музикою душі та незламним завзяттям. Цей шлях осяяний батьківською зорею.

На вибір професії вплинув приклад батька: Іван Паньків — випускник найстарішого в Європі медичного факультету університету Монпельє (Франція), де

в 1939 році здобув ступінь доктора медицини. Повернувшись до тоді ще польської Галичини за декілька місяців до початку Другої світової війни, Іван Паньків усе своє подальше життя присвятив служінню людям у рідному краї. Лікарський хист батька передався дітям і внукам.

Володимир Паньків примножив родинну традицію власними зверненнями: від золотої медалі в Коломийській середній школі № 1 до визнання його у світовому науковому товаристві.

Ще з шестирічного віку, тримаючи в руках скрипку, а згодом майстерно акомпануючи на фортепіано, Володимир Паньків вчився головного — відчувати гармонію. Дитяча мрія стати диригентом знайшла своє втілення в медицині. Професор часто вказує: «Диригент має відчувати найменшу фальш у звучанні оркестру, так само як і лікар — у роботі організму». Цей тонкий слух до життя доповнився ще одним талантом — жагою до пізнання світу.

Після навчання в Івано-Франківському державному медичному інституті вся подальша медична практика В.І. Паньківа пов'язана з ендокринологією. Працюючи протягом двох подальших десятиліть районним ендокринологом, він науково обґрунтував і розробив програму скринінгу цукрового діабету, а також організував низку експедицій до гірських сіл Прикарпаття і Буковини. Упродовж 1983–1987 рр. навчався в заочній аспірантурі при Київському науково-дослідному інституті ендокринології та обміну речовин. Під керівництвом академіка А.С. Єфімова у 1988 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Частота судинних ускладнень у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом», а в 1997 році — докторську на тему «Епідеміологія цукрового діабету та його ускладнень в Карпатському регіоні». У 1996 році проходив стажування з питань епідеміології цукрового діабету в Кембриджському університеті.

З 1998 до 2006 року працював асистентом, доцентом, а згодом професором кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету. З 2006 року працює в ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України».

Професор Володимир Паньків підготував 13 кандидатів і 3 докторів медичних наук. Учні професора успішно працюють в Україні та поза її межами. У доробку науковця понад 500 наукових праць, з них 111 в міжнародних базах даних Scopus і Web of Science, 12 монографій, 5 патентів України на винахід, індекс Хірша 12.

У 2005 році В.І. Паньків на конкурсній основі був призначений головним спеціалістом з ендокринології Міністерства охорони здоров'я України й очолив ендокринологічну службу України. На цій відповідальній посаді розкрився непересічний талант вченого-організатора. У 2013–2014 рр. В.І. Паньків виконував обов'язки головного позаштатного спеціаліста з ендокринології Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації. З 2020 до 2023 р. — член групи експертів МОЗ України з ендокринології, у 2019–2022 рр. — експерт Департаменту атестації кадрів Міністерства освіти і науки України із внутрішньої медицини, з 2021 р. — експерт Національного фонду досліджень України. Про визнання В.І. Паньківа як фахівця свідчить його членство у Європейській асоціації з вивчення цукрового діабету (з 1994 р.) та Європейській тиреоїдній асоціації (з 1996 р.).

Вже два десятиліття «Міжнародний ендокринологічний журнал» є символом професіоналізму, а легендарна «Сторінка редактора» — це вікно у світ, яке Володимир Паньків відкриває для кожного з читачів. Головний редактор журналу — невтомний мандрівник, чиї вітання читачам летіли з найвіддаленіших куточків планети: від Вогняної Землі до Великої Китайської стіни, від льодовиків Ісландії до Австралії і водоспаду Вікторія в Африці. З кожної подорожі професор привозить порцелянову сувенірну тарілку (а їх вже понад 1300), створюючи у своїй оселі маленький клаптик Всесвіту, серцем якого завжди залишається рідна Коломия.

За вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я, впровадження нових методів діагностики і лікування, високий професіоналізм у 2000 році Указом Президента України В.І. Паньківу присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України». Нагороджений відзнакою «Гордість медицини України» Українського медичного клубу, відзначений багатьма відомчими, громадськими, церковними нагородами.

Високий рівень професіоналізму, клінічної ерудиції та життєвої мудрості у співдружності з цілеспрямованістю, працездатністю дозволяють зустріти ювілей зі значними науковими досягненнями, планами на майбутнє.

***Редакція «Міжнародного ендокринологічного журналу»
в день славного ювілею Володимира Івановича Паньківа
бажає йому не втрачати найкращих людських рис та тримати свій неповторний,
бадьорий темп життя, щоб здоров'я було міцним, а віра та витримка
допомогали долати будь-які життєві перепони.***



A. V. Serdiuk¹, S. Yu. Mogilevskyy², M. S. Babenko³, S. V. Ziablitsev³
¹ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Elevated baseline von Willebrand factor levels indicate greater disease severity and predict treatment failure in diabetic retinopathy

Abstract. Background. The search for systemic biomarkers capable of reflecting the activity of diabetic retinopathy (DR) and predicting adverse treatment outcomes is an important clinical task of modern ophthalmology. Of particular interest is von Willebrand factor (vWF), which is a marker of endothelial dysfunction. Therefore, our aim was to evaluate the association of baseline vWF levels with the stage of DR and treatment failure, defined as rapid DR progression within 2 years, as well as to establish its potential prognostic utility in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods.** The study analyzed data from 136 T2DM patients with DR. DR stages were classified according to the WHO criteria as non-proliferative, pre-proliferative, and proliferative DR. The association of vWF with disease progression was assessed using ordinal and binary logistic regression models, adjusted for clinical confounders (age, sex, T2DM duration, glycated hemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure, and baseline active ophthalmic treatment). Predictive utility was determined via ROC analysis with repeated stratified 5-fold cross-validation (50 repeats). **Results.** The presence of treatment failure was observed in 58.1 % of cases. vWF levels consistently increased with DR severity: 16.37 µg/mL in non-proliferative, 30.66 µg/mL in pre-proliferative, and 41.49 µg/mL in proliferative DR ($p < 0.001$). In treatment failure, vWF levels were significantly higher (34.26 µg/mL) compared to its absence (18.01 µg/mL; $p < 0.001$). In adjusted models, a 1 µg/mL increase in vWF independently increased the odds of a more severe DR stage (OR 1.23; $p < 0.001$) and treatment failure (OR 1.19; $p < 0.001$). The area under the ROC curve was 0.846; an optimal cut-off of 29.37 µg/mL yielded a sensitivity of 64.6 % and a specificity of 93.0 %. **Conclusions.** Baseline vWF levels demonstrate a consistent association with DR severity and represent a clinically relevant predictor for risk stratification of treatment failure in patients with T2DM.

Keywords: diabetic retinopathy; von Willebrand factor; diabetes mellitus type 2; biomarkers; treatment failure

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains a leading cause of chronic microvascular complications, with diabetic retinopathy (DR) being its primary ophthalmological manifestation. According to recent meta-analytical estimates, DR affects approximately one in five patients with diabetes, with clinically significant, vision-threatening forms accounting for a substantial proportion of cases [1]. Despite standardized screening, staging, and treatment protocols, the clinical course of DR in patients with T2DM remains highly heterogeneous. While the condition remains relatively stable for extended periods in some pa-

tients, others experience accelerated progression even with modern ophthalmological interventions [2]. The introduction of panretinal photocoagulation (PRP) and intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors has substantially improved the prognosis for vision-threatening forms of DR; however, it has not eliminated the disparity in progression rates among patients with similar baseline ophthalmological status [2, 3]. Consequently, identifying systemic biomarkers capable of reflecting current biological disease activity and predicting an adverse clinical trajectory represents a critical practical task in modern ophthalmology.

The contemporary understanding of DR has evolved beyond a purely microangiopathic concept, redefining it as a neurovascular disease where metabolic, vascular, inflammatory, and neuroglial mechanisms operate concurrently and mutually reinforce one another [3, 4]. Chronic hyperglycemia, oxidative stress, and concomitant cardiometabolic disorders trigger retinal endothelial activation, breakdown of the blood-retinal barrier, microcirculatory dysfunction, and the progressive development of capillary nonperfusion [3, 4]. Experimental studies have compellingly demonstrated that leukostasis and leukocyte-mediated endothelial cell injury serve as key mechanisms driving increased vascular permeability, capillary dropout, and the progression of retinal ischemic changes [5, 6]. Therefore, DR should be viewed not merely as a consequence of prolonged hyperglycemia, but rather as a condition where endothelial dysfunction, low-grade inflammation, and hemostatic shifts collectively constitute the pathobiological foundation for a more severe disease course [4, 7].

In this context, von Willebrand factor (vWF) attracts particular attention. It is a large multimeric glycoprotein synthesized primarily by endothelial cells and megakaryocytes, stored in Weibel-Palade bodies and platelet α -granules, and released into the bloodstream upon endothelial activation or injury [8]. Classically, vWF is regarded as a key mediator of platelet adhesion to the subendothelium under conditions of high shear stress and as a carrier for factor VIII; however, its significance is no longer confined solely to hemostasis [8–10]. Evidence indicates that vWF partakes in the crosstalk between the endothelium, platelets, leukocytes, and the vascular wall, integrating prothrombotic and proinflammatory signals [9, 10]. Thus, an increase in its circulating concentration may reflect not only a hypercoagulable shift but also the cumulative burden of endothelial damage and microvascular maladaptation. This holds particular importance for patients with T2DM, as the diabetic vascular milieu is inherently characterized by proaggregatory and prothrombotic alterations capable of exacerbating capillary occlusion and tissue ischemia [7, 10].

The clinical interest in systemic biomarkers of endothelial activation in DR is well-established. Comprehensive reviews of DR biomarkers highlight inflammatory, adhesion, coagulation, and endothelial injury molecules, including vWF, as potentially informative candidates [11]. Nevertheless, the clinical evidence base remains heterogeneous. In cohorts of T2DM patients, markers of endothelial dysfunction and low-grade inflammation have been linked to the subsequent progression of retinopathy [12, 13]. Prospective studies in other diabetic populations have similarly demonstrated that circulating indicators of inflammation and endothelial activation may precede an adverse DR trajectory [14–16]. However, the majority of these studies focused on broader biomarker panels rather than specifically investigating vWF, and their outcomes were substantially influenced by the type of diabetes, study design, follow-up duration, and selected clinical endpoints [11–16]. This distinction is crucial for clinical implementation, as a systemic marker holds practical value only if it extends beyond reflecting generalized vascular dysfunction to accurately predicting the specific disease trajectory in a patient with established DR. Consequently, whether vWF

alone can serve as a sufficiently sensitive systemic indicator of a more severe DR phenotype and an adverse clinical trajectory in T2DM remains an open question.

The practical utility of such an approach is evident. If baseline vWF levels genuinely reflect the cumulative burden of endothelial damage, hemostatic activation, and microvascular ischemia, their measurement could complement standard ophthalmological staging and help identify patients with a high probability of rapid progression, even following initial treatment. Such prognostic information is highly sought after in real-world clinical practice, where decisions regarding observation intensity, follow-up frequency, and timely therapy escalation must be made before irreversible changes to the ocular fundus occur.

In light of these considerations, the **aim** of our study was to evaluate the association of baseline vWF levels with the stage of DR and treatment failure — defined as rapid DR progression within two years — as well as to determine its potential prognostic utility in patients with T2DM.

Materials and methods

All studies were conducted in compliance with the core provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the World Medical Association's Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects (1964, with subsequent amendments, including the 2000 version), and in accordance with the current legislation of Ukraine. The study protocol was approved by the Ethics and Academic Integrity Commission of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The study utilized a prospective cohort design. All patients included in the study provided informed consent to participate.

The study included 136 patients with T2DM and DR. The stage of DR was classified according to the WHO criteria [17] as follows: non-proliferative DR (NPDR) in 60 patients, pre-proliferative DR (PPDR) in 42 patients, and proliferative DR (PDR) in 34 patients.

During the two-year follow-up period, patients received differentiated treatment. Patients with NPDR underwent conservative therapy, which consisted of glycemic control, normalization of hemostatic parameters, administration of angioprotective and metabolic agents, as well as the prescription of statins and fibrates based on clinical indications. Patients with PPDR and PDR underwent laser interventions in the form of PRP and, if necessary, focal laser photocoagulation. Additionally, these cohorts were predominantly prescribed a course of anti-VEGF therapy, comprising five monthly intravitreal injections. Surgical intervention was primarily applied in patients with PDR, consisting of a three-port closed subtotal vitrectomy (25-gauge) combined with PRP, removal of epiretinal membranes, and endotamponade (depending on the stage of the pathological process, either an 18% C₃F₈ gas-air mixture or 5700 mPa silicone oil was used). A combined approach was also utilized for patients with PPDR and PDR, integrating intravitreal anti-VEGF injections, PRP, and a closed three-port subtotal 25-gauge vitrectomy.

All patients underwent standard ophthalmological examinations: visual acuity testing using a Huvitz CCP-3100 chart projector and a Huvitz HDR-7000 digital phoropter; static perimetry with a Carl Zeiss Meditec Humphrey Field

Analyzer 740i; refractometry using a Huvitz HRK-7000 auto-refractor; tonometry with a Huvitz HNT-7000 automated non-contact tonometer; corneal pachymetry using an Oculus Pentacam AXL; biomicroscopy with a Kanghua SLM-2ER slit lamp; gonioscopy using an Ocular three-mirror Goldmann contact lens; ophthalmoscopy utilizing Volk Digital wide-field lenses and an Ocular three-mirror Goldmann contact lens; and optical coherence tomography (OCT) performed on an Optovue RTVue RT-100, 100-2 device. When necessary, fundus photography was obtained using a TOPCON TRC-NW7SF fundus camera, and fluorescein angiography was performed based on clinical indications. The presence of any active ophthalmological treatment at baseline was documented. Treatment failure was operationalized as rapid DR progression within two years (a binary variable).

Serum glycated hemoglobin (HbA1c, %) levels were determined via a colorimetric method using Roche Diagnostics reagents (USA) and a Cobas c311 biochemical analyzer (Germany). The vWF level ($\mu\text{g}/\text{mL}$) was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (Peninsula Laboratories, Inc., USA) using a Stat Fax 303 Plus microplate reader (Awareness Technology, Inc., USA) and was evaluated as a continuous variable. Furthermore, clinical and demographic data were collected, including age, T2DM duration, and systolic blood pressure (SBP) levels.

Statistical analysis and all calculations were performed in EZR v.1.73 (a graphical user interface for R statistical software v.4.5.3, R Foundation for Statistical Computing, Austria) [18]. The normality of continuous variable distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Given the non-normal distribution, continuous data were presented as the median (Me) and interquartile range (IQR) [Q1-Q3], while categorical variables were expressed as absolute values and relative frequencies, n (%). Intergroup comparisons were conducted using the Mann-Whitney U test (for two groups) and the Kruskal-Wallis test (for three or more groups), whereas Pearson's χ^2 test was utilized for categorical data. The linear trend of proportions across ordered DR stages and quartiles was evaluated using the trend test.

The association of vWF with the DR stage was assessed using ordinal logistic regression. The adjusted model for the DR stage was constructed accounting for age, sex, T2DM duration, HbA1c, and SBP. The association of vWF with treatment failure was evaluated using binary logistic regression. The adjusted model for treatment failure included age, sex, T2DM duration, HbA1c, SBP, baseline DR stage, and any active ophthalmological treatment at baseline. Regression analysis results were presented as the unstandardized regression coefficient (B), odds ratio (OR), and 95% confidence interval (CI). To verify the dose-dependent nature of the association, a quartile analysis of vWF was performed.

The prognostic utility of vWF regarding treatment failure was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis with the calculation of the area under the curve (AUC). The optimal cut-off value was determined by the Youden index, accompanied by the calculation of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). To confirm the stability of the results, internal validation was conducted using repeated stratified 5-fold cross-validation (50 repeats). The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The study analyzed the clinical and metabolic data of 136 patients with T2DM and DR. According to disease severity, the cohort was distributed as follows: NPDR accounted for 44.1 % ($n = 60$), PPDR for 30.9 % ($n = 42$), and PDR for 25.0 % ($n = 34$). Overall, within the studied cohort, treatment failure — defined as the rapid progression of retinopathy over a 2-year period — was recorded in 58.1 % ($n = 79$) of cases.

To elucidate baseline differences, we compared the clinical and metabolic profiles of patients according to the achievement of the clinical endpoint (Table 1). Patients with recorded treatment failure exhibited a significantly higher HbA1c level compared to the treatment success group (10.25 vs. 8.40 %, $p < 0.001$), along with a statistically significant shift in the baseline distribution of DR stages toward more severe forms ($p < 0.001$).

Table 1. Baseline clinical and metabolic characteristics of patients according to the development of treatment failure

Parameter	Treatment success ($n = 57$)	Treatment failure ($n = 79$)	p-value
Age, years	64 [59–67]	65 [59–72]	0.100
Male sex, n (%)	35 (61.4)	47 (59.5)	0.963
T2DM duration, years	15 [13–18]	16 [13–20]	0.241
SBP, mmHg	150 [140–165]	160 [145–170]	0.061
HbA1c, %	8.40 [7.60–9.50]	10.25 [8.43–11.30]	< 0.001
DR stage, n (%)			< 0.001
— NPDR	42 (73.7)	18 (22.8)	< 0.001
— PPDR	9 (15.8)	33 (41.8)	< 0.001
— PDR	6 (10.5)	28 (35.4)	< 0.001
Active ophthalmological treatment, n (%)	27 (47.4)	74 (93.7)	< 0.001
vWF, $\mu\text{g}/\text{mL}$	18.01 [12.68–24.62]	34.26 [24.54–42.24]	< 0.001

Notes: data are presented as the median (Me) and interquartile range [Q1-Q3] for continuous variables, and as absolute values (n) and relative frequencies (%) for categorical variables. The Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables between the two groups, and Pearson's χ^2 test was used for categorical variables.

Furthermore, these patients required active ophthalmological treatment at their initial presentation significantly more often (93.7 vs. 47.4 %, $p < 0.001$). The most pronounced difference was the baseline vWF level, which was nearly twice as high in the treatment failure group: 34.26 [24.54–42.24] $\mu\text{g/mL}$ versus 18.01 [12.68–24.62] $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0.001$). Conversely, the groups did not differ significantly in terms of age, sex, T2DM duration, and SBP levels.

A more detailed analysis revealed that the frequency of treatment failure cases exhibited a pronounced stage-dependent gradient. It increased significantly from 30.0 % (18 of 60 patients) in NPDR to 78.6 % (33 of 42) in PPDR, reaching 82.4 % (28 of 34) in PDR (p for trend < 0.001) (Fig. 1). Concurrently with the deterioration of the clinical phenotype, a consistent elevation in the level of this endothelial marker was observed. The vWF level increased monotonically from 16.37 [12.36–20.18] $\mu\text{g/mL}$ in NPDR to 30.66 [27.18–38.17] $\mu\text{g/mL}$ in PPDR, peaking at 41.49 [34.95–45.80] $\mu\text{g/mL}$ in PDR (Kruskal-Wallis $p < 0.001$). This was further confirmed by a strong positive correlation (Spearman's $\rho = 0.841$, $p < 0.001$) (Fig. 2).

To isolate the independent prognostic impact of vWF from the effects of potential confounders, we applied logistic regression models (Table 2). In the ordinal regression model, a 1 $\mu\text{g/mL}$ increase in vWF concentration was robustly associated with higher odds of a more severe DR stage, even after full adjustment for age, sex, diabetes duration, HbA1c, and SBP (adjusted OR 1.23; 95% CI 1.15–1.31; $p < 0.001$). A similar pattern was observed for the primary endpoint: in the binary logistic regression, vWF remained an indepen-

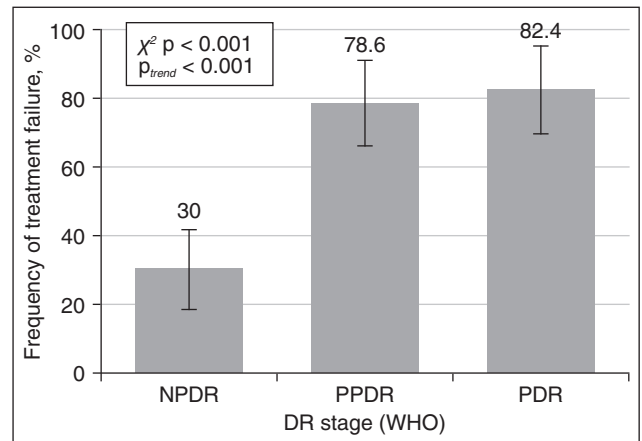


Figure 1. Frequency of treatment failure cases according to diabetic retinopathy stages

Notes: data are presented as bar charts, where the bar height represents the proportion of patients (%), and the error bars indicate the 95% CI. Intergroup differences were assessed using Pearson's χ^2 test; the presence of a linear trend was evaluated by an appropriate trend test ($p_{\text{trend}} < 0.001$).

dent predictor of treatment failure after adjusting not only for systemic metabolic and hemodynamic factors but also for the baseline DR stage and the presence of active ophthalmological treatment at the initial presentation (adjusted OR 1.19; 95% CI 1.07–1.32; $p < 0.001$).

The potential dose-dependent nature of the association between the investigated biomarker and treatment failure is illustrated by the analysis of event frequencies across vWF

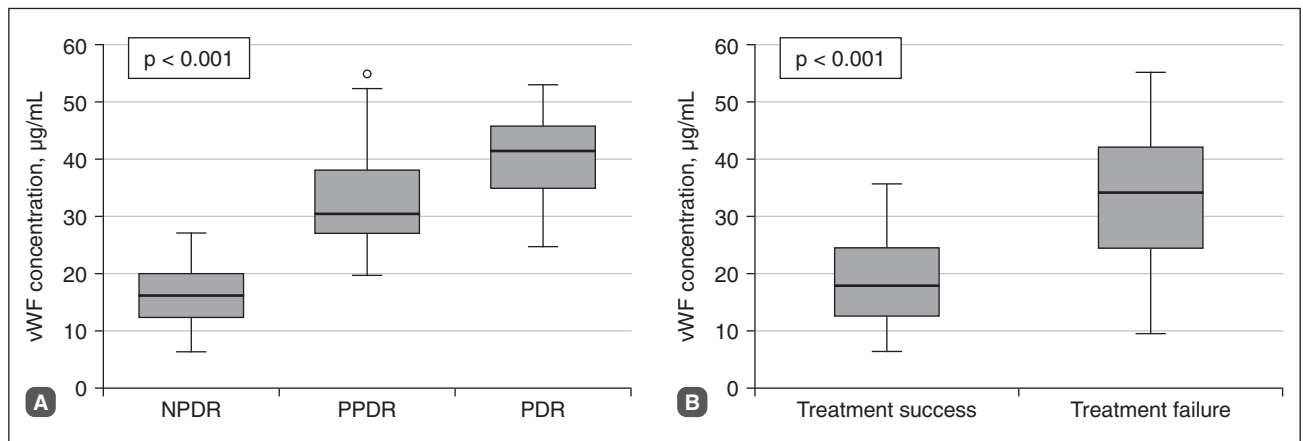


Figure 2. Distribution of baseline vWF concentrations according to diabetic retinopathy stages (A) and treatment efficacy (B)

Notes: data are presented as boxplots, where the horizontal line represents the median, the box indicates the IQR, and the whiskers extend to $1.5 \times \text{IQR}$. Intergroup differences were assessed using the Kruskal-Wallis test (A) and the Mann-Whitney U test (B) ($p < 0.001$ for both comparisons).

Table 2. Association of vWF with DR stage and treatment failure: results of logistic regression analysis

Endpoint	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
More severe DR stage*	1.26 (1.19–1.33)	< 0.001	1.23 (1.15–1.31)	< 0.001
Treatment failure**	1.16 (1.10–1.22)	< 0.001	1.19 (1.07–1.32)	< 0.001

Notes: data are presented as OR with 95% CI per 1 $\mu\text{g/mL}$ increase in vWF concentration; * — the association was evaluated using ordinal logistic regression (the adjusted model included age, sex, T2DM duration, HbA1c, and SBP); ** — the association was evaluated using binary logistic regression (the adjusted model included age, sex, T2DM duration, HbA1c, SBP, baseline DR stage, and the presence of any active ophthalmological treatment at baseline).

distribution quartiles within the entire sample. A pronounced linear trend was observed ($p_{\text{trend}} < 0.001$): while in the first quartile (Q1, median vWF 13.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$) treatment failure was recorded in only 20.6 % of cases, it increased to 47.1 % in the second quartile (Q2, 21.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and 64.7 % in the third quartile (Q3, 30.66 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Notably, among patients with the highest marker levels (Q4, 43.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 100.0 % of the examined individuals experienced therapeutic failure (Fig. 3).

In light of the observed associations, the final step involved evaluating the practical discriminatory ability of vWF using ROC analysis. The AUC for the marker was 0.846 (95% CI 0.778–0.904), indicating its good prognostic utility for risk stratification of rapid DR progression (Fig. 4). The optimal cut-off value, determined by the Youden index, was

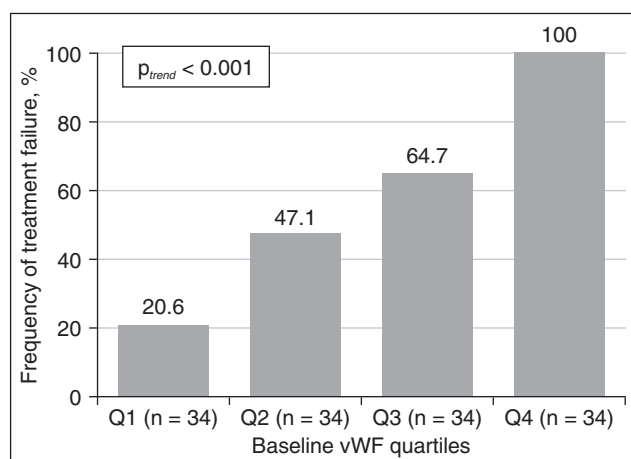


Figure 3. Frequency of treatment failure cases according to baseline vWF quartiles

Notes: data are presented as bar charts indicating the proportion of patients (%) with rapid diabetic retinopathy progression (within 2 years) in each of the four marker distribution quartiles (Q1–Q4). The statistical significance of the gradual increase in event frequency was evaluated using a linear trend test ($p_{\text{trend}} < 0.001$).

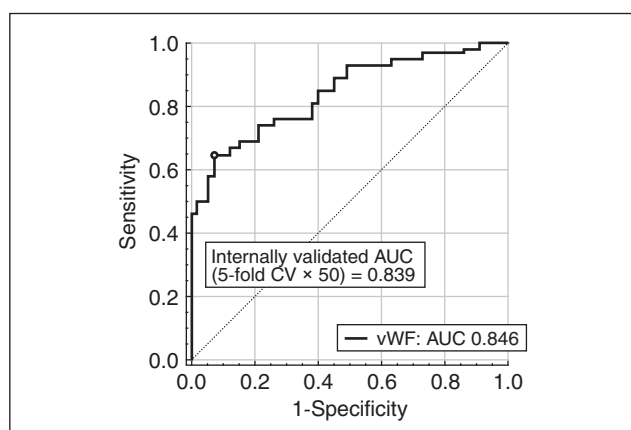


Figure 4. ROC curve of the prognostic value of baseline vWF for treatment failure

Notes: the graph displays the trade-off between the marker's sensitivity and specificity. The diagonal line represents the level of random guessing (AUC = 0.500). The point on the curve indicates the optimal cut-off value determined by the Youden index. Internal validation of the model was performed using repeated stratified 5-fold cross-validation (50 repeats) (5-fold CV \times 50).

29.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Utilizing this cut-off yielded a marker sensitivity of 64.6 % and a specificity of 93.0 %, while the positive and negative predictive values for the studied cohort were 92.7 and 65.4 %, respectively.

The stability of this model was confirmed through an internal validation procedure (repeated stratified 5-fold cross-validation with 50 repeats), where the mean validated AUC reached 0.839.

The accumulated data indicate that the baseline vWF level demonstrates a consistent and statistically robust association with the course of DR, providing a rationale for its consideration as a clinically relevant biomarker for risk stratification.

Discussion

This study demonstrated that the baseline vWF level not only increased monotonically from NPDR to PDR but was also significantly higher in patients exhibiting rapid disease progression within two years following initial treatment. Crucially, this association remained significant after adjusting for age, sex, T2DM duration, HbA1c levels, SBP, baseline DR stage, and the presence of active ophthalmological treatment. The combination of a stage-dependent gradient, independent associations in regression models, quartile risk escalation, and the marker's good discriminatory ability indicates that vWF reflects a clinically relevant component of the pathobiology of progressive DR.

These findings align with the contemporary understanding of DR as a neurovascular disorder, wherein chronic hyperglycemia, endothelial dysfunction, inflammation, and hemostatic shifts mutually reinforce each other [3, 4, 8–10, 12–16]. Therefore, vWF emerges as a promising systemic biomarker integrating features of endothelial activation, a prothrombotic shift, and vascular inflammation [8–10]. Current literature increasingly emphasizes the molecular and vascular mechanisms of DR and the need for a more individualized risk assessment that extends beyond purely morphological staging [19–25]. In this context, our results are significant as they demonstrate the association of vWF not only with current DR severity but also with subsequent treatment failure.

The literature concerning vWF in DR remains heterogeneous but generally does not contradict our findings. Kassab et al. (2023) reported that vWF levels were higher in T2DM patients with DR and correlated with age, diabetes duration, HbA1c, and albuminuria; however, the independent association was not maintained in multivariate analysis, and the difference between non-proliferative and proliferative forms did not reach statistical significance [26]. Other studies have yielded conflicting results, ranging from a lack of significant differences in levels of vWF or other endothelial dysfunction markers in certain clinical cohorts [27–29] to the identification of associations between vWF, early retinal blood flow changes, or the presence of retinopathy [30, 31]. Domingueti et al. (2016) found that vWF levels were elevated in patients with retinopathy, but following multivariate adjustment, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13 (ADAMTS13), D-dimer, and cystatin C remained more robust markers than vWF itself [31]. This heterogeneity can be attributed to differences in study designs,

type of diabetes, concomitant nephrovascular involvement, DR phenotyping criteria, and clinical endpoints. Against this background, our study is notable for analyzing not merely the presence of DR, but its stage-dependent nature and subsequent clinical trajectory following initial treatment.

Pathophysiologically, the observed associations are highly plausible. von Willebrand factor is rapidly released from the Weibel-Palade bodies of activated endothelial cells, facilitating platelet adhesion to the damaged vascular wall, stabilizing factor VIII, and concurrently contributing to the formation of a proinflammatory microenvironment [8–10]. Reviews of diabetic vasculopathy and DR associated with thrombosis indicate that endothelial damage, platelet dysfunction, an imbalance of coagulation and fibrinolysis, oxidative stress, and local ischemia form a unified pathogenetic continuum [21, 22]. An additional pivotal mechanism may involve the degradation of the endothelial glycocalyx: its depletion under hyperglycemic conditions increases vascular wall permeability, exacerbates leukocyte and platelet contact with the endothelium, and promotes the progression of microvascular damage [23]. Under these conditions, an elevated circulating vWF level may reflect a predisposition to capillary occlusion, nonperfusion, and ischemic retinal remodeling.

Importantly, in diabetes, not only the quantity of vWF but also its functional state may be significant: the oxidative modification of vWF is associated with thrombotic angiopathies, and impaired proteolysis by ADAMTS13 potentially amplifies the molecule's thrombogenicity [32]. A morphological study by Boeri et al. (1994) demonstrated that vWF content and synthesis in retinal vessels during DR are not necessarily upregulated compared to controls, which aligns with the premise of its regulated release from the endothelium without an obligate enhancement of local expression [33].

Nevertheless, vWF is unlikely to be a retina-specific marker. Meta-analyses and prospective observations in T2DM indicate that elevated vWF levels are also associated with broader systemic vasculopathy, specifically cardiovascular diseases and adverse outcomes [34–36]. On one hand, this limits the organ-specificity of the marker; on the other hand, it elucidates its prognostic informativeness for DR: high vWF likely reflects the cumulative burden of generalized endothelial dysfunction, wherein retinal microcirculation is merely one of the target organs.

It is particularly noteworthy that the association between vWF and treatment failure persisted after adjusting for the baseline DR stage, HbA1c, and active treatment at baseline. A systematic review of prognostic factors for PDR development confirmed that higher HbA1c and more severe retinopathy at baseline are established independent predictors of progression, which we also determined in a previous study [37, 38]. Consequently, the association of vWF in our model is unlikely to be merely a duplication of known risk factors; it is far more probable that this marker captures an additional endothelial-hemostatic component of the process that is not fully reflected by either the ophthalmoscopic stage or parameters of glycemic control. The biological plausibility of this interpretation is further supported by experimental data, suggesting that enhancing ADAMTS13 activity reduced blood-retinal barrier breakdown, oxidative stress, and monocyte adhesion in DR models [39].

The clinical significance of these findings lies in the potential of vWF to complement standard ophthalmological staging as a straightforward systemic risk indicator. The identified quartile gradient and the high specificity of the established cut-off value suggest that an elevated baseline vWF level is capable of identifying a subgroup of patients with a particularly adverse clinical trajectory, for whom closer monitoring and early escalation of therapeutic strategy may be warranted. However, the moderate sensitivity of the marker precludes its use as a stand-alone decision-making tool; it is most likely to yield the greatest benefit when incorporated into combined predictive models alongside ophthalmological and systemic parameters [20, 24, 25, 37, 40]. Herein lies the primary novelty of our work: vWF was associated not only with a more severe stage of DR but also with the risk of its rapid progression following initial treatment.

The strengths of the study include its prospective design, the analysis of a clinically significant endpoint, adjustment for key systemic and ophthalmological confounders, quartile analysis of the risk gradient, and internal validation of the prognostic model. Concurrently, the results should be interpreted in light of certain limitations: a moderate sample size, single-point measurement of vWF, the absence of functional activity and multimeric composition assessment of the molecule, and the fact that the endpoint reflected real-world clinical progression over two years rather than the response to a strictly unified therapy. Therefore, the proposed cut-off value requires external validation in independent cohorts. Nevertheless, the obtained results provide grounds to consider vWF as a promising systemic biomarker for risk stratification of more severe DR and adverse disease progression in patients with T2DM.

Conclusions

1. In patients with type 2 diabetes mellitus, the baseline von Willebrand factor level is associated with the severity of diabetic retinopathy, demonstrating a consistent increase from the non-proliferative to the proliferative stage of the disease.
2. An elevated baseline von Willebrand factor level serves as an independent predictor of a more severe diabetic retinopathy stage, even after adjusting for major clinical confounders. This confirms its association with systemic endothelial-hemostatic dysfunction, which contributes to retinal damage.
3. A higher baseline von Willebrand factor level is independently associated with treatment failure — defined as the rapid progression of diabetic retinopathy within two years — endowing this marker with direct prognostic, rather than merely pathophysiological, significance.
4. The presence of a quartile risk gradient indicates a clinically relevant, dose-dependent nature of the observed association: as the von Willebrand factor level increases, the probability of an adverse clinical course of diabetic retinopathy escalates.
5. Von Willebrand factor may be considered a promising systemic biomarker for risk stratification of both greater disease severity and therapeutically adverse progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus; however, the proposed prognostic cut-off values necessitate further external validation.

References

- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):P66-P145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025.
- Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 17;2:16012. doi: 10.1038/nrdp.2016.12.
- Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020 Nov 6;11:583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
- Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Sep 14;96(19):10836-41. doi: 10.1073/pnas.96.19.10836.
- Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001 Jan;158(1):147-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1.
- Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):371-7. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.052.
- Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost*. 2012 Dec;10(12):2428-37. doi: 10.1111/jth.12008.
- Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. Von Willebrand factor and inflammation. *J Thromb Haemost*. 2017 Jul;15(7):1285-1294. doi: 10.1111/jth.13696.
- Gagnano F, Sperlongano S, Golia E, Natale F, Bianchi R, Crisci M, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5620314. doi: 10.1155/2017/5620314.
- Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):159-95. doi: 10.1900/RDS.2015.12.159.
- Spijkerman AM, Gall MA, Tarnow L, Twisk JW, Lauritzen E, Lund-Andersen H, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007 Sep;24(9):969-76. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02217.x.
- Mogilevskyy SYu, Serdiuk AV, Ziablitsev SV. Endothelin-1 as a biomarker of diabetic retinopathy and a factor in its progression. *Archives of Ukrainian Ophthalmology*. 2025;13(2):107-114. doi: 10.22141/2309-8147.13.2.2025.411 (in Ukrainian).
- Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr;131(4):514-21. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299.
- Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, Klein R, Cleary PA, Lachin J, et al.; DCCT/EDIC Group of Investigators. The predictive role of markers of inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015 Jan-Feb;29(1):108-14. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004.
- Ekelund C, Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M. Are soluble E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 potential predictors for the development of diabetic retinopathy in young adults, 15–34 years of age? A Swedish prospective cohort study. *PLoS One*. 2024 Jun 6;19(6):e0304173. doi: 10.1371/journal.pone.0304173.
- World Health Organization. Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9–11 November 2005. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software EZR for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
- Wang J, Song X, Xia Z, Feng S, Zhang H, Xu C, et al. Serum biomarkers for predicting microvascular complications of diabetes mellitus. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024 Aug;24(8):703-713. doi: 10.1080/14737159.2024.2391021.
- Jia G, Bai H, Mather B, Hill MA, Jia G, Sowers JR. Diabetic Vasculopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Insights. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 9;25(2):804. doi: 10.3390/ijms25020804.
- Wei H, Xiao X, Zeng S, Liu Y, Liu X, Zeng T, et al. Alterations in factors associated with diabetic retinopathy combined with thrombosis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Aug 4;102(31):e34373. doi: 10.1097/MD.00000000000034373.
- Kaur G, Harris NR. Endothelial glycocalyx in retina, hyperglycemia, and diabetic retinopathy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023 May 1;324(5):C1061-C1077. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2022.
- Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, Kaštelan H, Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020 Oct 15;30(3):030502. doi: 10.11613/BM.2020.030502.
- Jonny, Violetta L, Kartasmita AS, Supriyadi R, Rita C. Circulating Biomarkers to Predict Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Vision (Basel)*. 2023 Apr 9;7(2):34. doi: 10.3390/vision7020034.
- Kassab HS, Morsy EY, Abdurahman AN, Amin NG. Study of the relation between plasma level of von Willebrand factor and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2023;43:785-791. doi: 10.1007/s13410-022-01139-3.
- Siemianowicz K, Francuz T, Gminski J, Telega A, Syzdól M. Endothelium dysfunction markers in patients with diabetic retinopathy. *Int J Mol Med*. 2005 Mar;15(3):459-62.
- Kadıköylü G, Bolaman AZ, Sönmez HM, Oge M, Güney E, Akyol A, et al. Does von Willebrand Factor Have an Effect on the Occurrence of the Diabetic Complications? *Turk J Haematol*. 2002 Mar 5;19(1):31-7.
- Stehouwer CD, Zellenrath P, Polak BC, Baarsma GS, Nauta JJ, Donker AJ, et al. Von Willebrand factor and early diabetic retinopathy: no evidence for a relationship in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and normal urinary albumin excretion. *Diabetologia*. 1992 Jun;35(6):555-9. doi: 10.1007/BF00400484.
- Feng D, Bursell SE, Clermont AC, Lipinska I, Aiello LP, Lafjel L, et al. Von Willebrand factor and retinal circulation in early-stage retinopathy of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1694-8. doi: 10.2337/diacare.23.11.1694.
- Domingueti CP, Fuzatto JA, Fóscolo RB, Reis JS, Dusse LM, Carvalho MDG, et al. Association between von Willebrand factor, disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif member 13, D-dimer and cystatin C levels with retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2016 Aug 1;459:1-4. doi: 10.1016/j.cca.2016.05.011.

32. Oggianu L, Lancellotti S, Pitocco D, Zaccardi F, Rizzo P, Martini F, et al. The oxidative modification of von Willebrand factor is associated with thrombotic angiopathies in diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(1):e55396. doi: 10.1371/journal.pone.0055396.
33. Boeri D, Cagliero E, Podestà F, Lorenzi M. Vascular wall von Willebrand factor in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Feb;35(2):600-7.
34. Peng X, Wang X, Fan M, Zhao J, Lin L, Liu J. Plasma levels of von Willebrand factor in type 2 diabetes patients with and without cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jan;36(1):e3193. doi: 10.1002/dmrr.3193.
35. Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, Wilson PW, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham offspring study. *Circulation*. 2008 Dec 9;118(24):2533-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792986.
36. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Prognostic implications of retinopathy and a high plasma von Willebrand factor concentration in type 2 diabetic subjects with microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Mar;16(3):529-36. doi: 10.1093/ndt/16.3.529.
37. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 22;2(2):CD013775. doi: 10.1002/14651858.CD013775.pub2.
38. Serdiuk AV. Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Archives of Ukrainian Ophthalmology*. 2024;12(2):26-30. doi: 10.22141/2309-8147.12.2.2024.377 (in Ukrainian).
39. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Ahmad A, Siddiquei M, Allegaert E, Adyns L, et al. ADAMTS13 Improves Endothelial Function and Reduces Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2025 Jan 9;14(2):85. doi: 10.3390/cells14020085.
40. Mogilevskyy SYu, Serdiuk AV, Serdiuk VN, Ziablitsev SV. Model for predicting the efficacy of treating diabetic retinopathy in type 2 diabetes on the basis of determination of markers of endothelial dysfunction. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2025;5(527):3-12. doi: 10.31288/ofthalmolzh20256312.

Received 12.01.2026

Revised 23.04.2026

Accepted 01.05.2026

Information about authors

Anton V. Serdiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Propaedeutics of Internal Medicine and Laboratory Diagnostics, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anton777serdiuk@gmail.com, anton777serdiuk@icloud.com; phone: +380 (96) 314-45-19; <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Sergiy Mogilevskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology for Adults and Children, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com; phone: +380 (50) 368-25-58; <https://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

Mykola Babenko, Assistant, Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nickbabenko04@gmail.com; phone: +380 (97) 049-13-65; <https://orcid.org/0009-0000-0843-8195>

Serhii Ziablitsev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; phone: +380 (50) 328-23-87; <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

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 received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Approval for publication. All authors analyzed the results and approved the final version of the manuscript.

Disclaimer. The authors confirm that the views expressed in this article are their own and do not represent the official positions of their institution or funding body.

Ethical norms. The study involved human participants and was approved by the local Bioethics Committee. All patients provided written informed consent to participate in the study. The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study did not involve animal experiments.

Authors' contribution. A.V. Serdiuk — methodology, software, formal analysis, research, writing; S.Yu. Mogilevskyy, S.V. Ziablitsev — conceptualization, writing; M.S. Babenko — software, writing.

Сердюк А.В.¹, Могілевський С.Ю.², Бабенко М.С.³, Зяблицев С.В.³

¹ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

Підвищений базовий рівень фактора фон Віллебранда як предиктор тяжкості та неефективності лікування діабетичної ретинопатії

Резюме. *Актуальність.* Пошук системних біомаркерів, здатних відображати активність діабетичної ретинопатії (ДР) і прогнозувати несприятливі результати лікування, є важливим клінічним завданням сучасної офтальмології. Особливу увагу привертає фактор фон Віллебранда (vWF), який є маркером ендотеліальної дисфункції. Відповідно до цього *метою дослідження* було оцінити зв'язок базового рівня vWF зі стадіями ДР та неефективністю лікування, визначеною за швидким прогресуванням ДР протягом 2 років, а також встановити його потенційну прогностичну цінність у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). *Матеріали та методи.* Проаналізовано дані 136 пацієнтів із ЦД2 та ДР. Стадію ДР класифікували за критеріями ВООЗ (непроліферативна, препроліферативна, проліферативна). Зв'язок vWF із прогресуванням хвороби оцінювали за допомогою порядкової та бінарної логістичної регресії з поправкою на клінічні конфаундери (вік, стать, стаж ЦД2, глікозильований гемоглобін (HbA1c), систолічний артеріальний тиск, вихідне офтальмологічне лікування). Прогностичну здатність визначали за допомогою ROC-аналізу із бага-

торазовою (50 повторів) 5-кратною перехресною валідацією. **Результати.** Неефективність лікування було зафіксовано у 58,1 % хворих. Рівень vWF послідовно зростав залежно від тяжкості ДР: 16,37 мкг/мл при непроліферативній, 30,66 мкг/мл при препроліферативній та 41,49 мкг/мл при проліферативній стадії (p < 0,001). За неефективності лікування рівень vWF був вірогідно вищим (34,26 мкг/мл), ніж за його ефективності (18,01 мкг/мл; p < 0,001). У скоригованих моделях підвищення vWF на 1 мкг/мл незалежно збільшувало шанси більш тяжкої стадії ДР (OR 1,23; p < 0,001) та неефективності лікування (OR 1,19; p < 0,001). Площа під ROC-кривою становила 0,846; поріг 29,37 мкг/мл забезпечив чутливість 64,6 % та специфічність 93,0 %. **Висновки.** Базовий рівень vWF має стійкий зв'язок із тяжкістю ДР та є клінічно релевантним предиктором щодо стратифікації ризику неефективності лікування в пацієнтів із ЦД2.

Ключові слова: діабетична ретинопатія; фактор фон Віллебранда; цукровий діабет 2-го типу; біомаркери; неефективність лікування

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.4.2026.1721>H.S. Starodub¹, N.V. Horiainova¹, S.V. Konovalenko²¹ National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine² R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NASU, Kyiv, Ukraine

The role of adding a hormonal component to the pathogenetic therapy of myelodysplastic syndrome

Abstract. Background. In myelodysplastic syndrome (MDS), an imbalance of interleukins causes increased apoptosis of hematopoietic stem cells, i.e. cytopenia. Activation of inflammasomes due to specific mutations, for example, SF3B1 or del(5q), is associated with different cytokine profiles and inflammatory phenotypes. Objective: to study the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins against the background of adjuvant hormonal therapy in patients with MDS. **Materials and methods.** Three clinical observation groups were formed, in which patients were assigned the appropriate treatment: lenalidomide according to the monotherapy regimen (L group), lenalidomide and dexamethasone p/o tablet 3 mg per day in the first month and 1 mg in the next 2 months (LD group), as well as lenalidomide and prednisolone p/o tablet 15 mg per day in the first month and 10 mg in the next 2 months (LP group). Before and after treatment (in 3 months), the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were assessed. **Results.** The effectiveness of adjuvant hormonal anti-inflammatory therapy in patients with MDS receiving treatment with lenalidomide was established. A decrease in proinflammatory IL-6 levels from 9.2 ± 1.1 to 6.7 ± 0.8 pg/ml in participants receiving dexamethasone, and from 8.8 ± 1.3 to 4.9 ± 1.8 pg/ml in those receiving prednisone indicates the benefit of using hormonal drugs to reduce systemic inflammation in MDS. No less significant for clinical practice was a decrease demonstrated by IL-1 β in the group receiving prednisone together with lenalidomide: from 12.8 ± 2.0 to 5.8 ± 1.3 pg/ml, the result is significant compared to the indicators before treatment, as well as to the L group, $p < 0.05$. At the same time, an important result was an increase in the level of anti-inflammatory interleukins: IL-4 against the background of taking prednisolone and IL-10 in the group of patients who were prescribed dexamethasone. **Conclusions.** The prescription of hormonal adjuvant therapy led to a decrease in the levels of pro-inflammatory interleukins and an increase in anti-inflammatory ones. At the same time, in the group of patients who took only lenalidomide without hormones, the concentration of TNF- α in serum increased from 8.4 ± 2.0 to 12.2 ± 2.2 pg/ml. Research on the effectiveness of adjuvant protocols in the comprehensive treatment of MDS must be continued, because any therapeutic intervention that reduces the intensity of systemic inflammation and can potentially improve the quality of life of patients and the prognosis of the disease justifiably deserves the attention of scientists and clinicians.

Keywords: myelodysplastic syndrome; IL-6; IL-1 β ; IL-4; IL-10; TNF- α ; lenalidomide; dexamethasone; prednisolone; adjuvant hormonal therapy

Introduction

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a complex group of heterogeneous clonal hematological diseases characterized by ineffective hematopoiesis and peripheral blood cytopenias [1]. Patients with MDS are at increased risk of progression to acute myeloid leukemia (AML) [2].

Given little therapeutic progress, apart from the introduction of hypomethylating agents twenty years ago, MDS

remains associated with poor overall survival, limited treatment options, and frequent relapses or resistance to available therapies. Breakthroughs in genomic and single-cell technologies have transformed our understanding of the pathogenesis of MDS, demonstrating that disease initiation and progression follow stereotypical evolutionary trajectories driven by diverse constellations of somatic mutations and modulated by both endogenous and exogenous factors [3].

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

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

Для кореспонденції: Коноваленко Сергій Володимирович, доктор філософії з медицини, молодший науковий співробітник, відділ моніторингу пухлинного процесу і дизайну терапії, Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: servlakon@ukr.net; тел.: +380 (67) 733-77-44
For correspondence: Serhii V. Konovalenko, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NASU, Vasilkivska st., 45, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net; phone: +380 (67) 733-77-44

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

New genomic and molecular data have identified a wide range of genetic mutations and chromosomal alterations that underlie the pathogenesis of MDS [4, 5]. These findings have led to the development of updated classification systems, including the World Health Organization (WHO) and International Consensus Classification (ICC) systems, which integrate genetic, molecular, and clinical data to better categorize MDS subtypes and predict disease outcome [6, 7].

Population-based studies conducted within the SEER program in the United States show a 28 % cumulative rate of transformation to AML five years after diagnosis of MDS. Patients with isolated deletions of chromosome 5q or ring sideroblastic MDS have been shown to progress much less frequently, especially when treated with lenalidomide or lus-patercept [8]. It is important to note that MDS with 10–19 % blasts in the bone marrow progresses to AML in approximately 80 % of patients within two years without stem cell transplantation (Fig. 1) [6]. Ultimately, approximately 40 % of all MDS diagnoses eventually transform to AML [9, 11].

In MDS, elevated levels of proinflammatory interleukins (IL-1, IL-6) and related cytokines (TNF- α) lead to bone marrow failure, inflammation, and clonal progression. Key findings from 2025–2026 studies [10–13] suggest that activation of inflammasomes IL-1 and IL-18 is critical in low-risk MDS, while elevated serum IL-6 promotes inflammatory signaling and is a significant prognostic factor.

It is worth adding that interleukin imbalance causes increased apoptosis of hematopoietic stem cells, i.e. cytopenia. Inflammasome activation due to specific mutations, such as SF3B1 or del(5q), is associated with different cytokine profiles and inflammatory phenotypes [12, 13].

Clinicians' focus on reducing the activity of inflammatory interleukins may be a promising strategy for altering the microenvironment and predictably reducing the intensity of systemic inflammation in the treatment of MDS patients.

Aim. To study the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins against the background of adjuvant hormonal therapy in patients with MDS.

Materials and methods

Three clinical observation groups were formed, in which patients were prescribed the appropriate treatment: lenalidomide according to the monotherapy regimen of 10 mg per day for 21 days with a break of 7 days every 28 days (L group, n = 32), lenalidomide according to a similar regimen and dexamethasone p/o tablet 3 mg per day in the first month and 1 mg in the next 2 months (LD group, n = 34), as well as lenalidomide and prednisolone p/o tablet 15 mg per day in the first month and 10 mg in the next 2 months (LP group, n = 28). Before and after treatment (after 3 months), the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were assessed in patients, which were measured by the Quantikine Human immunological assay (ELISA) according to a standardized protocol. All studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Statistical processing of the results was performed using Excel (MS Office 2010) and Origin 8.1 (OriginLab, USA). The results are presented as arithmetic mean with standard deviation (\pm SD), the critical level of reliability when testing statistical hypotheses was $p \leq 0.05$.

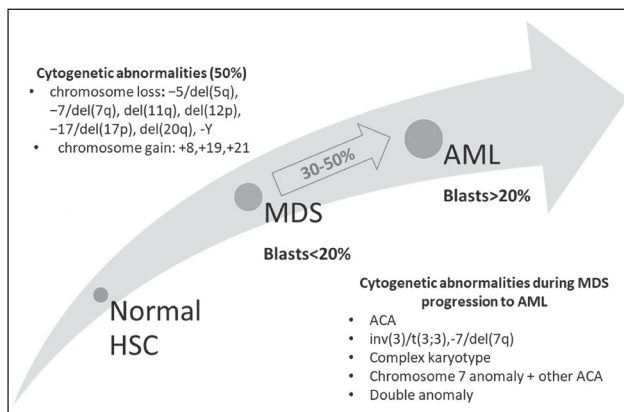


Figure 1. Chromosomal aberrations in MDS and in MDS progression to AML [6]

Notes: HSC — hematopoietic stem cell; ACA — additional chromosomal abnormalities; del — deletion; inv — inversion, t — translocation.

Results

The obtained data indicate that in all groups of clinical monitoring in response to the prescribed treatment there were changes in the activity indicators of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

In particular, in the LD study group, in which patients were added dexamethasone to the lenalidomide protocol, the level of IL-6 showed a tendency to a moderate decrease from 9.2 ± 1.1 to 6.7 ± 0.8 pg/ml. At the same time, in the LP group, the similar indicator decreased from the initial level of 8.8 ± 1.3 to 4.9 ± 1.8 pg/ml. In patients who took lenalidomide in monotherapy mode (group L), the concentration of IL-6 in the blood serum showed a slight decrease from the level of 9.4 ± 1.2 to 7.0 ± 1.6 pg/ml (Fig. 2).

A similar slight decrease in the L group was also demonstrated by the level of IL-1 β — from the initial level of 11.4 ± 1.7 pg/ml to 10.2 ± 1.4 pg/ml after 3 months. At the same time, in the LD study group, the level of this inflammatory cytokine showed a moderate decrease from 12.3 ± 1.4 to 8.7 ± 2.1 pg/ml. In contrast, the most signifi-

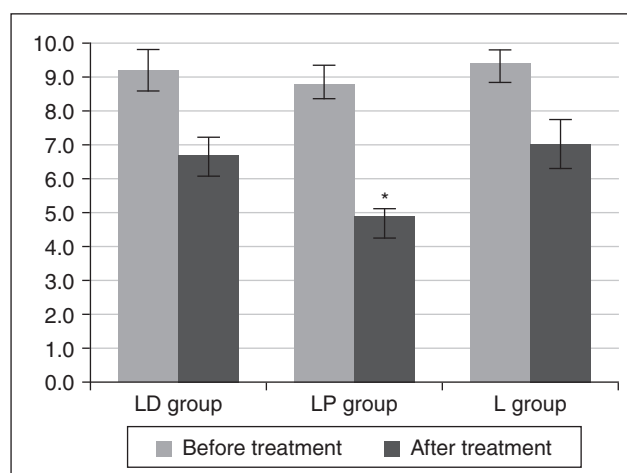


Figure 2. Interleukin-6 levels in MDS patients in clinical monitoring groups

Note (here and in Fig. 6): * — results are reliable compared to the pre-treatment value.

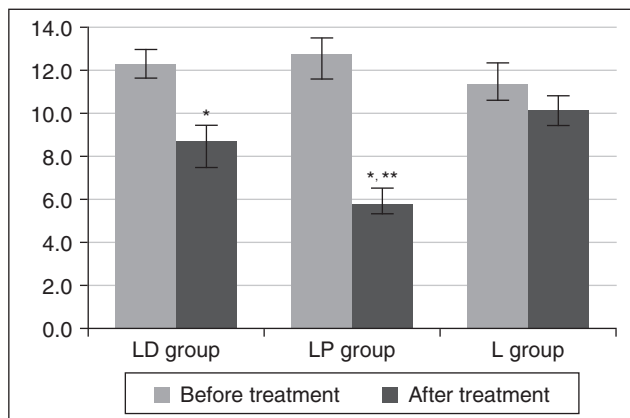


Figure 3. Interleukin-1β levels in MDS patients in clinical monitoring groups

Notes (here and in Fig. 5): * — results are reliable compared to the pre-treatment value; ** — results are reliable compared to the L group.

cant decrease was demonstrated by IL-1β in the group of patients who took prednisone together with lenalidomide: from 12.8 ± 2.0 pg/ml to 5.8 ± 1.3 pg/ml, the result is significant in comparison with the indicators before treatment, as well as in comparison with the L group, $p < 0.05$ (Fig. 3).

It is worth noting that the level of TNF-α in the LD group remained almost unchanged and was 10.2 ± 1.6 pg/ml before treatment and 9.4 ± 1.9 after treatment, while in the

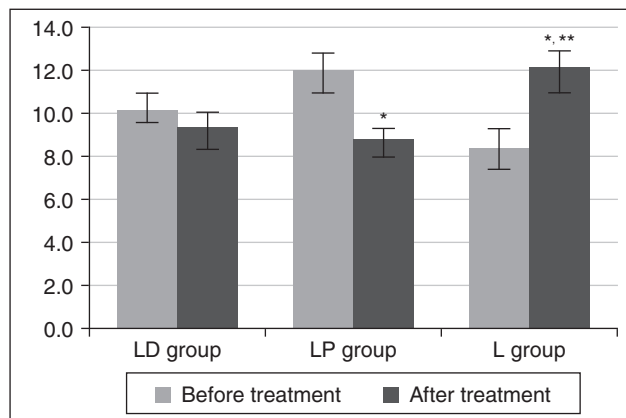


Figure 4. TNF-α levels in MDS patients in clinical monitoring groups

Notes: * — results are reliable compared to the pre-treatment value; ** — results are reliable compared to the LP group.

LP group this cytokine slightly decreased from 12.0 ± 2.0 to 8.8 ± 1.6 pg/ml. However, it is noteworthy that in the group of patients who took only lenalidomide without hormones, the concentration of TNF-α in serum even increased on average: from 8.4 ± 2.0 to 12.2 ± 2.2 pg/ml, which was significant in comparison with the baseline level and with the result in the LP group, $p < 0.05$ (Fig. 4).

The results of the therapeutic effect on the activity of anti-inflammatory cytokines were also interesting. The data obtained indicate that in all groups of clinical monitoring in response to the prescribed treatment there was an increase in IL-4 levels, with the most significant increase in the group in which patients took prednisolone: if before treatment the cytokine level was on average 6.0 ± 1.2 pg/ml, then after 3 months it was 10.8 ± 1.7 pg/ml (Fig. 5).

Also, a significant increase in another anti-inflammatory cytokine, IL-10, was demonstrated in the results of the group of patients who took dexamethasone: from the initial level of 3.2 ± 0.8 pg/ml to 8.6 ± 1.3 pg/ml after treatment, $p < 0.05$. However, the level of IL-10 in the clinical observation groups LP and L almost did not change (Fig. 6).

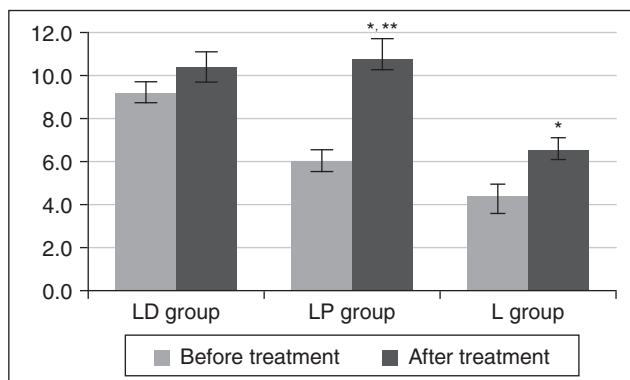


Figure 5. Interleukin-4 levels in MDS patients in clinical monitoring groups

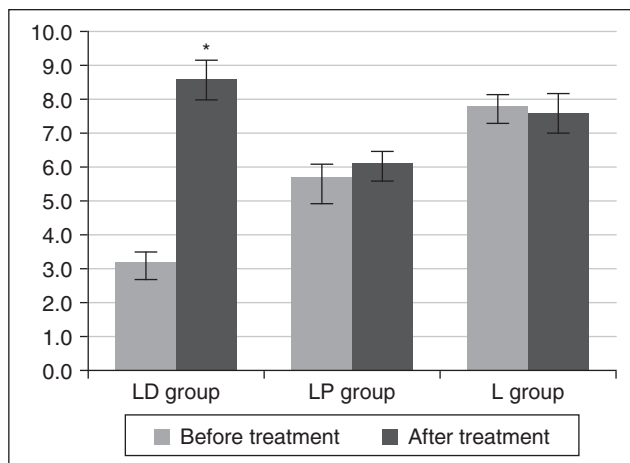


Figure 6. Interleukin-10 levels in MDS patients in clinical monitoring groups

Discussion

The use of cytokine marker profiles as prognostic tools is challenging due to the numerous mutations and etiologies that can cause overproduction of certain cytokines in MDS [14]. Indeed, studies of serum cytokines in MDS and AML patients have shown that although levels differed significantly between controls and diseased samples, no single cytokine was a significant predictor of overall survival [14, 15]. However, some studies have favored IL-4, IL-15, TNF-α, fibroblast growth factor 2, IL-17, and IL-12 [15–17].

Low- and high-risk MDS have different cytokine profiles and therefore require different treatment approaches. For example, therapies targeting proapoptotic cytokines may be beneficial in low-risk MDS but not in high-risk disease. Because TNF-α is a key proapoptotic factor, monoclonal antibodies targeting TNF-α, such as infliximab and etanercept, could theoretically be beneficial; however, studies testing their use in low-risk MDS have shown variable to minimal effects [15, 16].

Our findings, consistent with those of others [16, 17], suggest a benefit of adjuvant hormonal anti-inflammatory therapy in MDS patients receiving lenalidomide. The decrease in pro-inflammatory IL-6 levels from 9.2 ± 1.1 to 6.7 ± 0.8 pg/ml in patients receiving dexamethasone, as well as from 8.8 ± 1.3 to 4.9 ± 1.8 pg/ml in those patients receiving prednisone, indicates the benefit of using hormonal drugs to reduce systemic inflammation in MDS.

No less significant for clinical practice was the decrease demonstrated by IL-1 β in the group of patients who took prednisolone together with lenalidomide: from 12.8 ± 2.0 pg/ml to 5.8 ± 1.3 pg/ml, the result is reliable in comparison with the indicators before treatment, as well as in comparison with the L group, $p < 0.05$. At the same time, in the group of patients who took only lenalidomide without hormones, the concentration of TNF- α in serum even increased on average: from 8.4 ± 2.0 to 12.2 ± 2.2 pg/ml, which was reliable in comparison with the baseline level and with the result in the LP group, $p < 0.05$. At the same time, we consider an important result to be the increase in the level of anti-inflammatory interleukins: IL-4 against the background of taking prednisolone and IL-10 in the group of patients who were prescribed dexamethasone.

Research into the effectiveness of adjuvant protocols in the complex treatment of MDS must certainly be continued, because any therapeutic intervention that reduces the intensity of systemic inflammation and can potentially improve the quality of life of patients and the prognosis of the disease [16, 18] justifiably deserves the attention of scientists and clinicians.

Conclusions

1. Adjuvant hormonal anti-inflammatory therapy in patients with MDS leads to a decrease in the levels of pro-inflammatory and an increase in anti-inflammatory interleukins. The most pronounced anti-inflammatory effect was found in dexamethasone in terms of increasing the level of IL-10.

2. Lenalidomide monotherapy without adjuvant hormonal treatment creates conditions for an increase in the level of TNF- α , which indicates the progression of the systemic inflammatory process.

3. Therapeutic targeting with a focus on reducing the activity of inflammatory interleukins may be a promising strategy for changing the microenvironment and predictably reducing the intensity of systemic inflammation in the treatment of MDS.

Prospects for further research. The results of this study are aimed at improving the quality of healthcare in the field of hematology. We consider it promising in the near future to study the effectiveness of a combination of antidepressants with natural phytotherapeutic agents in the treatment of anxiety and depression in patients with MDS.

Compliance with ethical standards. The article uses publicly available sources: peer-reviewed articles and clinical guidelines. All sources are properly cited, plagiarism and data fabrication are excluded. Since the patients were treated for the underlying disease according to the recommendations, and inclusion in the study did not involve primary data col-

lection, approval of the ethics committee is not required. The article does not use data that identify patients. The work was conducted in accordance with ICMJE standards and the Declaration of Helsinki.

Artificial intelligence. This work did not use artificial intelligence for text generation, data analysis, or image creation. All content was prepared by the authors, who are fully responsible for its accuracy, originality, and compliance with ethical standards.

References

1. Vallelonga V, Gandolfi F, Zampini M, Riva E, Maggioni G, Ventura D, et al. PU.1-Activated Genomic Regions Define Low-risk MDS Subsets Characterized by Immune Dysregulation and Disease Progression. *Blood*. 2026 Jan 15;blood.2025030760. doi: 10.1182/blood.2025030760.
2. Willis C, Hejazi A, Williams VL, Comperatore C, Tantravahi S, Ali NA, et al. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Myelodysplastic Syndrome (MDS) by IPSS-R Scores at Academic Cancer Centers. *Adv Hematol*. 2025 Nov 19;2025:9924808. doi: 10.1155/ah/9924808.
3. Creignou M, Sarchi M, Bernard E, Malcovati L. Evolutionary trajectories of myelodysplastic syndromes/neoplasms. *Semin Cancer Biol*. 2026 Feb 4;120:16-30. doi: 10.1016/j.semcancer.2026.01.006.
4. Mašliška-Gromadka K, Palusińska M, Łuczak JW, Skopek R, Kraj L, Schenk T, et al. Cell Lines in Myelodysplastic Syndromes/Neoplasms (MDS) Research: A Review of Existing Models and Their Applications. *Int J Mol Sci*. 2026;27(2):898. doi: 10.3390/ijms27020898.
5. Kawano Y, Kawano H, LaMere MW, LaMere EA, Byun DK, McGrath KE, et al. IL-1R1 and IL-18 signals regulate mesenchymal stromal cells in an aged murine model of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2025 Apr 10;145(15):1632-1644. doi: 10.1182/blood.2024024818.
6. Bănescu C, Tripon F, Muntean C. The Genetic Landscape of Myelodysplastic Neoplasm Progression to Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5734. doi: 10.3390/ijms24065734.
7. Aoki H, Suzuki Y, Okada A, Kaneko H, Ko T, Takeda N, et al. Potential Clinical Value of Identifying Myelodysplastic Syndrome as a Cardiovascular Risk Condition. *Can J Cardiol*. 2026 Feb 17;S0828-282X(26)00137-6. doi: 10.1016/j.cjca.2026.02.021.
8. Alhajjah A, Woite NL, Rolles B, Stempel JM, Mina A, Mendez L, et al. Luspatercept for patients with lower-risk myelodysplastic syndromes/neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2025 Dec 23;9(24):6511-6523. doi: 10.1182/bloodadvances.2025017611.
9. Boertjes EL, et al. MDS/AML and AML with myelodysplasia-related gene mutations: clinical and molecular similarities. *Blood Adv*. 2026 Feb 24;10(4):939-950. doi: 10.1182/bloodadvances.2025018408.
10. Zhang Y, Yan L, Fan C, Zhao B, Chen M, Hao X, et al. Myelodysplastic syndrome progress to acute myeloid leukemia: new insights and updates. *Front Immunol*. 2026 Feb 4;17:1769944. doi: 10.3389/fimmu.2026.1769944.
11. Niu ZY, Zhu MF, Tao M, Zhang C, Gu F, Li J. Myelodysplastic Syndrome With Complex Chromosomal Karyotype Abnormalities Complicated by Multiple Intestinal Perforations: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Gastrointest Med*. 2026 Jan 8;2026:2593347. doi: 10.1155/crgm/2593347.

12. Imataki O, Uemura M, Kitanaka A. Characteristics of Myelodysplastic Syndrome with Coagulation Abnormalities and Tailored Diagnosis and Treatment. *J Pers Med.* 2025 Sep 5;15(9):429. doi: 10.3390/jpm15090429.

13. Pierro F, Fazio M, Murdaca G, Stagno F, Gangemi S, Allegra A. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Myelodysplastic Syndrome: Roles in Development, Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2025;26(13):6415. doi: 10.3390/ijms26136415.

14. Thalambedu N, Mohan Lal B, Harbaugh B, Alapat DV, Gaddam M, Gentile Sanchez CG, et al. Unveiling Myelodysplastic Syndromes: Exploring Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Advances. *Cancers (Basel).* 2025;17(3):508. doi: 10.3390/cancers17030508.

15. Lapadat M-E, Stanca O, Berbec NM, Negotei C, Colita A. Navigating the New Era in Myelodysplastic Neoplasms: A Review of Prognostic Implications of the IPSS-M Score and 2022 WHO Classification. *Hematol Rep.* 2025;17(6):58. doi: 10.3390/hematolrep17060058.

16. Yu S, Kim J, Kim MS. A Genetically-Informed Network Model of Myelodysplastic Syndrome: From Splicing Aberrations to Therapeutic Vulnerabilities. *Genes (Basel).* 2025;16(8):928. doi: 10.3390/genes16080928.

17. Majcherek M, Przeorski K, Mroczkowska-Bękarciak A, Nogaj N, Szymczak D, Kopszak A, et al. Integrating Molecular Alterations with Immunophenotype and Clinical Characteristics in Myelodysplastic Syndromes: A Single-Center Study. *Int J Mol Sci.* 2025;26(15):7382. doi: 10.3390/ijms26157382.

18. Stagno F, Mirabile G, Rizzotti P, Bottaro A, Pagana A, Gangemi S, Allegra A. Using Artificial Intelligence to Enhance Myelodysplastic Syndrome Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Biomedicines.* 2025;13(4):835. doi: 10.3390/biomedicines13040835.

Received 02.01.2026

Revised 23.04.2026

Accepted 01.05.2026 ■

Information about authors

Halyna S. Starodub, PhD in Medicine, Hematologist, Senior Research Fellow, Department of Blood Diseases, Institute of Hematology and Transfusiology, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: gal.starodub@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8402-2156>

Nadiia V. Horiainova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Blood Diseases, Institute of Hematology and Transfusiology, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: igt2@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2123-4140>

Serhii V. Konovalenko, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net; phone: +380 (67) 733-77-44; <https://orcid.org/0000-0001-9212-9255>

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 funded by the authors' own funds.

Approval for publication. All authors have consented to publication of the manuscript.

Authors' contribution. H.S. Starodub — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; N.V. Horiainova — work concept and design, critical review, final approval of the article; S.V. Konovalenko — responsibility for statistical analysis, writing the article.

Стародуб Г.С.¹, Горіянова Н.В.¹, Коноваленко С.В.²

¹ ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна

² Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені П.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

Роль приєднання гормонального компонента до патогенетичної терапії мієлодиспластичного синдрому

Резюме. Актуальність. При мієлодиспластичному синдромі (МДС) дисбаланс інтерлейкінів викликає посилення апоптозу гемопоетичних стовбурових клітин, тобто цитопенію. Активізація інфламасом внаслідок специфічних мутацій, наприклад SF3B1 або del(5q), пов'язана з різними профілями цитокінів та запальними фенотипами. **Мета:** оцінити рівні прозапальних і протизапальних інтерлейкінів на тлі ад'ювантної гормональної терапії в осіб із МДС. **Матеріали та методи.** Сформовано 3 групи клінічного спостереження, у яких хворим було призначено відповідне лікування: леналідомід за схемою монотерапії (група L), леналідомід і дексаметазон п/о табл. 3 мг на добу в перший місяць та по 1 мг у наступні 2 місяці (група LD), а також леналідомід і преднізолон п/о табл. 15 мг на добу в перший місяць та по 10 мг у наступні 2 місяці (група LP). До та після лікування (через 3 місяці) оцінювали рівні прозапальних і протизапальних цитокінів. **Результати.** Встановлено ефективність ад'ювантної гормональної протизапальної терапії у пацієнтів із МДС, які отримують лікування леналідомідом. Зниження рівнів прозапального ІЛ-6 з $9,2 \pm 1,1$ пг/мл до $6,7 \pm 0,8$ пг/мл у хворих, які отримували дексаметазон, а також з $8,8 \pm 1,3$ пг/мл до $4,9 \pm 1,8$ пг/мл у тих, хто приймав преднізолон, свідчить на користь застосування гормональних препа-

ратів з метою зменшення системного запалення при МДС. Не менш значущим для клінічної практики виявилось зниження, що продемонстрував ІЛ-1 β у групі, яка разом із леналідомідом приймала преднізолон: з $12,8 \pm 2,0$ пг/мл до $5,8 \pm 1,3$ пг/мл, результат вірогідний порівняно з показниками до лікування, а також із групою L, $p < 0,05$. Одночасно важливим виявилось зростання рівня протизапальних інтерлейкінів: ІЛ-4 на тлі прийому преднізолону та ІЛ-10 у групі хворих, яким був призначений дексаметазон. **Висновки.** Призначення гормональної ад'ювантної терапії обумовило зниження рівнів прозапальних інтерлейкінів і зростання — протизапальних. При цьому у групі хворих, які приймали тільки леналідомід без гормонів, концентрація TNF- α у сироватці зросла з $8,4 \pm 2,0$ пг/мл до $12,2 \pm 2,2$ пг/мл. Дослідження ефективності ад'ювантних протоколів у комплексному лікуванні МДС необхідно продовжувати, адже будь-яке терапевтичне втручання, що знижує інтенсивність системного запалення і потенційно може поліпшити якість життя хворих та прогноз захворювання, обґрунтовано заслуговує на увагу науковців і клініцистів.

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром; ІЛ-6; ІЛ-1 β ; ІЛ-4; ІЛ-10; TNF- α ; леналідомід; дексаметазон; преднізолон; ад'ювантна гормональна терапія

УДК 616.379-008.64:616.12:616-056.52:612.015.3:355

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.4.2026.1722>Ковальчук А.В., Зінич О.В., Шишкань-Шишова К.О.,
Кушнарєва Н.М., Прибила О.В., Шупрович А.А.

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

Оксидативний стрес, інсулінорезистентність і серцево-судинний ризик у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в умовах хронічного стресу воєнного часу: клініко-біохімічне дослідження 8-ізо-простагландину F2 α

Резюме. Актуальність. 8-ізо-простагландин F2 α (8-ізо-PGF2 α) — стабільний F2-ізопростан, визнаний золотим стандартом біомаркера системного оксидативного стресу (ОС) *in vivo*. Хронічне психоемоційне навантаження воєнного часу потенційно сприяє оксидативному стресу в цивільного населення із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Зв'язок між інтенсивністю ОС, інсулінорезистентністю, ожирінням і маніфестацією серцево-судинних захворювань (ССЗ) у цій популяції залишається недостатньо дослідженим. **Мета:** встановити відмінності в рівнях оксидативного стресу за сироватковим 8-ізо-PGF2 α залежно від ступеня інсулінорезистентності й ожиріння, а також проаналізувати в цьому контексті частоту виникнення тяжких серцево-судинних захворювань у цивільних пацієнтів із ЦД2 в умовах хронічного стресу воєнного часу. **Матеріали та методи.** Обсерваційне поперечне дослідження включало 88 цивільних пацієнтів із ЦД2 (тривалість ≥ 6 місяців), порівнянних за віком і супутньою терапією. Індекс маси тіла (ІМТ), глікемія та інсулінемія натще, індекс НОМА-ІР визначалися стандартизованими методами; сироватковий рівень 8-ізо-PGF2 α — методом імуноферментного аналізу (FineTest[®]). Пацієнтів стратифікували за ІМТ ($< 29,9$; $30,0-33,9$; $34,0-39,3$ кг/м²) та окремо — за наявністю задокументованих тяжких серцево-судинних подій. Застосовано непараметричні методи порівняння (Крускала — Уолліса, Вілкоксона). **Результати.** Встановлено вірогідне зростання концентрації 8-ізо-PGF2 α відповідно до збільшення ІМТ: медіана 219,44 [182,68–272,62] пг/мл у групі без ожиріння, 246,41 [190,32–409,05] пг/мл при ожирінні I ст. і 431,42 [247,82–622,11] пг/мл при ожирінні II–III ст. ($p < 0,01$ між групами 1 і 3). НОМА-ІР зростав від 3,34 [2,13–5,07] до 6,27 [3,41–9,00] ум.од. ($p < 0,05$). У пацієнтів із задокументованими тяжкими ССЗ ($n = 21$) рівень 8-ізо-PGF2 α становив 465,47 [409,05–633,68] пг/мл проти 242,72 [109,32–391,05] пг/мл у пацієнтів без ССЗ ($n = 67$), $p < 0,001$. НОМА-ІР не відрізнявся (6,24 vs 5,43; $p = 0,596$), а ІМТ мав лише тенденцію до вищих значень у пацієнтів із ССЗ ($p = 0,095$). Композитний індикатор 8-ізо-PGF2 α /НОМА-ІР у групі із ССЗ (74,6) був у $\sim 1,7$ раза вищий за такий у групі без ССЗ (44,7), що свідчить про дисоційоване посилення ОС відносно інсулінорезистентності. **Висновки.** Концентрація 8-ізо-PGF2 α односпрямовано зростає зі ступенем ожиріння й інсулінорезистентності в пацієнтів із ЦД2. Тяжкі серцево-судинні захворювання асоціюються з високовірогідно вищою інтенсивністю ОС незалежно від рівня інсулінорезистентності, що підкреслює роль ОС як інтегрального медіатора кардіоваскулярного ушкодження при ЦД2 в умовах хронічного воєнного стресу. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; 8-ізо-простагландин F2 α ; оксидативний стрес; інсулінорезистентність; ожиріння; серцево-судинні захворювання; воєнний час

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

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

Для кореспонденції: Ковальчук Алла Володимирівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; тел.: +380 (67) 232-38-18For correspondence: Alla V. Kovalchuk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; phone: +380 (67) 232-38-18

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

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) залишається однією з найбільш масштабних неінфекційних пандемій XXI століття і провідним драйвером передчасної серцево-судинної смертності. Як зазначено в оновлених Стандартах медичної допомоги при діабеті Американської діабетичної асоціації (ADA) та Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC 2023), атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) відповідають приблизно за 50–70 % усіх смертей у пацієнтів із ЦД2, причому цей ризик формується задовго до клінічної маніфестації діабету через кластер метаболічних порушень — інсулінорезистентність (ІР), центральне ожиріння, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію [1, 2].

8-ізо-простагландин F_{2α} (8-ізо-PGF_{2α}), член родини F₂-ізопростанів, визнаний провідним біомаркером системного оксидативного стресу (ОС) *in vivo*. На відміну від циклооксигеназних похідних, 8-ізо-PGF_{2α} утворюється шляхом неферментативного радикального окиснення арахідонової кислоти, етерифікованої в мембранних фосфоліпідах, з наступним вивільненням фосфоліпазами А₂ у циркуляцію [3, 4]. Окрім біомаркерної цінності, 8-ізо-PGF_{2α} має власну біологічну активність: це слабкий, але специфічний агоніст тромбоксан-простагландинних рецепторів у судинних гладеньких м'язах і тромбоцитах, здатний індукувати вазоконстрикцію, активацію тромбоцитів і проатеросклеротичне ремоделювання [5, 6]. Роль 8-ізо-PGF_{2α} при ЦД2 показана в низці робіт. Schöttker та співавт. у масштабній когорті встановили, що підвищений рівень ізопростанів у плазмі передбачає розвиток ЦД2 у людей похилого віку незалежно від класичних метаболічних факторів [7]. Ма та співавт. у дослідженні 160 осіб з різними станами вуглеводного обміну виявили, що найсильніший зв'язок 8-ізо-PGF_{2α} простежується з глікемією натще та площею вісцерального жиру ($p < 0,01$) [8]. Wang та співавт. продемонстрували, що коливання глікемії в пацієнтів із ЦД2 поглиблюють перекисне окиснення ліпідів більшою мірою, ніж стабільна гіперглікемія [9].

Окремо постає питання про вплив хронічного психологічного стресу. Сучасні концепції алостатичного навантаження описують, як повторні активації осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» та симпатoadреналової системи викликають структурно-функціональні зміни ендотелію, β-клітин і адипозитарної тканини [10, 11]. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і хронічне психоемоційне навантаження незалежно асоціюються з підвищенням ризику ЦД2, погіршенням його компенсації та зростанням серцево-судинної смертності [12, 13]. В Україні повномасштабна війна з лютого 2022 р. створила безпрецедентне середовище хронічного популяційного стресу. Sulaieva та співавт. [14] документували погіршення глікемічного контролю, перерви в терапії та психоемоційне виснаження в понад 2 тис. українських пацієнтів із ЦД2. Консенсусний документ Diabetologia 2025 щодо ведення діабету в умовах

природних і техногенних катастроф позиціонує українську ситуацію як еталонний приклад, що потребує системної відповіді [15].

Незважаючи на значну кількість праць, присвячених окремим ланкам патогенетичного ланцюга «ожиріння → інсулінорезистентність → оксидативний стрес → серцево-судинні ускладнення», комплексна клінічна оцінка цих взаємозв'язків саме в цивільного населення України з ЦД2 на тлі хронічного воєнного стресу на сьогодні відсутня.

Мета дослідження: встановити відмінності в рівнях оксидативного стресу за сироватковим 8-ізо-PGF_{2α} залежно від ступеня інсулінорезистентності й ожиріння, а також проаналізувати в цьому контексті частоту виникнення тяжких серцево-судинних захворювань у цивільних пацієнтів із ЦД2 в умовах хронічного стресу воєнного часу.

Гіпотеза дослідження. Інтенсивність оксидативного стресу, оцінена за рівнем 8-ізо-PGF_{2α}, є самостійним біомаркером кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД2, що відображає інтеграцію впливів метаболічних (ожиріння, інсулінорезистентність) і зовнішніх (хронічний психоемоційний стрес) факторів.

Матеріали та методи

Проведено одноцентрове поперечне обсерваційне клініко-біохімічне дослідження в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2024–2025 рр. Протокол дослідження розроблено відповідно до засад Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (редакція 2013 р.) і погоджено локальною комісією з питань біоетики; усі учасники підписали інформовану згоду до включення в дослідження. До участі запрошено 88 цивільних пацієнтів із ЦД2, які проходили планове стаціонарне або амбулаторне обстеження в клініці інституту.

Критерії включення: письмова інформована згода; діагноз ЦД2 (верифікований згідно з критеріями ADA/ESC) тривалістю понад 6 місяців; стабільна пероральна цукрознижувальна, антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія впродовж щонайменше 6 місяців до включення; сталий раціон харчування протягом періоду дослідження.

Критерії виключення: активні запальні процеси, гострий чи хронічний панкреатит; тяжкі ураження печінки та жовчних шляхів; швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²; діабетичний кетоз на момент включення; неконтрольована або ендокринного генезу артеріальна гіпертензія; гострі серцево-судинні події протягом 60 днів до включення; серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA; онкологічні захворювання в анамнезі; нестабільна діабетична ретинопатія.

Масу тіла (кг) і зріст (м) визначали стандартизованим методом; ІМТ розраховували за формулою Кетле. За результатами ранжування за ІМТ пацієнтів ($n = 88$) розподілено на три групи відповідно до класифікації ВООЗ:

— група 1 — ІМТ < 29,9 кг/м² (надмірна вага/без ожиріння); $n = 16$ (10 чоловіків і 6 жінок);

— група 2 — ІМТ 30,0–33,9 кг/м² (ожиріння I ступеня); n = 34 (15 чоловіків і 19 жінок);

— група 3 — ІМТ 34,0–39,3 кг/м² (ожиріння II–III ступенів); n = 38 (13 чоловіків і 25 жінок).

Окремо всю когорту (n = 88) розподілено відповідно до наявності задокументованих тяжких серцево-судинних захворювань, до яких зараховано: перенесений інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, стенозуючий атеросклероз (> 50 % діаметра артерії) коронарних, сонних і периферичних артерій нижніх кінцівок, що потребував стентування. Відповідно виділено групу А — 67 пацієнтів без зазначеної патології та групу Б — 21 пацієнт із задокументованими ССЗ.

Кров відбирали натще після нічного голодування (10–12 год). Глікемію та інсулінемію натще визначали стандартизованими методами клінічної біохімії. Індекс інсулінорезистентності розраховували за гомеостатичною моделлю оцінки: $\text{НОМА-IR} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}] / 22,5$ [16]. Сироватковий рівень 8-ізо-PGF2 α визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційного набору Human 8-iso-PGF2 α (8-isoprostane) ELISA Kit (FineTest[®], Wuhan Fine Biotech, Китай) на базі лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» відповідно до протоколу виробника. Результати виражали в пг/мл.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета MedStat v5.2. Нормальність розподілу рядів даних перевіряли за критерієм Шапіро – Уїлка. З огляду на ненормальний розподіл більшості показників дані подано у вигляді медіани й інтерквартильного діапазону [Q1; Q3]. Для множинного порівняння застосовано критерій Крускала – Уолліса; для попарного порівняння — критерій Вілкоксона (Манна – Вітні) для незалежних вибірок. Різницю вважали значущою при $p < 0,05$.

Результати

Отримані результати демонструють вірогідне зростання ІМТ між усіма трьома групами, що є прогнозованим наслідком стратифікації (табл. 1). Одночасно спостерігалось послідовне посилення інсулінорезистентності при зростанні ІМТ: медіана НОМА-IR зросла від 3,34 ум.од. у групі без ожиріння до 6,27 ум.од. при ожирінні II–III ступенів ($p < 0,05$ між крайніми групами).

Найбільш важливим спостереженням є поведінка 8-ізо-PGF2 α : рівень цього біомаркера вірогідно зростає при крайніх проявах ожиріння. Різниця між групою без ожиріння і групою з ожирінням II–III ст. була майже у два рази — 219,44 vs 431,42 пг/мл ($p < 0,01$). Наявність ожиріння I ступеня супроводжувалася чітким трендом до зростання ОС, хоча ця різниця не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). Отже, виражені клінічно значущі відмінності формуються саме при переході до ожиріння II–III ступенів.

Серед 88 обстежуваних пацієнтів 21 особа (23,9 %) мала задокументовані в анамнезі тяжкі серцево-судинні події: інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, стенозуючий атеросклероз (> 50 % діаметра) коронарних, брахіоцефальних або периферичних артерій нижніх кінцівок із проведенням стентування. Аналіз взаємозв'язку між наявністю таких подій та інтенсивністю ОС, ступенем ІР та ожирінням подано в табл. 2.

Отримані результати показали, що наявність тяжких ССЗ асоціюється з різко вираженим підвищенням концентрації 8-ізо-PGF2 α ($p < 0,001$), причому медіана в підгрупі Б практично дорівнювала верхньому квартилю підгрупи А (391,05 пг/мл). Водночас НОМА-IR суттєво не відрізнявся між групами ($p = 0,596$), а ІМТ демонстрував лише тенденцію до вищих значень у пацієнтів із ССЗ ($p = 0,095$). Отже, у нашій когорті оксидативний стрес є єдиним із трьох параметрів, що надійно відо-

Таблиця 1. Показники ступеня інсулінорезистентності (НОМА-IR) і 8-ізо-PGF2 α у пацієнтів із ЦД2, стратифікованих за ІМТ (медіана [Q1-Q3])

Група пацієнтів	ІМТ, кг/м ²	8-ізо-PGF2 α , пг/мл	НОМА-IR, ум.од.
Група 1 (n = 16)	27,65 [26,80–29,05]	219,44 [182,68–272,62]	3,34 [2,13–5,07]
Група 2 (n = 34)	31,75 [31,20–33,60] ¹	246,41 [190,32–409,05] ⁴	5,09 [3,68–6,63] ⁷
Група 3 (n = 38)	40,30 [36,80–44,10] ^{2,3}	431,42 [247,82–622,11] ^{5,6}	6,27 [3,41–9,00] ^{8,9}

Примітки: ¹ — $p < 0,01$ (1 vs 2); ² — $p < 0,01$ (1 vs 3); ³ — $p < 0,01$ (2 vs 3); ⁴ — $p > 0,05$ (1 vs 2); ⁵ — $p < 0,01$ (1 vs 3); ⁶ — $p < 0,05$ (2 vs 3); ⁷ — $p > 0,05$ (1 vs 2); ⁸ — $p < 0,05$ (1 vs 3); ⁹ — $p > 0,05$ (2 vs 3).

Таблиця 2. Ступінь інсулінорезистентності (НОМА-IR), 8-ізо-PGF2 α та ІМТ у пацієнтів із ЦД2 залежно від наявності тяжких серцево-судинних захворювань (медіана [Q1-Q3])

Група пацієнтів	ІМТ, кг/м ²	8-ізо-PGF2 α , пг/мл	НОМА-IR, ум.од.
Група А: без ССЗ (n = 67)	33,35 [30,25–38,65]	242,72 [109,32–391,05]	5,43 [4,16–8,79]
Група Б: із ССЗ (n = 21)	35,90 [31,65–42,60]	465,47 [409,05–633,68]	6,24 [5,18–8,07]
p	0,095	< 0,001	0,596

Примітка: застосовано критерій Вілкоксона (Манна – Вітні) для незалежних вибірок з ненормальним розподілом.

кремлює пацієнтів з маніфестним атеросклеротичним ураженням від решти хворих на ЦД2.

З метою глибшої інтерпретації основних знахідок виконано три додаткові описові піданалізи без формальної корекції на множинні порівняння, тому їх результати слід розглядати як такі, що генерують гіпотези для майбутніх підтверджувальних досліджень:

1. Гендерний розподіл у групах за ІМТ. Співвідношення чоловіки/жінки послідовно зсувалось у бік жіночої статі при зростанні ІМТ: у групі 1 (без ожиріння) — 10/6 (жінки 37,5 %); у групі 2 (ожиріння I ст.) — 15/19 (жінки 55,9 %); у групі 3 (ожиріння II–III ст.) — 13/25 (жінки 65,8 %). Отже, більш тяжке ожиріння в нашій когорті більш чітко асоціюється з жіночою статтю, що узгоджується з відомими демографічними тенденціями в українській популяції цивільного населення, посилюваними обмеженою доступністю профілактичних програм у воєнний час. Оскільки рівень 8-ізо-PGF2 α є найвищим саме в групі 3, гендерно зважена оцінка ОС може бути актуальною для майбутніх досліджень.

2. Композитний індекс 8-ізо-PGF2 α /НОМА-IR. Для відображення ступеня «відокремлення» інтенсивності оксидативного стресу від метаболічної компоненти ми розраховали простий композитний індикатор — відношення медіани 8-ізо-PGF2 α (пг/мл) до медіани НОМА-IR (ум.од.). У групі А (без СС3) цей показник становив 242,72/5,43 \approx 44,7, а в групі Б (із СС3) — 465,47/6,24 \approx 74,6, тобто був у \sim 1,7 раза вищим у підгрупі з маніфестним атеросклеротичним ураженням. Це підкреслює, що в пацієнтів із СС3 приріст ОС перевищує приріст інсулінорезистентності, і підтримує концепцію ОС як «паралельного» ризикового виміру, який доповнює, а не дублює НОМА-IR.

3. Перекриття розподілів 8-ізо-PGF2 α між групами А і Б. Медіана 8-ізо-PGF2 α у групі Б (465,47 пг/мл) перевищує верхній квартиль групи А (391,05 пг/мл). Це означає, що понад 50 % пацієнтів із СС3 мають значення ОС, вищі за верхню чверть розподілу пацієнтів без СС3. Таке розмежування в класичних «мирних» популяціях спостерігається рідко й узгоджується із запропонованою гіпотезою про підсилювальний вплив хронічного воєнного стресу, який зміщує увесь розподіл ОС у пацієнтів з АСС3 вище від референтних значень метаболічно порівнянних груп.

Обговорення

Результати нашого дослідження підтверджують і доповнюють уявлення про ключову роль F2-ізопростанів як інтегрального біомаркера кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД2, особливо в умовах дії додаткового хронічного психоемоційного навантаження воєнного часу. Ми продемонстрували три важливі взаємопов'язані спостереження: 1) ступінчасте зростання 8-ізо-PGF2 α із збільшенням ІМТ і НОМА-IR; 2) збереження ОС-сигналу в групі з ожирінням I ст. (нижчий, ніж значущий статистичний, поріг, але клінічно важливий); 3) високовірогідне посилення ОС у пацієнтів з маніфестним атеросклеротичним ураженням, тоді як НОМА-IR та ІМТ у цій підгрупі не показали незалежної дискримінантної потужності.

F2-ізопростани — унікальний клас ейкозаноїдів, що формуються шляхом каталізованого вільними радикалами пероксидного окиснення арахідонової кислоти, яка залишається етерифікованою в мембранних фосфоліпідах [3, 4]. На відміну від ферментативних продуктів циклооксигеназ, утворення F2-ізопростанів не пригнічується інгібіторами циклооксигенази. Після вивільнення фосфоліпазами А2 у вільній формі 8-ізо-PGF2 α циркулює в плазмі, зв'язується з тромбоксан-простаноїдними рецепторами тромбоцитів і судинних гладеньких м'язів і надходить до сечі [17, 18]. Систематичний метааналіз Graille та співавт. [17] підтвердив валідність 8-ізопростану як біомаркера системного ОС у широкому спектрі клінічних станів, тоді як Menzel та співавт. [18] позиціонували його як один з найбільш відтворюваних біохімічних показників *ex vivo* оцінки ОС.

У нашій когорті одночасне зростання ІМТ, НОМА-IR і 8-ізо-PGF2 α узгоджується з концепцією «метаболічного оксидативного циклу», де вісцеральна адипозитарна тканина є як джерелом, так і мішенню активних форм кисню (АФК) [19, 20]. Адипоцити в стані гіпертрофії продукують підвищену кількість супероксид-аніону переважно через активацію NOX4 і мітохондріальну дисфункцію, що паралельно сприяє секреції прозапальних адипокінів (TNF- α , IL-6, MCP-1) [20]. Це порушує інсулінову сигналізацію через серинове фосфорилування IRS-1 та активацію JNK/NF- κ B, замикаючи коло IP \rightarrow гіперглікемія \rightarrow глюкотоксичність \rightarrow подальший ОС. Costabile та співавт. [21] серед осіб з високим кардіометаболічним ризиком виявили тісну позитивну кореляцію 8-ізопростану сечі з адипозитарною масою та НОМА-IR. Наші дані розширюють ці спостереження на українську популяцію пацієнтів з маніфестним ЦД2, додатково демонструючи, що основний біологічно значущий стрибок ОС відбувається саме при переході до ожиріння II–III ст.

Центральною знахідкою нашого дослідження є спостереження, що в пацієнтів з маніфестними тяжкими СС3 рівень 8-ізо-PGF2 α високовірогідно вищий ($p < 0,001$), тоді як НОМА-IR у цій підгрупі статистично не відрізняється від такого в пацієнтів без СС3. Ця дисоціація, підсилена отриманим нами \sim 1,7-кратним зростанням композитного індикатора 8-ізо-PGF2 α /НОМА-IR, має глибоке патофізіологічне пояснення.

По-перше, ОС є інтегрованою кінцевою ланкою, у якій сходяться ефекти гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, ожиріння та психоемоційного напруження [22, 23]. Індекс НОМА-IR відображає лише одну складову цього процесу — інсулінову чутливість у спокої, і не враховує пікових варіацій глікемії, ліпопероксидації та хронічного запалення низької інтенсивності. Wang та співавт. [9] показали, що коливання глікемії (glycemic variability) набагато сильніше асоціюється з ізопростанами, ніж стабільна гіперглікемія.

По-друге, 8-ізо-PGF2 α є прямим патогенетичним гравцем у судинному ушкодженні: через активацію тромбоксан-простаноїдних рецепторів він проковує вазоконстрикцію, проліферацію гладеньких м'язів, ад-

гезію тромбоцитів та експресію молекул адгезії [5, 6]. Osmenda та співавт. [24] показали, що поліморфізми субодниниці p22phox NADPH-оксидази безпосередньо корелюють з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом при ЦД2 саме через підвищену продукцію АФК. Abd-Elmoniem та співавт. [25] у клініко-трансляційному дослідженні молодих пацієнтів з ЦД2 задокументували, що ранні структурно-функціональні зміни ендотелію передують маніфестним подіям і корелюють з біохімічними маркерами ОС. Qiu та співавт. [26] показали, що NADPH-оксидаза опосередковує оксидативний стрес і шлуночкове ремоделювання через сигнальний шлях SIRT3/FOXO3a у діабетичних тварин.

По-третє, отримана нами картина підкреслює, що в умовах хронічного воєнного стресу кардіометаболічний ризик зміщується: зв'язок HOMA-IR → ССЗ, який зазвичай спостерігається у «мирних» популяціях [23], замаскований універсальною активацією ОС. Іншими словами, хронічне алоstaticне навантаження воєнного часу може діяти як глобальний підсилювач оксидативного стресу, нівелюючи дискримінантну силу HOMA-IR.

Систематичний огляд Osei та співавт. [10] документує зв'язок між первинними медіаторами алоstaticного навантаження (кортизолом, катехоламінами, прозапальними цитокінами) та розвитком метаболічного синдрому. Lawrence і Scofield [11] деталізували, як дисрегуляція осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» при ПТСП транслюється у фізичну патологію, включно з кардіометаболічними порушеннями. Концепція стресової етіології ЦД2 Sunena і Mishra [12] та аналіз Seal і Turner [27] щодо ранньої адверсії і пізнього стресу підкреслюють, що тривалий кортизоловий надлишок активує глюконеогенез, знижує інсулінову чутливість, сприяє вісцеральному ожирінню й запаленню.

Ключове значення для інтерпретації наших даних мають дослідження, виконані в Україні в умовах активної фази війни. Sulaieva та співавт. [14] в масштабному опитуванні українських пацієнтів із ЦД2 задокументували погіршення глікемічного контролю, перерви в прийомі препаратів, тривогу і депресію, переміщення та зниження доступу до медичної допомоги — усі чинники, що створюють ідеальне патофізіологічне середовище для активації ОС. Shkoruta та співавт. [28] зафіксували зростання частоти інсультів в Івано-Франківській області під час війни; Butska та співавт. [29] описали комплексні реабілітаційні підходи для пацієнтів з високим рівнем психофізичного навантаження і ЦД2. Gamtoh та співавт. [13] поширили ці спостереження на переміщених осіб з регіонів бойових дій. У консенсусному документі Diabetologia 2025 [15] Україна позиціонується як взірцевий приклад масштабного впливу війни на ведення ЦД, що потребує системної перебудови клінічних алгоритмів. Паралельно Lushchak та співавт. [30] висувають концепцію мітохондріальної «оркестровки» ПТСП — хронічний стрес безпосередньо пошкоджує мітохондріальну функцію, що корелює зі збільшенням АФК і F2-ізопростанів. Fontes та співавт. [31] описали нейрогенний

фон стрес-асоційованої гіпертензії через симпатичну гіперактивацію, що, у свою чергу, активує NADPH-оксидазу в судинній стінці [24].

Отже, наші дані відображають синергетичний ефект двох хронічних навантажень — метаболічного (ожиріння/IP) і психоемоційного (війна) — з 8-ізо-PGF2 α як спільним вимірюваним підсумком.

Отримані результати мають кілька клінічних імплікацій. По-перше, 8-ізо-PGF2 α може слугувати додатковим неінвазивним біомаркером резидуального кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з ЦД2, особливо у тих, у кого HOMA-IR та IMT не повністю пояснюють клінічну картину; це узгоджується із запропонованим нами дисоційованим індикатором 8-ізо-PGF2 α /HOMA-IR. По-друге, терапевтичні стратегії з доведеним антиоксидантним ефектом, зокрема інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i) та агоністи рецепторів GLP-1 (GLP-1 RA), можуть мати особливу цінність у цій популяції. Luna-Magso та співавт. [32] систематизували дані щодо покращання мітохондріальної функції та редукції ОС під впливом цих класів. Li та співавт. [33] і Preda та співавт. [34] підтверджують, що SGLT2i покращують ендотеліальну функцію частково через пряму антиоксидантну дію, зниження експресії NADPH-оксидази та стабілізацію мітохондріального редокс-стану. Сучасні рекомендації ADA 2025 [1] та ESC 2023 [2] переводять ці препарати у першу лінію для пацієнтів з ЦД2 і високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком, особливо за наявності маніфестних АССЗ, серцевої недостатності або хронічної хвороби нирок. По-третє, наші спостереження обґрунтовують додаткові дослідження ефективності психологічної підтримки, керування стресом і реабілітаційних програм [29] як ад'ювантних стратегій, що можуть знижувати ОС і кардіоваскулярну смертність у цивільного населення в умовах війни.

Обмеження дослідження. Поперечний дизайн не дозволяє встановити причинно-наслідкові зв'язки; проспективне спостереження необхідне для валідації прогностичної сили 8-ізо-PGF2 α . Відносно невеликий обсяг вибірки (n = 88) та одноцентровий характер обмежують генералізацію. Прямих оцінок хронічного психологічного стресу (PSS-10, PCL-5) не проводилося. Кортизол, адипокіни та класичні маркери запалення (hsCRP, TNF- α , IL-6) не визначались і залишаються пріоритетом для подальшої роботи. 8-ізо-PGF2 α оцінювався одноразово. Не проведено формальної оцінки глікемічної варіабельності (CGM), яка, за даними [9], тісно корелює з ОС.

Висновки

1. Встановлено, що вираженість оксидативного стресу за рівнем сироваткового 8-ізо-PGF2 α односпрямовано зростає зі збільшенням ступеня інсулінорезистентності (HOMA-IR) та індексу маси тіла в пацієнтів із ЦД2 в умовах хронічного стресу воєнного часу.

2. Найвища концентрація 8-ізо-PGF2 α спостерігається в пацієнтів з найвищим рівнем HOMA-IR (медіана 6,27 ум.од.) і найбільшим IMT (медіана 40,3 кг/м²),

що відображає синергію метаболічних детермінант оксидативного ушкодження.

3. Інтенсивність ОС високовірогідно вища ($p < 0,001$) у пацієнтів з документованими тяжкими ССЗ, що підтверджує роль 8-ізо-PGF 2α як інтегрального біомаркера кардіоваскулярного ризику при ЦД2.

4. У дослідженій когорті не знайдено вірогідної різниці в частоті виникнення ССЗ залежно від ступеня інсулінорезистентності, що свідчить про існування незалежних від НОМА-IR механізмів кардіоваскулярного ушкодження, опосередкованих ОС і, ймовірно, посилені хронічним психоемоційним навантаженням воєнного часу; запропонований композитний показник 8-ізо-PGF 2α /НОМА-IR може бути придатним інструментом для стратифікації такого ризику.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в рамках планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Зовнішнього комерційного фінансування не отримано.

Етичні норми. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації; протокол погоджений локальною комісією з біоетики, усі учасники підписали інформовану згоду.

Подяки. Автори висловлюють подяку колективу лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за виконання імуноферментних досліджень.

Внесок авторів. Ковальчук А.В. — концепція і дизайн дослідження, клінічне ведення пацієнтів, статистичний аналіз, збір даних, написання рукопису; Зінич О.В. — наукове керівництво, редагування, остаточне затвердження рукопису; Шишкань-Шишова К.О. — клінічне ведення пацієнтів, збір даних, критичний перегляд рукопису; Кушнарєва Н.М., Прибила О.В., Шупрович А.А. — клінічне ведення пацієнтів, підбір та обробка матеріалів.

Список літератури

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes — 2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S207-S238. doi: 10.2337/dc25-S010. PMID: 39651970.
2. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. PMID: 37622663.
3. Milne GL, Dai Q, Roberts LJ 2nd. The isoprostanes — 25 years later. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):433-445. doi: 10.1016/j.bbali.2014.10.007. PMID: 25449649.
4. Davi G, Falco A, Patrono C. Determinants of F 2 -isoprostane biosynthesis and inhibition in man. *Chem Phys Lipids*. 2004;128(1-2):149-163. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2003.10.001. PMID: 15037160.

5. Santilli F, Lapenna D, La Barba S, Davi G. Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*. 2015;80:101-110. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.010. PMID: 25530150.

6. Santilli F, Mucci L, Davi G. TP receptor activation and inhibition in atherothrombosis: the paradigm of diabetes mellitus. *Intern Emerg Med*. 2011;6(3):203-212. doi: 10.1007/s11739-010-0440-3. PMID: 20734162.

7. Schöttker B, Xuan Y, Gào X, Anusruti A, Brenner H. Oxidatively Damaged DNA/RNA and 8-Isoprostane Levels Are Associated With the Development of Type 2 Diabetes at Older Age: Results From a Large Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):130-136. doi: 10.2337/dc19-1379. PMID: 31653645.

8. Ma N, Zhang Y, Liu B, Jia X, Wang R, Lu Q. Associations of plasma 8-iso-prostaglandin F 2α levels with fasting blood glucose (FBG) and intra-abdominal fat (IAF) area in various Glycometabolism populations. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):215. doi: 10.1186/s12902-021-00879-3. PMID: 34711211.

9. Wang Z, Li L, Zheng F, Jia C, Ruan Y, Li H. Correlation between the amplitude of glucose excursion and the oxidative/antioxidative system in subjects with different types of glucose regulation. *Biomed Environ Sci*. 2011;24(1):68-73. doi: 10.3967/0895-3988.2011.01.009. PMID: 21440842.

10. Osei F, Block A, Wippert PM. Association of primary allostatic load mediators and metabolic syndrome (MetS): A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:946740. doi: 10.3389/fendo.2022.946740. PMID: 36482995.

11. Lawrence S, Scofield RH. Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness. *Brain Behav Immun Health*. 2024;41:100849. doi: 10.1016/j.bbih.2024.100849. PMID: 39280087.

12. Sunena, Mishra DN. Stress Etiology of Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(9):e240222201413. doi: 10.2174/157339981866220224140934. PMID: 35209829.

13. Gammoh O, Al-Ameri M, Shilbayeh SAR, Aljabali AA, Aldossary KM, AlRasheed HA. PTSD symptoms in war-displaced refugees diagnosed with hypertension or type 2 diabetes: Prevalence and correlates. *J Health Psychol*. 2025;30(12):3185-3193. doi: 10.1177/13591053251315890. PMID: 39891420.

14. 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;79:103008. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103008. PMID: 39791105.

15. Boulton AJM, Jenkins AJ, Makkar B, Mankovsky B, Abeira MA, Tesfaye S. Diabetes and natural and man-made disasters: prevention, preparation, response and recovery. *Diabetologia*. 2025. doi: 10.1007/s00125-025-06406-6. PMID: 40234304.

16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: 10.1007/BF00280883. PMID: 3899825.

17. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Gu-seva Canu I, Hopf NB. Urinary 8-isoprostane as a biomarker for oxidative stress. A systematic review and meta-analysis. *Toxicol Lett*. 2020;328:19-27. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.006. PMID: 32320775.

18. Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice — Which to Use

Regarding Disease Outcomes? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):414. doi: 10.3390/antiox10030414. PMID: 33803155.

19. Arjmand MH. The association between visceral adiposity with systemic inflammation, oxidative stress, and risk of post-surgical adhesion. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(4):869–874. doi: 10.1080/13813455.2020.1733617. PMID: 32141779.

20. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Therapeutic Targets. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:489–538. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_17. PMID: 39287863.

21. Costabile G, Della Pepa G, Bozzetto L, Annuzzi G, Vetrani C, Giacco R, et al. Urine 8-isoprostane in relation to adiposity and insulin resistance in individuals at high cardiometabolic risk. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(4):187–191. doi: 10.1089/met.2014.0119. PMID: 25714911.

22. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(8):6651–6666. doi: 10.3390/cimb45080420. PMID: 37623239.

23. Vladu IM, Forțofoiu M, Clenciu D, Forțofoiu MC, Pădureanu R, Radu L, et al. Insulin resistance quantified by the value of HOMA-IR and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med*. 2022;23(1):73. doi: 10.3892/etm.2021.10996. PMID: 34934444.

24. Osmenda G, Matusik PT, Sliwa T, Czesnikiewicz-Guzik M, Skupien J, Malecki MT, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase p22phox subunit polymorphisms, systemic oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(5):447–454. doi: 10.20452/pamw.15937. PMID: 33851807.

25. Abd-Elmoniem KZ, Edwan JH, Dietsche KB, Villalobos-Perez A, Shams N, Matta J, et al. Endothelial Dysfunction in Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Clinical Translational Study. *Circ Res*. 2024;135(6):639–650. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324272. PMID: 39069898.

26. Qiu J, Liu D, Li P, Zhou L, Zhou L, Liu X, et al. NADPH Oxidase Mediates Oxidative Stress and Ventricular Remodeling through SIRT3/FOXO3a Pathway in Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(9):1745. doi: 10.3390/antiox11091745. PMID: 36139819.

27. Seal SV, Turner JD. The 'Jekyll and Hyde' of Gluconeogenesis: Early Life Adversity, Later Life Stress, and Metabolic Disturbances. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3344. doi: 10.3390/ijms22073344. PMID: 33805856.

28. Shkoruta DP, Senkiv V, Vovchuk V, Popadynets O, Kotyk T. Impact of war on stroke incidence in Ivano-Frankivsk, Ukraine. *Sci Rep*. 2024;14(1):18996. doi: 10.1038/s41598-024-70270-4. PMID: 39152236.

29. Butska LV, Drevitska OO, Dybalyuk SV, Ryzhak VO. Comprehensive approach to the rehabilitation of professionals with high levels of psychophysical stress, pain syndromes and type 2 diabetes mellitus during the war. *Pol Merkur Lekarski*. 2025;53(1):34–39. doi: 10.36740/Merkur202501105. PMID: 40063909.

30. Lushchak O, Strilbytska O, Koliada A, Storey KB. An orchestrating role of mitochondria in the origin and development of post-traumatic stress disorder. *Front Physiol*. 2023;13:1094076. doi: 10.3389/fphys.2022.1094076. PMID: 36703926.

31. Fontes MAP, Marins FR, Patel TA, de Paula CA, Machado LRDS, de Sousa Lima EB, et al. Neurogenic Background for Emotional Stress-Associated Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2023;25(7):107–116. doi: 10.1007/s11906-023-01235-7. PMID: 37058193.

32. Luna-Marco C, Iannantuoni F, Herno-Argibay A, Devos D, Salazar JD, Victor VM, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2024;213:19–35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.015. PMID: 38220031.

33. Li X, Preckel B, Hermanides J, Hollmann MW, Zuurbier CJ, Weber NC. Amelioration of endothelial dysfunction by sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: pieces of the puzzle explaining their cardiovascular protection. *Br J Pharmacol*. 2022;179(16):4047–4062. doi: 10.1111/bph.15850. PMID: 35393687.

34. Preda A, Montecucco F, Carbone F, Camici GG, Lüscher TF, Kraler S, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res*. 2024;120(5):443–460. doi: 10.1093/cvr/cvae047. PMID: 38456601.

Отримано/Received 12.01.2026

Рецензовано/Revised 10.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2026 ■

Information about authors

Alla V. Kovalchuk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; phone: +380 (67) 232-38-18; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Olesia V. Zynych, MD, DSc, PhD, Leading Research Fellow, Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Kateryna O. Shyshkan-Shyshova, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

Natalia M. Kushnarova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliakush@gmail.com; phone: +380 (67) 209-97-27; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Olha V. Prybyla, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; phone: +380 (66) 355-36-12; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Anzhela A. Shuprovych, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: angelaanat7070@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7437-0309>

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 carried out within the framework of the planned scientific research work of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". No external commercial funding was received.

Ethical norms. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki; the protocol was approved by the local bioethics committee, and all participants signed informed consent.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the laboratory staff of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" for performing enzyme immunoassays.

Authors' contribution. A.V. Kovalchuk — study concept and design, clinical management of patients, statistical analysis, data collection, manuscript writing; O.V. Zynych — scientific supervision, editing, final approval of the manuscript; K.O. Shyshkan-Shyshova — clinical management of patients, data collection, critical review of the manuscript; N.M. Kushnarova, O.V. Prybyla, A.A. Shuprovych — clinical management of patients, selection and processing of materials.

A.V. Kovalchuk, O.V. Zynych, K.O. Shyshkan-Shyshova, N.M. Kushnarova, O.V. Prybyla, A.A. Shuprovych
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Oxidative stress, insulin resistance, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus under chronic wartime stress: a clinical-biochemical study of 8-iso-prostaglandin F2 α

Abstract. Background. 8-iso-prostaglandin F2 α (8-iso-PGF2 α) — a stable F2-isoprostone recognized as the gold standard biomarker of systemic oxidative stress (OS) *in vivo*. Chronic psychoemotional stress of wartime potentially contributes to OS in civilian patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The interplay between OS intensity, insulin resistance (IR), obesity, and manifestation of cardiovascular disease (CVD) in this population remains poorly studied. The purpose of the study is to establish differences in the levels of oxidative stress, represented by serum 8-iso-PGF2 α , depending on the degree of IR and obesity, and to analyse in this context the incidence of severe CVD in civilian patients with T2DM under conditions of chronic wartime stress. **Materials and methods.** In a cross-sectional observational study, we enrolled 88 civilian patients with T2DM (duration \geq 6 months), matched for age and background therapy. Body mass index (BMI), fasting glycaemia/insulinaemia, HOMA-IR were measured using standardized protocols, serum 8-iso-PGF2 α — using enzyme-linked immunosorbent assay, (FineTest[®]). Patients were stratified by BMI (< 29.9; 30.0–33.9; 34.0–39.3 kg/m²) and separately by documented major cardiovascular events. Non-parametric tests (Kruskal-Wallis, Wilcoxon) were applied. **Results.** Serum 8-iso-PGF2 α concentrations increased significantly in accordance

with an increase in BMI: median 219.44 [182.68–272.62] pg/mL in non-obese group, 246.41 [190.32–409.05] pg/mL in grade I obesity, and 431.42 [247.82–622.11] pg/mL in grade II–III obesity ($p < 0.01$ between groups 1 vs 3). HOMA-IR rose from 3.34 [2.13–5.07] to 6.27 [3.41–9.00] ($p < 0.05$). In patients with documented severe CVD ($n = 21$), 8-iso-PGF2 α reached 465.47 [409.05–633.68] pg/mL versus 242.72 [109.32–391.05] pg/mL in those without CVD ($n = 67$); $p < 0.001$. HOMA-IR did not differ (6.24 vs 5.43; $p = 0.596$), while BMI showed only a trend towards higher values in patients with CVD ($p = 0.095$). The composite 8-iso-PGF2 α /HOMA-IR index was ~ 1.7 -fold higher in the CVD patients (74.6) compared to the group without CVD (44.7) indicating dissociated amplification of OS relative to IR. **Conclusions.** Serum 8-iso-PGF2 α levels increase unidirectionally with the severity of obesity and IR in T2DM patients. Severe CVDs are associated with substantially higher OS intensity irrespective of IR level, highlighting the role of OS as an integrative mediator of cardiovascular injury in T2DM amplified by chronic wartime stress.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; 8-iso-prostaglandin F2 α ; oxidative stress; insulin resistance; obesity; cardiovascular disease; wartime stress

Ali Adil Ajeel

General Directorate of Education Al-Muthanna, Al-Muthanna, Iraq

Association of oxidative stress markers and trace element imbalance with glycemic control in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. An imbalance in favor of oxidants (prooxidants) over antioxidants, which disrupts redox signaling and causes molecular damage in cells, is known as oxidative stress. Oxidants, often reactive oxygen species and reactive nitrogen species, are highly reactive molecules produced both endogenously (e.g., mitochondria) and from external sources (e.g., pollution, radiation), which can damage lipids, proteins, DNA, and other cellular components. The purpose of the study was to assess and compare fasting blood glucose, glycated hemoglobin, malondialdehyde, reduced glutathione, zinc (Zn), copper (Cu), selenium (Se), iron, total cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein (HDL), and triglycerides in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and healthy controls. **Materials and methods.** A total of 200 participants were recruited and allocated into two groups: 100 patients diagnosed with T2DM and 100 apparently healthy control subjects. The duration of T2DM and metformin therapy ranged from 1 to 3 years. All diabetic patients were receiving metformin at a standardized dose of 500 mg twice daily. Individuals with a history of smoking were excluded to avoid potential confounding effects on oxidative stress and biochemical parameters. **Results.** The analysis demonstrated that patients with T2DM exhibited significantly higher levels of fasting blood glucose, glycated hemoglobin, malondialdehyde, Cu, total cholesterol, low-density lipoprotein and triglycerides compared to healthy controls ($P \leq 0.05$). In contrast, levels of reduced glutathione, Zn, Se, and HDL were significantly lower in the T2DM group. No statistically significant difference was observed in serum iron levels between patients and controls. An imbalance in trace elements that regulate oxidative stress is suggested by the rise in Cu and decrease in Zn and Se; Cu tends to enhance oxidative processes while Zn and Se function as antioxidants; thus, their loss may worsen oxidative damage. **Conclusions.** The results show that considerable changes in glycemic indices, lipid profiles, oxidative stress markers, and trace element status are linked to T2DM. Reduced antioxidant levels and an increase in oxidative stress indicators point to a possible role for oxidative imbalance in the pathogenesis of T2DM. Furthermore, sex-related variations in iron and HDL levels might be a reflection of underlying biological differences that need more research.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; oxidative stress; malondialdehyde; glutathione; trace elements; zinc; copper; selenium; lipid profile

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has a long history, with populations struggling with the disease for centuries, but its prevalence has surged dramatically in recent decades, becoming a major global health challenge. Currently, one in eleven people globally suffers from diabetes, with T2DM accounting for 90 % of cases. The disease is particularly common in developing nations that are experiencing fast socio-economic development [1].

Insulin resistance in peripheral organs and a progressive loss of insulin production from pancreatic β -cells are the hallmarks of T2DM. It is the most prevalent type of diabetes and is frequently linked to metabolic syndrome elements such as obesity, dyslipidemia, and hypertension [2, 3]. Type 1 diabetes mellitus as autoimmune β -cell destruction resulting in absolute insulin deficiency, T2DM (insulin resistance with relative insulin deficiency), gestational diabetes, and other particular forms brought on

by hereditary or secondary causes are all included in the classification of diabetes [4].

T2DM is primarily caused by a complicated interaction between genetic predisposition and environmental factors like obesity, sedentary lifestyles, and overnutrition. These factors lead to fat accumulation in the liver and pancreas, which in turn causes insulin resistance and β -cell malfunction [5]. The etiology of T2DM is further influenced by oxidative stress, ectopic lipid accumulation, and chronic inflammation [2, 3]. Gaining an understanding of these pathways facilitates early diagnosis and individualized treatment plans meant to avoid problems and achieve glycemic control [6].

Increased thirst, frequent urination, exhaustion, blurred vision, and sluggish wound healing are among the symptoms of T2DM that frequently appear gradually; nevertheless, many people in the early stages of the disease remain asymptomatic [7, 8].

Older age, obesity, physical inactivity, poor food, smoking, a family history of diabetes, hypertension, and low levels of education are important risk factors for T2DM; new research also emphasizes the involvement of sleep disorders and mental health issues [9, 10].

Sedentary lifestyles and high-calorie diets that encourage insulin resistance and β -cell dysfunction are directly associated with the increased prevalence [11].

An imbalance in favor of oxidants (prooxidants) over antioxidants, which disrupts redox signaling and causes molecular damage in cells, is known as oxidative stress [12, 13]. Oxidants, often reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species, are highly reactive molecules produced both endogenously (e.g., mitochondria) and from external sources (e.g., pollution, radiation), which can damage lipids, proteins, DNA, and other cellular components [14]. Antioxidants are compounds that prevent or slow oxidative damage by neutralizing oxidants; they include enzymatic antioxidants like superoxide dismutase and catalase, as well as non-enzymatic molecules such as vitamins C and E, flavonoids, and reduced glutathione (GSH) [15, 16].

Antioxidants act through various mechanisms including scavenging free radicals, chelating metal ions that catalyze oxidation, decomposing peroxides, and repairing oxidative damage [15], while low levels of ROS are essential for normal cell signaling and homeostasis (oxidative eustress), excessive ROS production leads to harmful oxidative stress implicated in many diseases such as cancer, diabetes, neurodegeneration, and cardiovascular disorders [14].

Maintaining a balance between oxidants and antioxidants is critical for health, with antioxidant defenses being both endogenous and supplemented by dietary sources [17].

Aim of the study was to assess and compare fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), malondialdehyde (MDA), GSH, zinc (Zn), copper (Cu), selenium (Se), iron (Fe), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and triglycerides (TG) in patients with T2DM and healthy controls.

Materials and methods

This case-control study was conducted at Al-Hussein Educational Hospital, Al-Muthanna, Iraq, in the Biochemistry Laboratory over the period from September 6, 2022,

to December 6, 2024. A total of 200 participants were recruited and allocated into two groups: T2DM group and controls.

The duration of T2DM and metformin therapy ranged from 1 to 3 years. All diabetic patients were receiving metformin at a standardized dose of 500 mg twice daily. Individuals with a history of smoking were excluded to avoid potential confounding effects on oxidative stress and biochemical parameters.

The T2DM group consisted of 100 patients aged 40–70 years (50 males and 50 females). The control group included 100 age-matched apparently healthy individuals (50 males and 50 females) within the same age range (40–70 years).

All studied markers were determined according to the methods described in the following references: FBG [18], HbA1c [19], an enzyme-linked immunosorbent assay kit (China) was used to measure MDA, GSH was assessed by a modified method [20], the flame atomic absorption method was used to determine the elemental concentrations in serum samples, TG was evaluated by Fossati and Prencipe method [18, 21], TC by enzymatic method [22]. Phosphotungstic acid and magnesium chloride precipitate the sample's LDL, extremely LDL, and chylomicrons. After centrifugation, HDL in the supernatant is quantified using a TC reagent [23].

Statistical analysis. The measured markers were presented as mean \pm standard deviations (SD) in statistical analysis using Microsoft Excel 2021. The study groups' clinical markers were compared using a two-way ANOVA test. P-values were considered statistically significant if they were $P < 0.05$.

Results

The analysis demonstrated that patients with T2DM exhibited significantly higher levels of FBG, HbA1c (Table 1), MDA, Cu, TC, LDL and TG compared to healthy controls ($P \leq 0.05$). In contrast, levels of GSH, Zn, Se, and HDL were significantly lower in the T2DM group. No statistically significant difference was observed in serum Fe levels between patients and controls.

The observed higher FBG and HbA1c levels in T2DM patients confirm poor glycemic control, which is strongly linked to increased oxidative stress and lipid peroxidation, as indicated by elevated MDA levels (Table 2).

Table 1. FBG and HbA1c ratio in control and T2DM groups, mean \pm SD

Group	FBG (mg/dL)	HbA1c ratio (%)
Control	85.41 \pm 14.73	5.55 \pm 0.34
T2DM	195.52 \pm 15.75	9.01 \pm 0.51

Table 2. Serum MDA and GSH concentrations in control and T2DM groups

Group	MDA (nmol/mL)	GSH (μ mol/L)
Control	2.21 \pm 0.45	347.00 \pm 25.97
T2DM	3.32 \pm 0.63	260.00 \pm 15.25

Table 3. Serum element concentrations in patients with T2DM and controls

Group	Zn (μmol/L)	Cu (μmol/L)	Selenium (μg/L)	Fe (μmol/L)
Control	14.88 ± 1.75	18.43 ± 5.92	145.17 ± 12.35	21.56 ± 4.06
T2DM	8.91 ± 1.54	26.31 ± 3.56	118.25 ± 10.46	20.63 ± 5.49

Table 4. Lipid profile concentrations in studied groups, mg/dL

Groups	TC	TG	HDL-C
Control	172.78 ± 31.65	113.23 ± 20.85	52.62 ± 5.93
T2DM	181.61 ± 35.19	143.71 ± 30.04	36.01 ± 3.46

Increased oxidative damage in T2DM is seen in the positive correlation between elevated MDA, a measure of lipid peroxidation, hyperglycemia and dyslipidemia. An imbalance in trace elements that regulate oxidative stress is suggested by the rise in Cu and decrease in Zn and Se; Cu tends to enhance oxidative processes while Zn and Se function as antioxidants, thus their loss may worsen oxidative damage (Table 3).

Vascular complications in T2DM are further exacerbated by dyslipidemia, which is characterized by elevated TC, LDL, TG and decreased HDL. Notably, females had higher HDL and lower iron levels than males, which may impact sex-specific risk profiles (Table 4).

Sex-based analysis revealed significantly higher HDL levels and significantly lower Fe concentrations in females compared to males ($P \leq 0.05$).

Discussion

Because of increased levels of oxidized chemicals within the cell, oxidative stress is a biological process that disrupts the redox balance. Numerous health problems and illnesses such as cardiovascular diseases, cancer, neurological disorders, diabetes, aging, and inflammatory conditions are closely associated with oxidative stress [24].

In aerobic species, ROS are produced during oxidative metabolism. The production and removal of ROS are comparatively balanced under physiological conditions. On the other hand, ROS production can dramatically increase under external, internal or environmental stress, like UV radiation or elevated glucose levels, resulting in oxidative stress [25]. Oxygen molecules produced by aerobic metabolism give rise to ROS, which are involved in a number of cellular functions that are controlled by redox mechanisms. Many functions, including hypoxia responses, metabolism, immunity, intracellular signal transmission, and transcriptional control, depend on lower ROS levels. On the other hand, too much ROS can have harmful consequences and accelerate the onset of chronic illnesses [26]. Due to their direct interactions with particular proteins, lipid peroxidation products have been shown to be molecules that control a number of important intracellular processes such as apoptosis, antioxidant response, and inflammatory signaling [27]; regarding this, products of lipid metabolism may also be crucial for autophagy activation [28].

The observed higher fasting blood glucose and glycated hemoglobin levels in T2DM patients confirm poor glyce-

mic control, which is strongly linked to increased oxidative stress and lipid peroxidation, as indicated by elevated MDA levels [29, 30]. Increased oxidative damage in T2DM is seen in the positive correlation between elevated MDA, a measure of lipid peroxidation, and hyperglycemia and dyslipidemia [31].

An imbalance in trace elements that regulate oxidative stress is suggested by the rise in copper and decrease in zinc and selenium; thus, their loss may worsen oxidative damage [31]. Patients with T2DM have far decreased levels of GSH, a crucial intracellular antioxidant, suggesting a weakened antioxidant defense against ROS produced by long-term hyperglycemia [29]. Vascular complications in T2DM are further exacerbated by dyslipidemia, which is characterized by elevated TC, LDL, TG and decreased HDL.

Notably, females had higher HDL and lower iron levels than males, which may impact sex-specific risk profiles [32]. When taken as a whole, these findings highlight the intricate and interconnected roles that poor glycemic control, modified oxidative stress markers, trace element imbalance, and abnormal lipid profiles play in the emergence and progression of problems associated with T2DM [33].

Conclusions

The results show that considerable changes in glycemic indices, lipid profiles, oxidative stress markers, and trace element status are linked to T2DM. Reduced antioxidant levels and an increase in oxidative stress indicators point to a possible role of oxidative imbalance in the pathogenesis of T2DM. Furthermore, sex-related variations in iron and HDL levels might be a reflection of underlying biological differences that need more research.

References

- Chen K, Zhang H, Wu N, Li B, Li S, Mu Y. Global risk factors, epidemiology, and disease burden of type 2 diabetes. *Sci China Life Sci.* 2026 Feb;69(2):384-395. doi: 10.1007/s11427-024-3036-4.
- Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Oct 2;9(1):262. doi: 10.1038/s41392-024-01951-9.
- Galicía-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.

4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc26-S002.
5. Taylor R. Understanding the cause of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Sep;12(9):664-673. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00157-8.
6. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019 Jul;62(7):1107-1112. doi: 10.1007/s00125-019-4909-y.
7. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Mar 10;19:1759-1785. doi: 10.1016/j.csbj.2021.03.003.
8. 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.
9. Zeru MA, Tesfa E, Mitiku AA, Seyoum A, Bokoro TA. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes mellitus in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Nov 5;11(1):21733. doi: 10.1038/s41598-021-01256-9.
10. Yuan S, Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020 Nov;63(11):2359-2371. doi: 10.1007/s00125-020-05253-x.
11. Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, Mohan V. Type 2 Diabetes: Demystifying the Global Epidemic. *Diabetes*. 2017 Jun;66(6):1432-1442. doi: 10.2337/db16-0766.
12. Ji LL, Yeo D. Oxidative stress: an evolving definition. *Fac Rev*. 2021 Feb 9;10:13. doi: 10.12703/r/10-13.
13. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 10;9(9):852. doi: 10.3390/antiox9090852.
14. 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.
15. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants — An overview on their chemistry and influences on health status. *Eur J Med Chem*. 2021 Jan 1;209:112891. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112891.
16. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem*. 2023 May 10;11:1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
17. Gulcin I. Antioxidants: a comprehensive review. *Arch Toxicol*. 2025 May;99(5):1893-1997. doi: 10.1007/s00204-025-03997-2.
18. Liu Y, Liu Q, Feng B, Gan W. Falsely decreased triglyceride concentration in a patient with acute pancreatitis due to insufficient configuration of alarm rules. *Biochem Med (Zagreb)*. 2026 Feb 15;36(1):011002. doi: 10.11613/BM.2026.011002.
19. Pohanka M. Glycated Hemoglobin and Methods for Its Point of Care Testing. *Biosensors (Basel)*. 2021 Mar 4;11(3):70. doi: 10.3390/bios11030070.
20. 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.
21. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*. 1982 Oct;28(10):2077-80.
22. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin SD. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 6;19(14):8272. doi: 10.3390/ijerph19148272.
23. Cao H, Oghenemaro EF, Latypova A, Abosaoda MK, Zaman GS, Devi A. Advancing clinical biochemistry: addressing gaps and driving future innovations. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Apr 8;12:1521126. doi: 10.3389/fmed.2025.1521126.
24. Hu B, Ouyang Y, Zhao T, Wang Z, Yan Q, et al. Antioxidant Hydrogels: Antioxidant Mechanisms, Design Strategies, and Applications in the Treatment of Oxidative Stress-Related Diseases. *Adv Healthc Mater*. 2024 Apr;13(11):e2303817. doi: 10.1002/adhm.202303817.
25. Zhu Y, Wang K, Jia X, Fu C, Yu H, Wang Y. Antioxidant peptides, the guardian of life from oxidative stress. *Med Res Rev*. 2024 Jan;44(1):275-364. doi: 10.1002/med.21986.
26. Kishi S, Nagasu H, Kidokoro K, Kashiwara N. Oxidative stress and the role of redox signalling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Feb;20(2):101-119. doi: 10.1038/s41581-023-00775-0.
27. Fritz KS, Petersen DR. Exploring the biology of lipid peroxidation-derived protein carbonylation. *Chem Res Toxicol*. 2011 Sep 19;24(9):1411-9. doi: 10.1021/tx200169n.
28. Wang B, Wang Y, Zhang J, Hu C, Jiang J, Li Y, Peng Z. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Arch Toxicol*. 2023 Jun;97(6):1439-1451. doi: 10.1007/s00204-023-03476-6.
29. Singh J, Kaur S, Verma MK. Correlation of Glycated Hemoglobin with Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Adv Zool*. 2023;44.
30. Kafle D. Effect of Persistent Hyperglycemia and Lipid Profile and its role in Glycation and Oxidative stress in Chronic Type 2 Diabetes Mellitus subjects. *Nepal Medical Journal*. 2022;5(1): 20-24. doi: 10.37080/nmj.125.
31. Mishra S, Mishra BB. Study of Lipid Peroxidation, Nitric Oxide End Product, and Trace Element Status in Type 2 Diabetes Mellitus with and without Complications. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017 Apr-Jun;7(2):88-93. doi: 10.4103/2229-516X.205813.
32. Mansoori A, Nosrati M, Dorchin M, Mohammadyari F, Derakhshan-Nezhad E, et al. A novel index for diagnosis of type 2 diabetes mellitus: Cholesterol, High density lipoprotein, and Glucose (CHG) index. *J Diabetes Investig*. 2025 Feb;16(2):309-314. doi: 10.1111/jdi.14343.
33. Steinbrenner H, Duntas LH, Rayman MP. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol*. 2022 Apr;50:102236. doi: 10.1016/j.redox.2022.102236.

Received 09.01.2026

Revised 24.04.2026

Accepted 01.05.2026 ■

Information about author

Ali Adil Ajeel, Department of Chemistry, General Directorate of Education Al-Muthanna, Al-Muthanna, Iraq; e-mail: aliadilajeel.ch@gmail.com; https://orcid.org/0009-0005-9975-6848

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

Ali Adil Ajeel

General Directorate of Education Al-Muthanna, Al-Muthanna, Iraq

Зв'язок маркерів окиснювального стресу та дисбалансу мікроелементів із глікемічним контролем при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Дисбаланс оксидантів й антиоксидантів, що порушує окисно-відновну сигналізацію та спричиняє молекулярні пошкодження в клітинах, відомий як окиснювальний стрес. Оксиданти, активні форми кисню й активні форми азоту, є високореактивними молекулами, що утворюються як ендогенно (наприклад, в мітохондріях), так і із зовнішніх джерел (забруднення, радіація) і пошкоджують ДНК та інші клітинні компоненти. **Мета:** оцінити й порівняти рівень глюкози в крові натще, глікованого гемоглобіну, малонового діальдегіду, відновленого глутатіону, цинку (Zn), міді (Cu), селену (Se), заліза, загального холестерину, ліпопротеїнів низької, високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та здорових людей контрольної групи. **Матеріали та методи.** Загалом під спостереженням перебувало 200 осіб, яких розподілили на дві групи: 100 пацієнтів із діагнозом ЦД2 та 100 практично здорових людей (контрольна група). Тривалість терапії ЦД2 за допомогою метформіну перебувала в межах від одного до трьох років. Усі пацієнти із цукровим діабетом отримували препарат у стандартизованій дозі 500 мг двічі на день. Особи з курінням в анамнезі були виключені, щоб уникнути потенційного впливу на окиснювальний стрес та біохімічні параметри. **Результати.** Аналіз показав, що в пацієнтів із ЦД2 спостерігалися вірогідно вищі рівні глюкози в крові

натще, глікованого гемоглобіну, малонового діальдегіду, Cu, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів порівняно зі здоровими людьми контрольної групи ($P \leq 0,05$). Натомість параметри відновленого глутатіону, Zn, Se і ЛПВЩ були вірогідно нижчими в групі ЦД2. Статистично значущої різниці в сироваткових рівнях заліза між пацієнтами та контрольною групою не спостерігалося. Про дисбаланс мікроелементів, що регулюють окиснювальний стрес, свідчить підвищення вмісту Cu і зниження — Zn та Se; Cu має тенденцію посилювати окиснювальні процеси, тоді як Zn і Se функціонують як антиоксиданти, тому зниження їх рівня може посилити окиснювальні пошкодження. **Висновки.** Результати показують, що вірогідні зміни глікемічних індексів, ліпідного профілю, маркерів окиснювального стресу й статусу мікроелементів пов'язані з ЦД2. Зниження рівня антиоксидантів та підвищення параметрів окиснювального стресу вказують на можливу роль окиснювального дисбалансу в патогенезі ЦД2. Крім того, пов'язані зі статтю варіації вмісту заліза та ЛПВЩ можуть бути відображенням основних біологічних відмінностей, які потребують додаткових досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; окиснювальний стрес; малоновий діальдегід; глутатіон; мікроелементи; цинк; мідь; селен; ліпідний профіль

УДК 616.441-006.6-036-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.4.2026.1724>Гуда Б.Б., Тимків А.В., Комісаренко І.І., Остафійчук М.В.,
Гамезардашвілі І.В., Юхимчук О.О.

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

Анапластичний рак щитоподібної залози: клініко-онкологічні характеристики та прогностичні чинники найлетальнішого тиреоїдного раку

Резюме. Актуальність. Дані літератури останніх років відображають суттєве підвищення наукового інтересу до етіології, молекулярних порушень, біологічних особливостей, прогностичних змінних та терапевтичних можливостей щодо анапластичного раку щитоподібної залози (ЩЗ). Рідкісність патології, складнощі у швидкій діагностиці та відсутність ефективних терапевтичних підходів для лікування зумовлюють катастрофічно низький рівень виживаності пацієнтів. Водночас комплексний підхід до проблеми (молекулярний патогенез, точна діагностика, клінічні прояви, удосконалення мультимодальної терапії) спроможний забезпечити суттєвий прогрес у лікуванні найагресивнішої серед усіх тиреоїдних пухлин карциноми. **Мета:** проведення ретроспективного аналізу клінічних даних пацієнтів з анапластичною карциномою ЩЗ щодо діагностики, характеристик пухлин та чинників, які можуть впливати на тривалість післяопераційного періоду життя пацієнтів та рівень їх виживаності. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних 27 хворих з анапластичним раком ЩЗ, які були обстежені та прооперовані в період з 1989 до 2024 року. Аналізували: вік, стать, розміри пухлин, результати цитологічних досліджень аспіратів, наявність метастазів (регіонарних та віддалених) та інвазії карцином (у капсулу та судини пухлини, інтра- чи екстратиреоїдну), обсяг хірургічного втручання, післяопераційне лікування, а також тривалість життя та рівень виживаності хворих. **Результати.** Встановлена відсутність будь-яких відмінностей клінічних характеристик захворювання, а також медіани тривалості післяопераційного життя, рівня летальності і виживаності хворих різної статі, що суттєво відрізняється від такого за диференційованих тиреоїдних карцином. Такі клінічні характеристики, як значний розмір пухлин, їх широка інвазійність (що поширюється на критичні органи, які оточують залозу), регіонарне метастазування переважно у лімфовузлах латеральних відділів шиї, наявність віддалених метастазів (частота їх збільшується з підвищенням розміру пухлин), катастрофічно низька тривалість післяопераційного життя хворих (яка ще більше зменшується за наявності зазначених характеристик), висока летальність, свідчать про надагресивний характер анапластичної карциноми. Інтра- та екстратиреоїдна інвазія, віддалене метастазування та розмір пухлини понад 8 см є прогностичними біологічними маркерами виживаності хворих, а повна резекція пухлини та проведення зовнішньої променевої терапії — позитивними терапевтичними факторами, що впливають на прогноз захворювання. **Висновки.** Спрямовані дослідження основних патогенетичних та клінічних аспектів патології, а також удосконалення мультимодальної стратегії лікування, включаючи наявні методи разом з розробкою та застосуванням таргетної та імунотерапії, можуть суттєво поліпшити загальну виживаність приречених пацієнтів.

Ключові слова: анапластична карцинома щитоподібної залози; інвазія; метастази; розмір пухлин; лікування; тривалість життя; виживаність

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

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

Для кореспонденції: Тимків Андрій Васильович, науковий співробітник, відділ орфанних ендокринних хвороб та ендокринної хірургії, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: atymkiv89@ukr.net; тел.: +380 (95) 130-54-79

For correspondence: Andrii V. Tymkiv, Research Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: atymkiv89@ukr.net; phone: +380 (95) 130-54-79

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

Вступ

Анапластична карцинома щитоподібної залози (АК ЩЗ) є одним з найсмертельніших новоутворень з низькою медіаною виживаності хворих, яка пов'язана з хворобою (приблизно 3–4 міс.), низькою загальною виживаністю упродовж одного року (до 20 %) та майже зі 100% летальністю, яка забезпечує 50 % усіх смертей від злоякісних пухлин ЩЗ [1]. Поганий прогноз при АК пов'язаний з її недиференційованим фенотипом, який виникає внаслідок прогресуючої дедиференціації пухлинних клітин диференційованих карцином у результаті накопичення специфічних генетичних дефектів [2].

Хоча анапластичний рак є найагресивнішим та найшвидше прогресуючим, він при цьому найменше поширений порівняно з іншими типами раку ЩЗ (від 0,2 до 9,8 % від загальної кількості випадків злоякісних пухлин ЩЗ) [3]. Серед можливих чинників ризику виникнення АК називають тривале існування зоба чи недіагностованої диференційованої карциноми ЩЗ, які пов'язані (до певної міри) з дефіцитом йоду у довкіллі [4, 5].

З огляду на високий рівень смертності життєво важливим є повне розуміння природи АК, особливостей діагностики, клінічних проявів та арсеналу дієвих лікувальних стратегій щодо неї. На сьогодні існує значно менше терапевтичних підходів для лікування АК, ніж для диференційованого раку, і вони зазвичай передбачають мультимодальну стратегію [6]. Політика лікування базується на хірургічному втручанні. Водночас для цих пухлин у більшості випадків навіть повне видалення карциноми є непрактичним з огляду на нетривалу виживаність хворих, на відміну від диференційованих злоякісних пухлин ЩЗ [7]. Інші стандартні методи лікування — ад'ювантна хіміотерапія з використанням цисплатину чи доксорубіцину в поєднанні з доцетакселом/паклітакселом, як неoad'ювантна, так і післяопераційна прискорена гіперфункціональна зовнішня променева терапія (ЗПТ) мають відносно невеликий потенціал для подовження медіани виживаності хворих, тоді як таргетна та імунотерапія є перспективними та обнадійливими методами лікування, які можуть суттєво поліпшити загальну виживаність приречених пацієнтів, але на сьогодні вони перебувають переважно на стадії клінічних випробувань [8].

Наукові дослідження у царині вивчення патогенезу АК і методів її лікування розділяють на дві часові фази: одна охоплює період з 1999 до 2018 року, а інша — з 2019 року і до сьогодні. Тоді як початкова фаза демонструвала помірне зростання частоти публікацій, які представляли результати обстеження невеликих груп хворих, остання фаза відображає суттєве підвищення наукового інтересу до етіології, молекулярних порушень, біологічних особливостей, прогностичних змінних та терапевтичних можливостей щодо АК ЩЗ. Отримані дані разом створюють фундаментальну основу для розробки успішних стратегій лікування цього загрозливого захворювання [1].

В Україні дослідження клінічних характеристик АК ЩЗ відсутні, а поодинокі експериментальні роботи, які опубліковані, стосуються лише деяких механізмів впливу таксанів і гамма-опромінення на культивовані

клітини анапластичного раку чи на АК у тваринній моделі та аналізу літератури щодо особливостей таргетної терапії АК ЩЗ [9, 10]. Водночас, як вказано у сучасних аналітичних оглядах, лише комплексний підхід до проблеми (молекулярний патогенез, точна діагностика, включаючи імуногістохімічні та генетичні дослідження, клінічні прояви, удосконалення наявної мультимодальної терапії, зокрема із застосуванням таргетних препаратів та імунологічних засобів) спроможний забезпечити суттєвий прогрес у лікуванні анапластичного тиреоїдного раку.

Мета роботи: проведення ретроспективного аналізу клінічних даних пацієнтів з АК ЩЗ щодо діагностики, характеристик пухлин та чинників, які можуть впливати на тривалість післяопераційного періоду життя пацієнтів та рівень їх виживаності.

Матеріали та методи

Для проведення досліджень була сформована когорта хворих з АК ЩЗ, які були обстежені та прооперовані у хірургічному відділі Інституту у 1989–2024 рр., і дані про їх клінічні характеристики містяться у клінічному реєстрі хворих. Критеріями відбору пацієнтів для включення у когорту були: 1) діагноз АК ЩЗ, підтверджений результатами патогістологічних експертиз; 2) повний доступний обсяг клінічних даних, який необхідний для статистичної обробки; 3) інформація щодо післяопераційного статусу пацієнтів. Критерії виключення: 1) обстеження пацієнта чи проведення операції на ЩЗ в іншій клініці; 2) відсутність даних про стан хворих після операції. У когорту увійшли 27 хворих у віці (на момент операції) від 40 до 84 років.

Дані про пацієнтів, які відібрані для аналізу, включали: вік, стать, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM (8-ма редакція), результати цитологічних досліджень аспіратів (ТАПБ), наявність інвазії карциноми (у капсулу, кровеносні та/чи лімфатичні судини пухлини, інтра- чи екстратиреоїдної), обсяг хірургічного втручання, післяопераційне лікування, а також дату смерті чи дату останнього обстеження.

Зважаючи на незначну кількість хворих у когорті та суттєву при цьому різницю в індивідуальних даних, для статистичного опису безперервних змінних було вибрано визначення медіани (Me), яка є найбільш інформативним показником тенденцій змін у рядах з асиметричним розподілом із можливими окремими викидами даних. Порівняно з середнім арифметичним, яке може спотворюватися через аномальні дані, медіана надає більш вірогідну картину та реалістичне уявлення про ситуацію. Безперервні змінні виражали як медіану \pm стандартне відхилення медіани ($Me \pm m_{Me}$), а для визначення статистичної значущості застосовували незалежний t-тест Стьюдента (P). Розрахунок кількості балів за системою прогнозування MACIS проведено відповідно до встановленого протоколу.

Статистичну обробку даних для категоріальних змінних виконували з використанням критерію узгодженості розподілів χ^2 (P_{χ}) і подавали як кількість випадків (хворих) та їх відсоток від загальної кількості хворих у відповідній групі (n (%)).

Побудову кривих кумулятивної виживаності хворих проводили за методом Каплана — Меєра, а для порівняння показників кумулятивної виживаності у групах застосовували непараметричний тест log-rank (P_L). Критичний рівень статистичної значимості приймали за 0,05.

Ретроспективний характер дослідження не потребував узгодження з комісією з питань біоетики Інституту.

Результати

Серед хворих когорти було 20 осіб жіночої статі і 7 чоловічої; кількісне співвідношення жінки : чоловіки становить 2,9 : 1,0. Медіана віку пацієнтів на момент встановлення діагнозу становила $62,0 \pm 1,92$ року.

Аналіз результатів цитологічних досліджень аспіратів, які отримані при проведенні доопераційної ТАПБ, показав, що у більшості випадків пухлини були правильно віднесені до VI категорії Bethesda, проте серед 17 карцином однозначний діагноз АК ЩЗ встановлено лише у 4 випадках (23,5 %) (табл. 1). В інших випадках АК (за даними післяопераційного патогістологічного дослідження), які за результатами Bethesda були віднесені до VI категорії, класифікували як злоякісну тиреоїдну пухлину інших типів (низькодиференційовану, медулярну чи аденокарциному) або як утворення неясного генезу, обмежуючись загальною характеристикою: залозиста пухлина, пухлина мікрофолікулярної чи солідної будови, рак ЩЗ чи навіть лімфопроліферативне захворювання. У 15 % випадків пухлини були віднесені до категорії Bethesda III–IV).

На етапі патогістологічного дослідження висновок про приналежність пухлини до АК ЩЗ було зроблено на основі гістологічних характеристик пухлинної тканини.

Це епітеліоїдна морфологія з вираженим клітинним плеоморфізмом, осередки клітин з рабдоїдною морфологією, скупчення гігантських багатоядерних клітин (що нагадують остеобласти). Більшість пухлин була солідної будови з окремими масивними саркоматоїдними зонами; вогнищево у стромі пухлин спостерігали ділянки з формуванням остеїду чи гетерологічні елементи кісткової тканини. Пухлинні клітини часто формували гнізда та жмутки; спостерігали фігури типових та атипичних мітозів, поширені вогнища некрозу (часто масивні); у частині карцином визначали комплекси пухлинних клітин, які містилися у судинах. Деякі пухлини були сформовані веретеноподібними клітинами з ознаками цитологічної атипії високого ступеня із збільшеними ядрами та високою кількістю фігур мітозу.

У випадках, коли патогістологічний опис пухлини викликав невпевненість щодо висновку (наприклад, «пухлина представлена вогнищами медулярної будови з ділянками саркомоподібної будови» чи «веретеноклітинна пухлина високого ступеня злоякісності невизначеного генезу»), остаточний висновок був зроблений після проведення імуногістологічних досліджень. Клітини таких пухлин були позитивними щодо експресії загальних цитокератинів, PAX-8 і p53 за негативної ре-

Таблиця 1. Висновки цитологічних досліджень аспіратів за системою Bethesda при доопераційному проведенні тонкогोलкової аспіраційної біопсії у хворих з анапластичним раком щитоподібної залози

Категорія Bethesda	Висновок ТАПБ	n	%
III	Б-клітинний вузол	1	10,0
	Атипія фолікулярного епітелію	1	
IV	Пухлина фолікулярної будови	1	5,0
VI	Анапластична карцинома	4	85,0
	Карцинома невизначеного генезу	3	
	Залозиста карцинома неясної будови	2	
	Медулярна карцинома	2	
	Низькодиференційована карцинома	1	
	Карцинома солідної будови	1	
	Карцинома мікрофолікулярної будови	1	
	Аденокарцинома	1	
Рак щитоподібної залози	1		
	Лімфопроліферативне захворювання	1	

акції на тиреоглобулін і TTF-1; до 60 % клітин пухлини мали високий індекс Ki-67. Такі результати підтверджували діагноз АК ЩЗ. Слід також зазначити, що у трьох хворих (11,1 %) водночас з АК у ЩЗ визначали локуси диференційованої карциноми (у двох випадках — папілярна, в одному — фолікулярна), а ще у п'яти (18,5 %) — багатовузловий зоб.

Середній розмір пухлин (медіана) у хворих когорти — $60,0 \pm 3,6$ мм (1 карцинома розміром до 20 мм, 5 пухлин розміром 21–40 мм, 9 — розміром 41–60 мм, 7 — розміром 61–80 мм і 5 — розміром понад 80 мм). У 6 пацієнтів не виявлено метастазів у лімфовузлах ший, у 3 (14,3 % серед хворих, які мали метастази) метастази виявлено у лімфовузлах центрального відділу ший, а найчастіше метастазування спостерігали до латеральних лімфовузлів (категорія N1b — 18 хворих, 85,7 % серед тих, хто мав метастази). Віддалені метастази діагностовано у 8 хворих (33,3 %); найчастіше їх локалізацію реєстрували у легенях (7 випадків, 87,5 %). Частота метастазів у лімфовузлах ший не залежала від розміру пухлини (66,7; 81,3; 80,0 % відповідно за пухлин розміром до 40 мм, 41–80 мм і понад 80 мм, $P > 0,1$), тоді як у пацієнтів з великими карциномами частота віддалених метастазів була вірогідно вища порівняно з першими зазначеними групами (16,7; 18,8; 80,0 % відповідно, $P < 0,05$). Інвазію АК у свою капсулу та у тканину ЩЗ встановлено у 24 хворих (88,9 %), у судини карциноми — у 10 (37,0 %), екстратиреоїдну інвазію — у 23 (85,2 %). Частота інвазії АК не залежала від розміру пухлини (від 83,3 до 100 % за пухлин різного розміру, $P > 0,1$). Серед пацієнтів когорти у 5 (18,5 %) діагностували компресійний синдром (парез гортані, декомпресія трахеї), а у 2 — тиреоїдит Ріделя.

Таблиця 2. Тривалість післяопераційного життя хворих з анапластичним раком щитоподібної залози за різних характеристик пухлин

Групи хворих за характеристиками	Ознака відсутня		Ознака наявна		P
	n	Me ± m _{Me}	n	Me ± m _{Me}	
Інвазія у капсулу пухлини	3	10,46 ± 1,49	24	3,21 ± 0,35	< 0,001
Інтра tireoїдна інвазія	3	10,46 ± 1,49	24	3,21 ± 0,35	< 0,001
Екстратиреоїдна інвазія	4	9,42 ± 2,19	23	3,19 ± 0,37	< 0,01
Інвазія у судини пухлини	17	3,22 ± 0,43	10	4,16 ± 0,96	–
Метастази у лімфовузлі ший	6	5,92 ± 1,42	14	2,84 ± 0,44	< 0,05
Віддалені метастази	19	4,08 ± 0,83	8	2,09 ± 0,26	< 0,05

У зв'язку з широким розростанням пухлини обсяг хірургічного втручання у 4 пацієнтів був обмеженим (R2); іншим хворим проведена тотальна тиреоїдектомія, яка у 12 випадках (52,2 %) була поєднана з лімфодисекцією ший. Половина пацієнтів когорти (n = 14; 51,9 %) після операції отримувала зовнішню променевию терапію (ЗПТ); кількість сеансів коливалась від одного до чотирьох. Тривалість життя хворих з АК ЩЗ після операції суттєво різнилася і становила від 6 днів (після резекції широкоінвазійної пухлини категорії T4aN1bMx розміром 75 мм з виконанням трахеостомії з приводу декompresії трахеї у хворого віком 84 р.) до 480 днів (хвора віком 54 р., пухлина категорії T4aN1bM0 розміром 54 мм з локальною інвазією лише у судини пухлини); медіана тривалості післяопераційного життя пацієнтів з АК становила 3,22 ± 0,39 міс., а летальність — 96,3 % (на момент зупинки дослідження лише одна хвора когорти з неінвазійною і неметастатичною пухлиною розміром 39 мм була живою).

Таблиця 3. Клінічні характеристики хворих з анапластичним раком щитоподібної залози різної статі, n (%)

Групи хворих за характеристиками	Жінки, n = 20	Чоловіки, n = 7
Вік хворих, роки, Me ± m _{Me}	62,00 ± 1,96	62,00 ± 3,78
Розмір пухлини, мм, Me ± m _{Me}	59,00 ± 3,78	60,0 ± 10,8
Розмір пухлини, мм	До 40	4 (20,0)
	41–80	13 (65,0)
	Понад 80	3 (15,0)
Категорія пухлини N1a	3 (15,0)	0 (0,0)
Категорія пухлини N1b	12 (60,0)	6 (85,7)
Категорія пухлини M1	5 (25,0)	3 (42,9)
Інвазія у капсулу пухлини	17 (85,0)	7 (100,0)
Інтра tireoїдна інвазія	17 (85,0)	7 (100,0)
Екстратиреоїдна інвазія	16 (80,0)	7 (100,0)
Судинна інвазія	9 (45,0)	1 (14,3)
Кількість балів за MACIS, Me ± m _{Me}	8,30 ± 0,49	9,57 ± 0,37*
Летальність	19 (95,0)	7 (100,0)

Примітка: * — P_i < 0,05.

При визначенні чинників, які можуть впливати на післяопераційний термін життя хворих з АК ЩЗ, встановлено, що як вік (3,45 ± 0,62 міс. і 3,22 ± 0,64 міс. для хворих віком до і понад 60 років відповідно, ρ = –0,048, P > 0,1), так і стать пацієнтів (3,34 ± 0,50 і 3,19 ± 0,66 для жінок і чоловіків відповідно, P > 0,1) не мають значення щодо тривалості життя хворих після операції. Водночас суттєвими чинниками є інвазійність пухлини та її метастатичний потенціал (табл. 2). Існує також негативна кореляція між розміром пухлини та тривалістю життя хворих (5,43 ± 1,25 міс., 3,43 ± 0,68 міс., 2,40 ± 0,44 міс. при розмірі пухлини до 40 мм, 41–80 мм і понад 80 мм відповідно, ρ = –0,311, P < 0,05). За умов наявності цих агресивних характеристик АК середня післяопераційна тривалість життя хворих менша на 2–7 міс.

Крім того, на тривалість життя пацієнтів з АК впливає характер лікування. Так, у разі виконання резекції пухлини медіана тривалості життя хворих не перевищувала 2 міс. (1,72 ± 0,64 міс.), тоді як за виконання тиреоїдектомії (чи тиреоїдектомії з лімфодисекцією) вона удвічі довша (3,61 ± 0,49 міс., P < 0,05). Якщо для загальної групи не встановлений вплив ЗПТ на термін післяопераційного життя хворих (3,19 ± 0,49 міс. і 4,26 ± 0,96 міс. без ЗПТ і при ЗПТ відповідно, P > 0,1), то різниця є суттєвою залежно від кількості її курсів (3,43 ± 0,68 і 8,25 ± 1,72 при одному та при проведенні 2–4 курсів відповідно, P < 0,05). Зв'язок цей підтверджений існуванням позитивної кореляції між кількістю курсів ЗПТ та медіаною тривалості життя хворих (ρ = +0,502, P < 0,05).

Порівняння клінічних характеристик хворих з АК показало, що їх вік на момент операції, як і середній розмір карцином, не різняться залежно від статі пацієнтів (табл. 3). Відсутня також гендерна різниця у частоті маленьких/середніх/великих пухлин, метастатичних чи інвазійних карцином, а також у медіані тривалості післяопераційного життя хворих і у рівні летальності.

Єдиний показник, який є вищим у чоловіків порівняно з таким у жінок, — кількість балів за MACIS, системою, яка враховує наявність віддалених метастазів, вік хворого, радикальність оперативного лікування, інвазійний ріст пухлини за межі ЩЗ і розмір пухлини. Підвищення цього прогностичного показника у чоловіків відповідає дещо частішій у них частоті інвазійних карцином та карцином з віддаленими метастазами порівняно з хворими жінками.

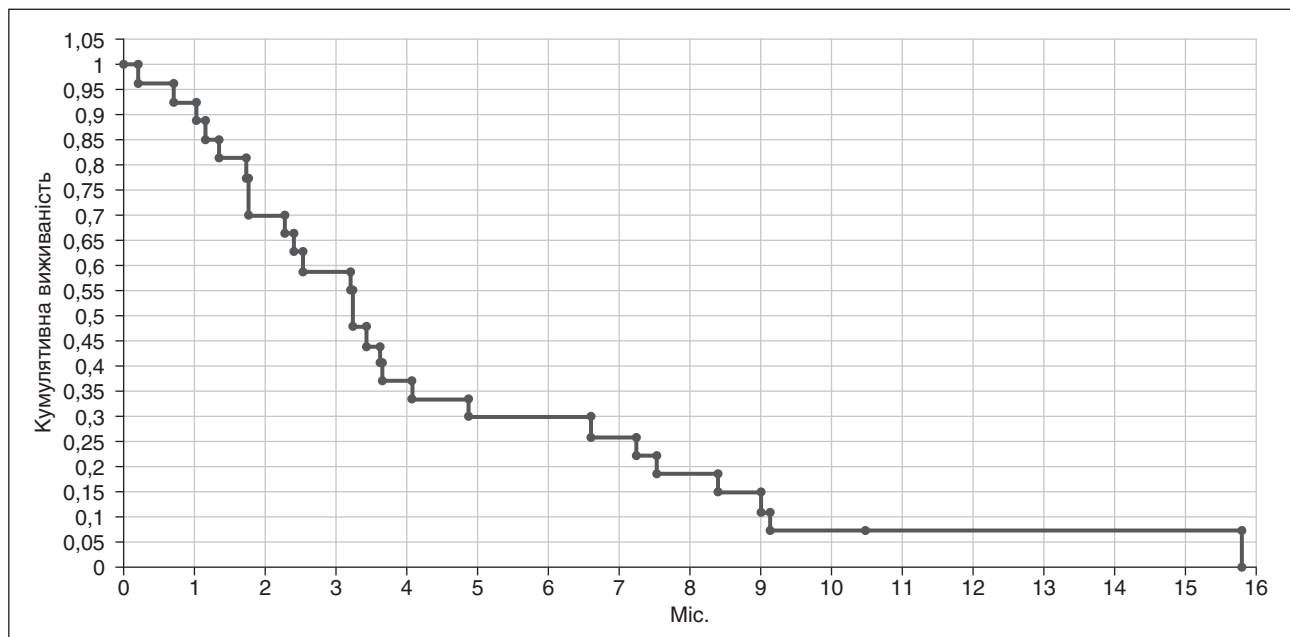


Рисунок 1. Рівень кумулятивної виживаності хворих з анапластичним раком щитоподібної залози

Таблиця 4. Кумулятивна виживаність хворих з анапластичною карциномою щитоподібної залози залежно від різних характеристик

Групи хворих за характеристиками		Кумулятивна виживаність, %						PL
		2 міс.	4 міс.	6 міс.	8 міс.	10 міс.	12 міс.	
Загальна група		70,2	33,6	29,9	18,7	7,4	7,4	–
Вік хворих	До 60 років	63,6	18,2	18,2	18,2	9,1	9,1	0,959
	Понад 60 років	75,0	43,8	37,5	18,8	6,2	0,0	
Стать хворих	Жінки	71,4	30,0	25,0	20,0	10,0	10,0	0,983
	Чоловіки	100,0	42,8	42,8	14,3	0,0	0,0	
Розмір пухлини	До 4 см	100,0	50,0	50,0	33,3	16,7	0,0	0,067
	4,1–8 см	56,2	43,8	31,3	18,7	6,2	6,2	
	Понад 8 см	80,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Категорія пухлини	N0	100,0	50,0	50,0	50,0	16,7	0,0	0,297
	N1	61,9	28,6	23,8	9,5	4,7	4,7	
	M0	78,9	47,4	42,1	26,3	10,5	10,5	0,002
	M1	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Інвазія у капсулу пухлини/тканину ЩЗ	Відсутня	100,0	100,0	100,0	100,0	66,7	33,4	0,007
	Наявна	66,5	25,0	20,8	8,3	0,0	0,0	
Екстратиреоїдна інвазія	Відсутня	100,0	75,0	75,0	75,0	50,0	50,0	0,016
	Наявна	65,0	29,3	24,4	9,7	0,0	0,0	
Інвазія у кровоносні/лімфатичні судини пухлини	Відсутня	65,0	25,0	25,0	11,8	5,9	0,0	0,461
	Наявна	80,0	40,0	35,0	30,0	10,0	10,0	
Обсяг операції	TE	81,8	43,4	36,3	27,3	18,2	18,2	0,022
	TE + дисекція	66,7	33,3	33,3	16,7	0,0	0,0	
	Резекція	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Променева терапія	Не проводили	61,6	15,4	15,4	0,0	0,0	0,0	0,022
	Проводили	78,6	50,0	42,9	35,7	14,3	14,3	
	1 курс	75,0	37,5	25,0	25,0	12,5	0,0	0,309
	2–4 курси	83,3	66,6	66,6	50,0	16,7	16,7	

Вживаність хворих з АК катастрофічно низька: через 1 рік лише одна людина з когорти мала шанс залишитися живою (рис. 1). Серед предикторів гіршої виживаності відмічені: розмір карциноми понад 8 см, наявність інвазії (у капсулу пухлини, тканину ЩЗ і поза її межі), наявність віддалених метастазів і, що зрозуміло, виконання резекції пухлини пацієнтам з широкоінвазивними карциномами (табл. 3).

Дещо краща виживаність у разі проведення ЗПТ. Щодо інших чинників (вік, стать, метастазування до лімфовузлів ший та інвазія у судини пухлини, кількість курсів ЗПТ) не спостерігали вірогідної різниці у прогнозованому відсотку хворих, які б вижили, навіть в окремі часові проміжки.

Обговорення

АК ЩЗ виникає в результаті дедиференціації пухлинних клітин попередньо існуючих диференційованих карцином чи зобно змінених клітин ЩЗ [2]. Дедиференціація — складний багатоетапний процес, пов'язаний, по-перше, з інтенсивним накопиченням «ранніх» генетичних аберацій та серії епігенетичних подій, які тривають доти, поки клітинний цикл не вийде з-під контролю, що сприяє нестабільності геному та онкогенезу [11]. Згодом вторинні «пізні» генетичні події у пухлинних клонах призводять до втрати клітиною своїх нормальних характеристик, виникнення стовбуроподібної поведінки клітин, дозволяючи набувати їм здатності до постійного самовідновлення, тривалої виживаності та стійкості до знищення при дії хіміо- та променевої терапії [12]. У третини хворих з АК ЩЗ, дані яких були проаналізовані у роботі, одночасно з нею реєстрували папілярну/фолікулярну карциному чи багатовузловий зоб, що відповідає даним літератури і підтверджує вищезазначену теорію генезу АК [13].

Хоча АК швидко збільшується у розмірі і часто викликає симптоми, які свідчать про можливе ураження структур, що оточують ЩЗ (компресійний синдром), доопераційна діагностика є утрудненою.

Не встановлено жодної специфічної сонографічної характеристики, яка могла б вірогідно диференціювати АК від інших злоякісних новоутворень ЩЗ [7]; складнощі можуть виникнути і при цитологічному дослідженні аспіратів ТАПБ, що ілюструє результати аналізу, який проведений у роботі (табл. 1). За даними літератури, діагностична ефективність ТАПБ за АК коливається у межах до 60 % [14].

Отримання точного патогістологічного висновку для АК пов'язано з правильним її розрізненням з іншими злоякісними новоутвореннями високого ступеня злоякісності, включаючи, наприклад, первинну лімфому ЩЗ, саркому чи метастатичний рак (особливо легень), що є критичним [15]. Через відсутність патогномонічної морфології використання імуногістохімії має важливе значення для діагностики АК; часто вона відіграє вирішальну роль у встановленні діагнозу, що було використано у складних випадках при формуванні висновку для декількох хворих когорти. Водночас наголошують, що у клітинах АК відбувається експресія низки дивергентних маркерів, виявлення яких може спричинити

діагностичні дилеми, оскільки вони також є ознаками інших пухлин ЩЗ високого ступеня злоякісності [16].

Описані клінічні характеристики АК ЩЗ у хворих когорти (розмір і частота великих пухлин, виражена інвазивність, метастазування переважно в лімфатичні вузли латеральних відділів ший, віддалені метастази у легені, низька тривалість післяопераційного життя) підтверджують агресивність пухлин. Виконання повноцінної тиреоїдектомії, як і проведення декількох курсів ЗПТ після операції, пролонгує термін життя хворих, проте він все ж залишається надзвичайно малим.

АК діагностують в осіб, які на момент звернення значно старші за хворих з диференційованими карциномами ЩЗ: медіана віку встановлення діагнозу в осіб когорти 62 роки, хоча існують дані і про вищий (70 р.) середній вік хворих з АК ЩЗ [17, 18]. Є розбіжності також у кількісному співвідношенні хворих жінок і чоловіків у різних досліджених групах. З одного боку, існує думка, що більш агресивні види раку ЩЗ, як правило, нівелюють переважання хворих жінок, яке характерне для диференційованого раку ЩЗ [17, 18], а з іншого — вважають, що АК зустрічається саме у жінок літнього віку з двократним перевищенням над кількістю хворих чоловіків [19, 20]. Наші дані відповідають другому висновку.

Що стосується відмінностей характеристик АК у хворих чоловіків і жінок когорти, то вони відсутні. Добре відомо, що клінічні характеристики диференційованих карцином ЩЗ демонструють чіткі статеві відмінності, зокрема у вираженості агресивних характеристик та несприятливішому прогнозі у чоловіків [21]. При аналізі глобальних тенденцій щодо захворюваності, смертності, життя без ускладнень та гендерних відмінностей при раку ЩЗ зроблений висновок, що стать суттєво корелює з клінічними результатами; підкреслена необхідність діагностики й лікування хворих з урахуванням цього параметра [22]. Ймовірними механізмами таких відмінностей є гормональна модуляція пухлинного росту, особливості імунної відповіді та різниця у молекулярному профілі пухлин у жінок і чоловіків. Клітини диференційованих карцином експресують рецептори до естрогенів, що дозволяє останнім активно впливати на сигнальні шляхи MAPK і PI3K/AKT, проліферацію та ангиогенез [23]. Водночас переважно у жінок формується більш активна вроджена та адаптивна імунна відповідь, що може частково обмежувати пухлинне прогресування [24].

Однак при анапластичному раку ЩЗ ці гендерні відмінності щодо агресивності та виживаності практично зникають, хоча захворюваність все ж залишається вищою у жінок. У хворих обох статей має місце вкрай агресивний перебіг хвороби зі схожими рівнем летальності та прогнозом [25], що цілком відповідає нашим результатам. Це явище пояснюють фундаментальною трансформацією основних клітинних процесів під час дедиференціації, воно є наслідком крайнього ступеня біологічної агресивності та глибокої молекулярної перебудови пухлини (геномна нестабільність, висока частота мутацій *TP53* і промотера *TERT*, активація MAPK і PI3K/AKT/mTOR-сигналіну, епігенетичні зміни, ін-

дукція епітеліально-мезенхімального переходу (EMT), втрата маркерів тиреоїдної диференціації тощо). У більшості випадків спостерігають також зниження чи повну відсутність експресії гормональних рецепторів [2, 26]. Таким чином, пухлина стає біологічно автономною і гормонально незалежною. Її поведінка визначається не системними особливостями організму пацієнта (зокрема, статтю), а накопиченими молекулярними пошкодженнями та агресивним внутрішнім сигнальним профілем. Надзвичайно швидкий ріст, рання інвазія життєво важливих структур шиї, висока частота віддалених метастазів та критично низька медіана виживаності нівелюють вплив модифікуючих чинників, включно зі статтю [7, 27]. Крім того, для мікрооточення анапластичної пухлини характерною є імунна дерегуляція: підвищена експресія імунних контрольних точок (PD-L1), інфільтрація M2-макрофагами, імуносупресивний фенотип та активна EMT-програма. За таких умов потенційні імунологічні переваги, які існують у жінок при диференційованих формах раку ЩЗ, втрачають клінічне значення [28, 29].

Результати визначення рівня виживаності хворих з АК ЩЗ свідчать, що прогностичним можна вважати, насамперед, розмір пухлини, але це стосується лише дуже великих пухлин. Чіткою є різниця у виживаності між групою хворих з АК розміром до 4 см (а також АК розміром від 4 до 8 см) і групою пацієнтів, розмір карцином яких перевищує 8 см ($P < 0,05$). Саме різниця з третьою групою зумовила вірогідність у загальному тригруповому log-rank-тесті (табл. 4). Додатковий аналіз відношення шансів показав, що пацієнти з великими карциномами мають приблизно у 12 разів вищий ризик смерті, ніж хворі з пухлинами розміром до 4 см ($ВШ = 12,17$; 95% ДІ 1,37–107,86; $P < 0,05$).

Відомо, що розмір диференційованих карцином ЩЗ є одним з чинників їх агресивності, зокрема збільшення метастатичного потенціалу, а також прогностично значущим щодо виживаності хворих [30]. Для АК ЩЗ цей висновок є правильним лише для рівня віддаленого метастазування, бо більшість АК на момент встановлення діагнозу вже мала метастази у лімфовузлі шиї, а зі збільшенням розміру карцином зростала частота лише віддалених метастазів; вона досягла 80 % у пацієнтів когорти з пухлинами розміром понад 8 см. Отже, за АК ЩЗ залежність метастазування від розміру карциноми слабша; метастатичний потенціал пухлини переважно визначається не розміром, а біологічними особливостями пухлини [31], зокрема високою клітинною пластичністю, яка розвивається на тлі активації EMT. Таким чином, клітини АК з самого початку формування анапластичного фенотипу незалежно від розміру мають здатність до метастазування. З огляду на настільки агресивний перебіг, АК у всіх випадках класифікують як пухлини IV стадії [7]; це підкреслює факт, що розмір не є головним драйвером її агресивності, на відміну від диференційованих карцином ЩЗ. Отже, поряд з великим розміром карциноми (у досліджуваній когорти — понад 8 см) прогностичною є також наявність віддалених (але не регіонарних) метастазів. Але треба зазначити: якщо для диференційованих карцином ЩЗ регіонарне ме-

тастазування здебільшого відбувається до центральних лімфовузлів шиї (значно рідше — до бічних лімфовузлів), то за АК — переважно до лімфовузлів латеральних відділів шиї, що впливає на тактику хірургічного втручання, яка за АК ЩЗ і так є складнішою порівняно з проведенням тиреоїдектомії та лімфодисекції за диференційованих карцином.

Не пов'язаним з розміром карцином є також процес поширення пухлини як у тканині залози, так і поза нею, бо частота широкоінвазійних карцином значна навіть за невеликих пухлин. Встановлено, що АК ЩЗ завжди демонструє повний EMT-фенотип. Цитокіни, фактори росту, молекули позаклітинного матриксу за допомогою низки транскрипційних факторів (Slug, Snail, ZEB1/2, Twist1/2, які зв'язуються з регуляторними ділянками генів-мішеней), активують сигнальні шляхи EMT. Активация продуктів цих генів призводить до інгібування епітеліальних (E-кадгерин, клаудини, оклюдин тощо) та активації мезенхімальних маркерів (віментин, фібрoneктин, N-кадгерин тощо). Унаслідок цих змін клітини втрачають адгезію, підвищують рухливість і набувають здатності до руйнування позаклітинного матриксу. Біологічні та механічні зміни, зокрема активація матриксних металопротеаз, які руйнують базальну мембрану, сприяють деградації колагену IV та забезпечують проростання пухлини в трахею, стравохід і судини, суттєво впливають на інвазивні властивості пухлин [32, 33]. Наявність мутацій *PT53* та *PTEN* вважають одною з головних причин втрати контролю над клітинною адгезією, активації EMT і переходу диференційованої карциноми ЩЗ в АК.

Найчастіше АК проростає у трахею, стравохід і сонну артерію, а пацієнти з мультиінвазією мають п'ятикратно підвищений ризик рецидиву порівняно з пацієнтами з інвазією в одному місці [34]. Невеликий розмір когорти не дозволяв провести аналіз частоти локації інвазії АК, проте очевидно, що сама інвазійність карциноми є однією з найважливіших прогностичних характеристик. Саме зі ступенем інвазійності АК пов'язаний також дуже негативний прогноз щодо виживаності хворих з широкоінвазійними АК ЩЗ, яким за неможливості проведення тотальної тиреоїдектомії виконували резекцію пухлини.

Виживаність хворих з АК ЩЗ вища за умови проведення ЗПТ. При цьому цікаво, що післяопераційний термін життя хворих вірогідно триваліший у разі проведення декількох курсів опромінення, тоді як обсяг терапії не позначився на рівні виживаності пацієнтів. Таку особливість пояснюють тим, що два різні, але пов'язані аспекти прогнозу по-різному модифікують часовий розподіл летальних випадків. Але у разі АК ЩЗ така розбіжність (якщо вона дійсно існує) потребує детальнішого аналізу, бо часовий розподіл летальних випадків серед хворих обмежений дуже коротким проміжком часу від терапії до настання смерті.

Висновки, викладені у літературі щодо ЗПТ, свідчать, що вона може виступати прогностичним чинником при АК ЩЗ, але її значення залежить від клінічного контексту. Як частина мультимодального підходу ЗПТ асоціюється з підвищенням медіани загальної вижива-

ності, кращим локорегіонарним контролем пухлини та зниженням ризику локального прогресування, особливо при резекції пухлини R0/R1, відсутності віддалених метастазів і невеликому пухлинному об'ємі [35, 36]. Вважають, що ЗПТ не є біологічним прогностичним маркером (як, наприклад, мутації *TP53* чи *TERT*), але у клініко-статистичних моделях часто виступає незалежним позитивним терапевтичним прогностичним чинником. Реєструють кращу ефективність ЗПТ за високих доз опромінення і при комбінованому підході (наприклад, з хіміо- чи таргетною терапією) [37]. Прогностичне значення післяопераційної ЗПТ у лікуванні АК ЩЗ залишається суперечливим, бо у дослідженнях її впливу є чинник упередженості вибору пацієнтів: хворим з кращим станом здоров'я та відсутністю метастазів пропонують ЗПТ у збільшеному обсязі [38]. Зазначимо, що у групі хворих, які отримували декілька курсів ЗПТ, не було осіб з віддаленими метастазами АК, що, ймовірно, і позначилося на тривалішому часі їх післяопераційного життя.

Висновки

1. Доопераційна діагностика АК ЩЗ є утрудненою; як при цитологічному дослідженні аспіратів ТАПБ, так і при патогістологічній експертизі видалених карцином діагностично важливим є імуногістохімічне визначення експресії маркерів тиреоїдної диференціації (тиреоглобулін, PAX-8, TTF-1), E-кадгерину, цитокератинів, p53 та індексу Ki-67.

2. Серед хворих на АК ЩЗ гендерних відмінностей клінічних характеристик захворювання — віку на момент операції, розміру карцином, частоти малих, середніх і великих пухлин, метастатичних або інвазійних карцином, тривалості післяопераційного життя хворих, а також рівня летальності — не виявлено.

3. Надагресивність АК ЩЗ підтверджують: значний розмір пухлин, їх широка інвазійність, яка охоплює критичні органи, що оточують залозу, регіонарне метастазування переважно в лімфатичні вузли латеральних відділів ший, наявність віддалених метастазів, частота яких збільшується з підвищенням розміру пухлин, катастрофічно низька тривалість післяопераційного життя хворих, яка ще більше зменшується за наявності зазначених характеристик, висока летальність.

4. Інтра- та екстратиреоїдна інвазія, віддалене метастазування та розмір пухлини понад 8 см є прогностичними біологічними маркерами виживаності хворих з АК ЩЗ. Повне видалення пухлини та проведення зовнішньої променевої терапії можна вважати позитивними терапевтичними факторами, що впливають на прогноз захворювання.

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

Внесок авторів. Гуда Б.Б. — концепція і дизайн дослідження, написання тексту; Тимків А.В., Комісаренко І.І., Остафійчук М.В., Гамезардашвілі І.В., Юхимчук О.О. — збір та опрацювання матеріалу, статистична обробка, підготовка до друку.

Список літератури

1. Wang K, Zhang Y, Xing Y, Wang H, He M, Guo R. Current and future of immunotherapy for thyroid cancer based on bibliometrics and clinical trials. *Discov Oncol.* 2024 Feb 25;15(1):50. doi: 10.1007/s12672-024-00904-6.
2. Landa I, Cabanillas ME. Genomic alterations in thyroid cancer: biological and clinical insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Feb;20(2):93-110. doi: 10.1038/s41574-023-00920-6.
3. Howlander N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [cited 2022 Jul 6]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
4. Mosoane B, McCabe M, Jackson BS, Dlamini Z. CD44 Variant Expression in Follicular Cell-Derived Thyroid Cancers: Implications for Overcoming Multidrug Resistance. *Molecules.* 2025 Apr 24;30(9):1899. doi: 10.3390/molecules30091899.
5. Conradie W, Luvhengo T, Lübke JA, Afrogheh A, Bestbier A, Bhuiyan M, et al. The clinicopathological landscape of thyroid cancer in South Africa — A multi-institutional review. *World J Surg.* 2024 Dec;48(12):2863-2870. doi: 10.1002/wjs.12353.
6. Capdevila J, Awada A, Führer-Sakel D, Leboulleux S, Pauwels P. Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. *Cancer Treat Rev.* 2022 May;106:102380. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102380.
7. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021 Mar;31(3):337-386. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid.* 2021 Oct;31(10):1606-1607. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correx.
8. Zhou SY, Luo LX. An overview of the contemporary diagnosis and management approaches for anaplastic thyroid carcinoma. *World J Clin Oncol.* 2024 Jun 24;15(6):674-676. doi: 10.5306/wjco.v15.i6.674.
9. Kononenko M, Duzhiy I, Moskalenko Yu. Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer. *East Ukr Med J.* 2023;11(2):113-120. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(2\):113-120](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(2):113-120).
10. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Tronko MD, Yamashita S. Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an in vivo model of anaplastic thyroid carcinoma. *Exp Oncol.* 2011 Mar;33(1):24-27.
11. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumorigenesis and Implications for Immunotherapy. *Cells.* 2021 May 1;10(5):1082. doi: 10.3390/cells10051082.
12. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? *Endocr Pathol.* 2021 Mar;32(1):63-76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2.
13. Wan Z, Wang B, Yao J, Li Q, Miao X, Jian Y, et al. Predictive factors and clinicopathological characteristics of outcome in poorly differentiated thyroid carcinoma: a single-institution study. *Front Oncol.* 2023 Jul 7;13:1102936. doi: 10.3389/fonc.2023.1102936.
14. Smith AL, Williams MD, Stewart J, Wang WL, Krishnamurthy S, Cabanillas ME, et al. Utility of the BRAF p.V600E immunoperoxidase stain in FNA direct smears and cell block preparations from patients with thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2018 Jun;126(6):406-413. doi: 10.1002/cncy.21992.
15. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.

16. Mneimneh WS, Asa SL. Divergent Lineage Markers in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2024 Feb 1;48(2):230-237. doi: 10.1097/PAS.0000000000002153.
17. Ullah A, Prasad K, Ahmed A, Lee KT, Yasinzi AQK, Iqbal A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: interplay of predictive factors, treatment challenges, and survival insights. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2025 Mar;20(2):129-138. doi: 10.1080/17446651.2025.2467660.
18. Adedeji A, Omakobia E, Ojo C, Coatesworth A, Agada F. Disproportionately Increased Incidence of Anaplastic Thyroid Cancer in the North Yorkshire Region: A UK Tertiary Centre Study. *Cureus*. 2024 Oct 21;16(10):e72006. doi: 10.7759/cureus.72006.
19. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulloux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
20. Cho S, Kim H, Oh YL, Hahn SY, Kim TH, Shin JH. Comparison of clinicopathological characteristics and survival between symptomatic and asymptomatic anaplastic thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2023 Feb 24;13(1):3264. doi: 10.1038/s41598-023-30162-5.
21. Coperchini F, Greco A, Caccavale P, Chiardi I, Croce L, Teliti M, et al. Sexual dimorphism in thyroid cancer: evidence from preclinical studies. *Endocr Relat Cancer*. 2025 Apr 22;32(5):e240348. doi: 10.1530/ERC-24-0348.
22. Wang L, Liao L, Huang J, Zhang Q, Xiong Y, Tian F, et al. Global, regional, and national epidemiology of thyroid cancer in middle-aged and elderly adults from 1990 to 2021. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Nov 14;12:1735517. doi: 10.3389/fmed.2025.1735517.
23. Rajoria S, Parmar P, Suriano R. Estrogen receptor expression in thyroid cancer and its role in tumor progression. *Cancer Res*. 2010;70(2):812-821. doi: 10.1016/j.biopha.2011.11.010.
24. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016 Oct;16(10):626-638. doi: 10.1038/nri.2016.90.
25. Rao SN, Smallridge RC. Anaplastic thyroid cancer: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jan;37(1):101678. doi: 10.1016/j.beem.2022.101678.
26. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018 Jul 1;24(13):3059-3068. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
27. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol*. 2020 Sep 1;6(9):1397-1404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.
28. Yin H, Tang Y, Guo Y, Wen S. Immune Microenvironment of Thyroid Cancer. *J Cancer*. 2020 Jun 8;11(16):4884-4896. doi: 10.7150/jca.44506.
29. Wu S, Liu Y, Zeng Y, Ruan X, Tao M, Lin W, et al. Prognostic value of EMT-related genes and immune cell infiltration in thyroid carcinoma. *Front Immunol*. 2024 Nov 4;15:1463258. doi: 10.3389/fimmu.2024.1463258.
30. Nguyen XV, Roy Choudhury K, Tessler FN, Hoang JK. Effect of Tumor Size on Risk of Metastatic Disease and Survival for Thyroid Cancer: Implications for Biopsy Guidelines. *Thyroid*. 2018 Mar;28(3):295-300. doi: 10.1089/thy.2017.0526.
31. Yang J, Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2020 Sep;37(5):248-256. doi: 10.1053/j.semdp.2020.06.005.
32. Xia J, Shi Y, Chen X. New insights into the mechanisms of the extracellular matrix and its therapeutic potential in anaplastic thyroid carcinoma. *Scientific Reports*. 2024;14:20977. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72020-y>.
33. Li Z, Wang N, Li X, Xie Y, Dou Z, Xin H, et al. Thyroid cancer: From molecular insights to therapy (Review). *Oncol Lett*. 2025 Sep 10;30(5):520. doi: 10.3892/ol.2025.15266.
34. Tao Z, Ding Z, Guo B, Fan Y, Deng X. Influence factors and survival outcomes of different invasion sites in locally advanced thyroid cancer and new site-based risk stratification system. *Endocrine*. 2025 May;88(2):501-510. doi: 10.1007/s12020-025-04165-3.
35. Jacob J, Vordermark D, Lorenz K, Medenwald D. Prognostic factors in radiotherapy of anaplastic thyroid carcinoma: a single center study over 31 years. *Radiat Oncol*. 2023 Apr 19;18(1):71. doi: 10.1186/s13014-023-02249-w.
36. Beddok A, Morvan JB, Boudin L, Da Silva Ribeiro Mota A, Dutheil P, Guilbert P, et al. The Role of External Beam Radiation Therapy in Thyroid Cancer Management: A Scoping Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2026 Jan 1;124(1):70-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2025.09.050.
37. Tan JSH, Tay TKY, Ong EHW, Fehlings M, Tan DS, Sukma NB, et al. Combinatorial Hypofractionated Radiotherapy and Pembrolizumab in Anaplastic Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2024 Jan 1;13(1):e230144. doi: 10.1530/ETJ-23-0144.
38. Glaser SM, Mandish SF, Gill BS, Balasubramani GK, Clump DA, Beriwal S. Anaplastic thyroid cancer: Prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck*. 2016 Apr;38(Suppl 1):E2083-90. doi: 10.1002/hed.24384.

Отримано/Received 19.01.2026

Рецензовано/Revised 10.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2026 ■

Information about authors

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>

Andrii V. Tymkiv, Research Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: atymkiv89@ukr.net; phone: +380 (95) 130-54-79; <https://orcid.org/0000-0001-9209-6596>

Ihor I. Komisarenko, PhD in Medicine, Research Fellow, 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>

Marian V. Ostafichuk, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0446-051X>

Iryna V. Gamezardashvili, Research Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6158-8528>

Oleksandra O. Yukhymchuk, Junior Research Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleksandra.yukhymchuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5018-3368>

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. B.B. Guda — research concept and design, text writing; A.V. Tymkiv, I.I. Komisarenko, M.V. Ostafichuk, I.V. Gamezardashvili, O.O. Yukhymchuk — collection and processing of material, statistical processing, preparation for printing.

B.B. Guda, A.V. Tymkiv, I.I. Komisarenko, M.V. Ostafichuk, I.V. Gamezardashvili, O.O. Yukhymchuk
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Anaplastic thyroid cancer: clinical characteristics and prognostic factors of the most lethal thyroid cancer

Abstract. Background. The literature data of recent years reflect a significant increase in scientific interest in etiology, molecular abnormalities, biological features, prognostic variables, and therapeutic options for anaplastic thyroid cancer. The rarity of pathology, the difficulties in rapid diagnosis, and the lack of effective approaches to treatment lead to a catastrophically low survival rate. At the same time, a comprehensive approach to the problem (molecular pathogenesis, accurate diagnosis, clinical manifestations, improved multimodal therapy) can ensure significant progress in the treatment of carcinoma, the most aggressive of all thyroid tumors. The purpose of the work is to conduct a retrospective analysis of clinical data from patients with anaplastic thyroid cancer regarding diagnosis, tumor characteristics, and factors that may affect the duration of the postoperative period and survival rate. **Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted of data from 27 patients with anaplastic thyroid cancer who were examined and operated on between 1989 and 2024. The following factors were analyzed: age, gender, tumor size, cytological findings of aspirates, presence of metastases (regional and distant) and carcinoma invasion (into the tumor capsule and vessels, intra- or extrathyroidal), extent of surgical intervention, postoperative treatment, as well as life expectancy and survival rate. **Results.** No differences were found in the clinical

characteristics of the disease, the median duration of postoperative life, the level of mortality and survival of patients of either sex, which is significantly distinct from that in differentiated thyroid carcinomas. Clinical characteristics such as significant size of tumors, their wide invasiveness (spreading to critical organs surrounding the gland), regional metastasis mainly to the lateral cervical lymph nodes, the presence of distant metastases (their frequency increases with increasing tumor size), catastrophically low postoperative life expectancy (which is even more reduced in the presence of these characteristics), and high mortality indicate the hyperaggressive nature of anaplastic carcinoma. Intra- and extrathyroidal invasion, distant metastasis, and tumor size greater than 8 cm are prognostic biological markers of patient survival, and complete tumor resection and external beam radiation therapy are positive therapeutic factors that influence disease prognosis. **Conclusions.** Targeted research into the main pathogenetic and clinical aspects of pathology, as well as improving the multimodal treatment strategy, including existing methods together with the development and application of targeted and immunotherapy, can significantly improve the overall survival of doomed patients.

Keywords: anaplastic thyroid carcinoma; invasion; metastasis; tumor size; treatment; life expectancy; survival rate

Ждан В.М., Ткаченко М.В., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В.,
Кир'ян О.А., Кітура Є.М., Іваницький І.В., Лебідь В.Г.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Роль андрогенів у формуванні клінічного профілю системного червоного вовчак серед чоловіків

Резюме. Актуальність. Системний червоний вовчак (СЧВ) у чоловіків зустрічається значно рідше, ніж у жінок, однак може характеризуватися певними клінічними особливостями. Роль андрогенів, зокрема тестостерону, у перебігу СЧВ залишається недостатньо вивченою. Дані щодо частоти гіпогонадизму та його клінічного значення при СЧВ у чоловіків є суперечливими. **Мета дослідження:** визначити частоту зниженого рівня тестостерону серед чоловіків із СЧВ, а також охарактеризувати особливості клінічного перебігу захворювання, специфіку застосування імуносупресивної терапії та супутні метаболічні порушення. **Матеріали та методи.** Проведено одномоментне клініко-лабораторне дослідження 34 чоловіків із СЧВ, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2024–2025 рр. Діагноз встановлювали за критеріями SLICC (2012). Визначення загального тестостерону здійснювали методом електрохемілюмінесцентного аналізу; гіпогонадизм діагностували при рівні $\leq 12,0$ нмоль/л. Оцінювали клінічні прояви, активність (SLEDAI-2K), індекс пошкодження (SLICC/DI), лабораторні показники, терапію та супутні захворювання. Для міжгрупового порівняння застосовували U-критерій Манна — Уїтні, χ^2 Пірсона та кореляційний аналіз Спірмена ($p < 0,05$). **Результати.** Частота гіпогонадизму становила 14,7%. Виявлено вірогідний зворотний зв'язок між рівнем тестостерону та дозою метилпреднізолону (в перерахунку на преднізолон) ($r = -0,54$; $p < 0,001$), а також швидкістю осідання еритроцитів ($r = -0,37$; $p = 0,019$). Позитивні кореляції встановлено між рівнем тестостерону та концентрацією гемоглобіну ($r = 0,38$; $p = 0,015$) і гематокритом ($r = 0,46$; $p = 0,003$). Пацієнти з гіпогонадизмом рідше мали ураження суглобів (25 проти 69%; $p = 0,02$), отримували вищі дози глюкокортикоїдів (14,0 проти 9,0 мг/добу; $p < 0,05$), рідше застосовували гідроксихлорохін (40 проти 78%; $p < 0,05$), характеризувалися вищим індексом маси тіла (28,5 проти 24,5 кг/м²; $p < 0,05$) та частішою артеріальною гіпертензією (75 проти 32%; $p < 0,05$). Також у них відзначено більш виражену протеїнурію (4,5 проти 0,07 г/добу; $p = 0,028$) без вірогідних відмінностей у швидкості клубочкової фільтрації. **Висновки.** У чоловіків із СЧВ зниження рівня тестостерону асоціюється з вищими дозами глюкокортикоїдів, кардіометаболічними порушеннями та більш вираженою протеїнурією, але не пов'язане з загальною активністю захворювання. Отримані дані підкреслюють доцільність оцінки гормонального профілю у чоловіків із СЧВ та потребують підтвердження в дослідженнях із більшою вибіркою.

Ключові слова: системний червоний вовчак; тестостерон; гіпогонадизм; чоловіки; глюкокортикоїди; протеїнурія

Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) — це хронічне системне автоімунне ревматичне захворювання не-встановленої етіології, яке характеризується надмірним утворенням органонеспецифічних автоантитіл до різних компонентів клітинного ядра та запуском імунно-запального ушкодження внутрішніх органів [1]. Відомо, що хвороба значно частіше трапляється серед жінок: співвідношення захворюваності серед дорослих жінок

і чоловіків коливається від 8 : 1 до 15 : 1 [2]. Одним із можливих пояснень цього є вплив статевих гормонів на імунну відповідь.

Естрогени стимулюють активність В-клітин, що частково пояснює часті загострення СЧВ під час вагітності, коли рівень естрогенів є підвищеним. Водночас андрогени чинять гальмівний вплив на В-клітинну ланку [3], що може бути причиною меншої поширеності СЧВ у чоловіків.

Раніше зверталась увага на особливості перебігу СЧВ у чоловіків та ймовірну роль рівнів чоловічих і жіночих статевих гормонів у розвитку хвороби. Зокрема, встановлено, що у чоловічої популяції СЧВ часто маніфестує у молодшому віці, характеризується прогресуючим перебігом, підвищеною частотою судинних уражень, ураженням великих суглобів та більшою поширеністю антифосфоліпідного синдрому [4]. У дослідженні за участю 12 чоловіків і 12 жінок із СЧВ відзначалося, що у чоловіків частіше спостерігалася тенденція до невинного прогресування та рідкісніших ремісій. У 4 чоловіків було визначено рівень тестостерону, і у 75 % випадків він був нижчим за нормальні показники [5].

Існує припущення, що СЧВ частіше розвивається у чоловіків зі зниженим рівнем тестостерону та підвищеним рівнем естрогенів. Додатково повідомляється про підвищену частоту СЧВ у пацієнтів із синдромом Клайнфельтера [6]. В іншому дослідженні у 8 чоловіків із СЧВ виявлено вірогідно нижчі рівні тестостерону, естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону порівняно з контролем, тоді як рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) був підвищеним, а концентрація пролактину мала помірну зворотну кореляцію з рівнем тестостерону [7].

Стан зниженого рівня тестостерону в чоловіків визначають як гіпогонадизм — синдром, що асоціюється з низькою концентрацією тестостерону та здатний негативно впливати на ендокринну, серцево-судинну і репродуктивну системи, погіршуючи якість життя та прогноз [8]. Поширеність гіпогонадизму серед чоловіків варіює від близько 5 у загальній популяції до 30 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням. Передбачається, що наявність хронічного імунзапального ревматичного захворювання (ХІРЗ) може підвищувати ризик розвитку гіпогонадизму, тоді як недостатність тестостерону може сприяти ризику виникнення або тяжчому перебігу ХІРЗ [9].

Мета дослідження: визначити частоту зниженого рівня тестостерону серед чоловіків із СЧВ, а також охарактеризувати особливості клінічного перебігу захворювання, специфіку застосування імуносупресивної терапії та супутні метаболічні порушення.

Матеріали та методи

Було проведено одночасне клініко-лабораторне обстеження 34 чоловіків із встановленим діагнозом СЧВ, який відповідав критеріям SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) 2012 року. Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування у 2024–2025 роках у КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського».

До критеріїв невиключення було віднесено попереднє застосування препаратів тестостерону, його синтетичних аналогів або засобів, що стимулюють ендogenous синтез тестостерону. Пацієнти, які отримували подібну терапію, не включалися до вибірки.

Дослідження було схвалене локальним комітетом з етики КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського». Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Медіанний вік обстежених чоловіків становив 36,2 [31,0; 47,4] року, а тривалість СЧВ — 5,4 [2,8; 9,2] року. Більшість учасників мала хронічний перебіг захворювання (71,0) із низькою (40,0) або помірною (35,0) активністю процесу. Медіана індексу активності SLEDAI-2K становила 5,5 [3,5; 8,7], а індекс пошкодження SLICC/DI — 1,0 [0,5; 2,0].

Більшість пацієнтів отримувала метилпреднізолон (88,0 %) із медіанною добовою дозою за преднізолоном 9,5 [5,0; 13,0] мг/добу. Гідроксихлорохін приймали 74,0 % чоловіків, тоді як менше половини хворих отримували імуносупресанти (46,0 %).

Детальна характеристика учасників наведена у табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Вік, роки, Ме [25-й; 75-й перцентилі]	36,2 [31,0; 47,4]
Тривалість СЧВ, роки, Ме [25-й; 75-й перцентилі]	5,4 [2,8; 9,2]
Активність за SLEDAI-2K: низька, %	40
Активність за SLEDAI-2K: помірна, %	35
Активність за SLEDAI-2K: висока, %	25
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентилі]	5,5 [3,5; 8,7]
SLICC/DI, Ме [25-й; 75-й перцентилі]	1,0 [0,5; 2,0]
Ураження шкіри, %	58
Ураження слизових оболонок, %	18
Алопеція, %	24
Ураження суглобів, %	66
Плеврит, %	16
Перикардит, %	37
Нефрит, %	45
Ураження ЦНС, %	8
Позитивна проба Кумбса, %	19
Лейкопенія, %	58
Тромбоцитопенія, %	26
Імунологічні порушення, %	92
Лихоманка, %	26
Метилпреднізолон, %	88,0
Доза (еквівалент за преднізолоном), мг/добу, Ме [25-й; 75-й перцентилі]	9,5 [5,0; 13,0]
Гідроксихлорохін, %	74,0
Імуносупресанти, %	46,0
Артеріальна гіпертензія, %	34,0
Цукровий діабет 2-го типу, %	0,0
Ожиріння, %	13,0
Остеопороз, %	5,0
Загальний тестостерон, нмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентилі]	18,7 [15,8; 22,6]
ІМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентилі]	25,3 [22,6; 28,1]

Примітка: ЦНС — центральна нервова система.

Таблиця 2. Порівняння пацієнтів із нормальним та зниженим рівнем тестостерону

Показник	Тестостерон ≤ 12,0 нмоль/л (n = 5)	Тестостерон > 12,0 нмоль/л (n = 29)	p
Загальний тестостерон, нмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентилі]	7,0 [6,4; 8,2]	19,5 [17,5; 23,8]	< 0,001
Вік, роки	42,0 [36,0; 48,0]	35,0 [28,0; 45,0]	0,2
Тривалість СЧВ, роки	6,2 [3,0; 11,5]	5,3 [3,0; 9,0]	0,7
Активність SLEDAI-2K: низька, %	50	41	0,3
Активність SLEDAI-2K: помірна, %	30	36	0,6
Активність SLEDAI-2K: висока, %	20	23	0,8
SLEDAI-2K, Ме	5,0 [3,0; 12,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,9
SLICC/DI	1,4 [1,0; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]	0,8
Ураження шкіри, %	38	59	0,3
Ураження слизових оболонок, %	0	19	0,2
Алопеція, %	20	24	0,8
Ураження суглобів, %	25	69	0,02
Плеврит, %	20	15	0,8
Перикардит, %	40	37	0,9
Нефрит, %	40	45	0,8
Ураження ЦНС, %	0	8	0,5
Позитивна проба Кумбса, %	0	20	0,3
Лейкопенія, %	55	58	0,9
Тромбоцитопенія, %	55	26	0,07
Імунологічні порушення, %	100	92	0,4
Лихоманка, %	35	26	0,6
Метилпреднізолон, %	100	86	0,4
Доза метилпреднізолону (еквівалент за преднізолоном), мг/добу	14,0 [12,0; 18,0]	9,0 [5,0; 11,0]	0,03
Гідроксихлорохін, %	40	78	0,04
БПЗП, %	40	46	0,8
Артеріальна гіпертензія, %	75	32	0,02
Ожиріння, %	35	12	0,06
Остеопороз, %	0	6	0,6
ІМТ, кг/м ²	28,5 [27,8; 31,5]	24,5 [22,5; 27,5]	0,02
Гемоглобін, г/л	134 [100; 158]	145 [130; 160]	0,5
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	7,8 [6,5; 9,2]	5,2 [4,2; 6,9]	0,02
Тромбоцити, × 10 ⁹ /л	190 [185; 320]	230 [180; 260]	1,0
ШОЕ, мм/год	19 [6; 25]	11 [2; 20]	0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,6; 5,9]	4,9 [4,5; 5,3]	0,4
Креатинін, мкмоль/л	90 [85; 130]	82 [70; 95]	0,1
ШКФ (СКД-EPI), мл/хв/1,73 м ²	100 [58; 110]	115 [92; 124]	0,1
Сечова кислота, мкмоль/л	385 [350; 390]	345 [300; 375]	0,3
Загальний холестерин, ммоль/л	5,6 [5,1; 6,1]	4,4 [3,7; 5,5]	0,1

Примітка: БПЗП — базисні протизапальні препарати.

Визначення рівня тестостерону та формування груп

Концентрацію загального тестостерону визначали за допомогою аналізатора Cobas e411 з використанням діагностичних наборів Elecsys Testosterone II/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH). Стан гіпогонадізму встановлювали у разі, якщо рівень загального тестостерону в сироватці крові становив $\leq 12,0$ нмоль/л.

Залежно від наявності чи відсутності гіпогонадізму пацієнтів розподілили на дві порівнювані групи, після чого проведено міжгруповий порівняльний аналіз (табл. 2).

Статистична обробка даних

Статистичний аналіз здійснювали із застосуванням параметричних та непараметричних методів у програмному середовищі Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). З огляду на відносно невеликий розмір вибірки кількісні показники подано як медіану з інтерквартильним діапазоном (Me [25-й; 75-й перцентилі]).

Для порівняння незалежних груп використовували U-критерій Манна — Уїтні, а для аналізу категоріальних змінних — критерій χ^2 Пірсона. Кореляції оцінювали за допомогою рангового коефіцієнта Спірмена. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

У досліджуваній вибірці частка чоловіків зі зниженим рівнем тестостерону становила 14,7 %, що загалом узгоджується з попередніми клінічними спостереженнями для пацієнтів із СЧВ. Виявлено статистично значущі зв'язки між концентрацією загального тестостерону та низкою клініко-лабораторних показників. Зокрема, рівень тестостерону мав негативну кореляцію з добовою дозою метилпреднізолону в перерахунку за преднізолоном ($r = -0,54$; $p < 0,001$), а також позитивний зв'язок з рівнем гемоглобіну ($r = 0,38$; $p = 0,015$) і гематокриту ($r = 0,46$; $p = 0,003$). Крім того, виявлено зворотну кореляцію між тестостероном та показником ШОЕ ($r = -0,37$; $p = 0,019$). Ці результати наведені у табл. 3.

Пацієнти зі зниженим рівнем тестостерону продемонстрували низку клініко-лабораторних відмінностей порівняно з чоловіками, у яких концентрація гормону залишалася у межах норми. Зокрема, у групі гіпогонадізму значно рідше траплялося ураження суглобів (25 проти 69 %; $p = 0,02$), що узгоджується з даними, наведеними в табл. 2.

Також ця група отримувала вищі дози метилпреднізолону в перерахунку за преднізолоном: медіана становила 14,0 [12,0; 18,0] мг/добу, тоді як у пацієнтів із нормальним рівнем тестостерону — 9,0 [5,0; 11,0] мг/добу ($p = 0,03$). Водночас застосування гідроксихлорохіну було менш поширеним серед хворих із гіпогонадізмом (40 проти 78 %; $p = 0,04$).

Крім того, у цих пацієнтів спостерігали вищий індекс маси тіла (ІМТ): 28,5 [27,8; 31,5] проти 24,5 [22,5; 27,5] кг/м² ($p = 0,02$), а також суттєво частіше реєструвалася артеріальна гіпертензія (75 проти 32 %; $p = 0,02$).

За результатами лабораторних досліджень, у чоловіків зі зниженим тестостероном відзначали вищу кількість лейкоцитів у периферичній крові — $7,8 \times 10^9$ /л [6,5; 9,2] порівняно з $5,2 \times 10^9$ /л [4,2; 6,9] у групі контролю ($p = 0,02$). Крім того, у них визначали значно більшу добову протеїнурію: 4,5 [2,3; 5,6] проти 0,07 [0,04; 0,22] г/добу ($p = 0,028$).

Обговорення

Зв'язок між рівнями андрогенів та розвитком окремих ревматичних захворювань неодноразово підтверджувався у наукових дослідженнях. Зокрема, встановлено, що гіпогонадізм у чоловіків, які не отримували замісну терапію тестостероном, асоціюється з підвищеним ризиком виникнення ревматоїдного артрити (відносний ризик — 1,31; 95% ДІ 1,22–1,44), а також СЧВ (відносний ризик — 1,58; 95% ДІ 1,28–1,94) [10]. Окремі дослідження демонструють обернений зв'язок між рівнем тестостерону, концентрацією прозапальних цитокінів та активацією механізмів автоімунних і автозапальних процесів [11, 12].

У нашій вибірці встановлено порівняно невисоку частоту зниженого рівня тестостерону серед чоловіків із СЧВ — 14,7 %, що нижче, ніж для інших ХІРЗ [13].

Таблиця 3. Кореляція кількісних показників з рівнем тестостерону

Показник	r	p
Вік	0,05	0,72
Тривалість захворювання, роки	0,16	0,28
Активність за SLEDAI-2K	0,19	0,21
SLICC/DI	-0,09	0,69
Доза метилпреднізолону (еквівалент за преднізолоном)	-0,54	< 0,001
ІМТ	-0,18	0,24
Гемоглобін	0,38	0,015
Гематокрит	0,46	0,003
Лейкоцити	-0,28	0,07
Тромбоцити	-0,02	0,88
ШОЕ	-0,37	0,019
Глюкоза	-0,15	0,31
Креатинін	-0,17	0,30
ШКФ (СКД-EPI)	0,12	0,48
Сечова кислота	-0,11	0,50
Загальний холестерин	-0,15	0,32
C-реактивний білок	-0,23	0,22
Титр АНФ	0,04	0,79
Анти-ДНК	0,07	0,58
Добова протеїнурія	-0,08	0,61
Еритроцити в сечі	-0,12	0,39
Лейкоцити в сечі	-0,03	0,82

Примітки: АНФ — антинуклеарний фактор; анти-ДНК — антитіла до ДНК.

Це може бути зумовлено відносно молодшим віком пацієнтів, що узгоджується з попередніми публікаціями.

Виявлені клінічні особливості також дозволяють окреслити певний фенотип чоловіків із СЧВ та гіпогонадізмом. Зокрема, у таких пацієнтів частіше спостерігали вищий ІМТ, необхідність застосування вищих доз метилпреднізолону та підвищену поширеність артеріальної гіпертензії, що також підтверджено даними табл. 2. Водночас ураження суглобів у пацієнтів реєстрували суттєво рідше, і вони менш часто приймали гідроксихлорохін, що може відображати відмінності активності та характеру перебігу СЧВ у цій когорті.

Важливою клінічною знахідкою є також значно вищий рівень добової протеїнурії серед чоловіків зі зниженим тестостероном за відсутності різниці у швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) між групами. Це свідчить про те, що знижена функція нирок не є основним чинником зменшення концентрації тестостерону, а виявлені зміни можуть бути пов'язані з іншими механізмами, включно з системною запальною активністю та метаболічними порушеннями.

Отримані дані дозволяють припустити, що гіпогонадізм може бути опосередковано пов'язаний із більш вираженим ураженням нирок у рамках СЧВ, що потребує подальших досліджень.

Вплив статевих гормонів на перебіг СЧВ у чоловіків вивчався також у роботах N.I. Stahl та J.L. Decker [14], які дослідили 12 чоловіків з активним перебігом СЧВ віком 22–60 років (середній вік — 37,5 року; середня тривалість захворювання — 1,9 року). Автори не виявили істотної різниці у рівнях тестостерону між пацієнтами та здоровим контролем. Також не встановлено кореляцій між концентрацією тестостерону, активністю СЧВ чи дозами глюкокортикоїдів. У подальших роботах зниження тестостерону фіксувалося лише в поодиноких випадках, тоді як підвищення естрадіолу відзначалося частіше [15].

У ширшому дослідженні M.H. Miller та співавторів [16], яке охопило 49 чоловіків із СЧВ віком 20–75 років, знижений рівень тестостерону виявили у половині пацієнтів, переважно серед тих, хто отримував глюкокортикоїдну терапію. Підвищені рівні естрогенів та естрадіолу також реєструвалися у значної частки учасників. Важливо, що 44 % мали ураження нирок, що могло впливати на рівень тестостерону. Крім того, слід урахувати, що робота проводилася у 1980-х роках, коли діагностика СЧВ була менш ефективною і зазвичай охоплювала лише пацієнтів з тяжким перебігом.

В іншому великому багатоцентровому дослідженні за участю 71 чоловіка з СЧВ було встановлено підвищення середнього рівня ЛГ та частіше зниження біологічно активного тестостерону, тоді як загальний тестостерон суттєво не відрізнявся від контролю [17]. Як і у нашому дослідженні, виявлено негативну кореляцію між рівнем тестостерону та поточною дозою глюкокортикоїдів. Окрім того, застосування циклофосфаміду протягом останнього року асоціювалося з більш вираженим зниженням активного тестостерону, що вказує на його потенційний обернений гонадотоксичний вплив.

Окрема увага приділялася ролі ферменту ароматази, що каталізує перетворення андрогенів на естрогени [18–20]. У роботі [21], у якій брали участь 15 пацієнтів із СЧВ (6 із них — чоловіки), рівень тестостерону у чоловіків був нижчим, а рівень естрогенів — вищим порівняно з контролем. Активність ароматази була підвищеною у групі з низькою та помірною активністю СЧВ, що може пояснювати зміщення гормонального балансу у бік естрогенів.

На межі ХХ століття навіть проводилися спроби застосування препаратів тестостерону як потенційного протиревматичного засобу. У групі з 9 чоловіків із СЧВ чотиритижнева терапія ефірами тестостерону супроводжувалася зниженням ШОЕ, поліпшенням лабораторних показників запалення, зменшенням суглобового та шкірного синдромів, а також зниженням протеїнурії [22]. Ці результати узгоджуються з нашими даними, що нижчі рівні тестостерону були пов'язані з більш вираженою протеїнурією.

Отримані нами результати загалом відповідають даним літератури щодо впливу глюкокортикоїдів на рівень тестостерону. Проте, на відміну від попередніх робіт, ми також відзначили вищу частоту метаболічних порушень (зокрема, підвищений ІМТ) у пацієнтів із гіпогонадізмом. Зменшена частота застосування гідроксихлорохіну серед цієї групи потребує подальшого вивчення, оскільки може свідчити про потенційний протективний ефект препарату.

Виявлені кореляції рівня тестостерону з гемоглобіном і гематокритом є узгодженими з фізіологічними даними щодо стимулювального впливу андрогенів на продукування еритропоетину [23, 24]. Клінічні особливості перебігу СЧВ у чоловіків із гіпогонадізмом — менш часте ураження суглобів та більш виражена протеїнурія — потребують підтвердження у ширших вибірках.

Обмеження нашої роботи включають невеликий розмір вибірки, що могло вплинути на статистичну значущість окремих показників. Зокрема, попри наявність міжгрупових відмінностей, не виявлено кореляції рівня тестостерону з ІМТ або ступенем протеїнурії. Ми плануємо розширити вибірку до 80–100 пацієнтів для подальшого аналізу. Також у рамках цього етапу не проводилося визначення рівнів гонадотропінів, тиреотропного гормону, пролактину та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, — їх включення заплановане на подальших етапах дослідження.

Висновки

У чоловіків із системним червоним вовчаком виявлено чіткий зв'язок між рівнем тестостерону та дозою метилпреднізолону (у перерахунку на преднізолон). Водночас концентрація тестостерону та наявність гіпогонадізму не продемонстрували асоціацій із загальною активністю чи перебігом СЧВ.

Також дефіцит тестостерону супроводжувався вищою частотою кардіометаболічних порушень, підвищеним індексом маси тіла, частішою артеріальною гіпертензією, а також більш вираженою протеїнурією та рідшим ураженням суглобів, що узгоджується з клініч-

ними даними, наведеними у результатах дослідження. Ці спостереження підкреслюють важливість оцінки гормонального профілю у чоловіків із СЧВ та потребують підтвердження у ширших вибірках.

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

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

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

Список літератури

1. Protsenko HO, Dubas VV. Systemic lupus erythematosus: the state of the problem in Ukraine and the world. *Ukr J Rheumatol.* 2020;4(82):25-34. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749>. Ukrainian.
2. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, Bertias GK, Boumpas DT. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus.* 2019 Jan;28(1):3-10. doi: 10.1177/0961203318815768.
3. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(11):628-644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4.
4. Holovach IYu, Yehudina YeD, Ter-Vartanyan SH. Advances in diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: literature review 2017-2019. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2020;3(81):33-41. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.81.15518. Ukrainian.
5. Rekalov DH, Daniuk IO. Non-Hodgkin's lymphoma in patients with systemic lupus erythematosus: problems of diagnosis on the example of a clinical case. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2023;2(92):58-61. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17843. Ukrainian.
6. Folomeev M, Kosheleva N, Alekberova Z. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome: a case report from the USSR. *J Rheumatol.* 1991 Jun;18(6):940-1. PMID: 1895282.
7. Lavalle C, Loyo E, Paniagua R, Bermudez JA, Herrera J, Graef A, et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1987 Apr;14(2):268-72.
8. Horpynchenko II, Hurzhenko YuM, Spyrydonenko VV. Male hypogonadism (according to the materials of the European Association of Urology). *Health of Man.* 2022;4(83):5-23. <https://doi.org/10.30841/2307-5090.4.2022.274432>. Ukrainian.
9. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol.* 2016 Dec;35(12):2983-2987. doi: 10.1007/s10067-016-3330-x.
10. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3313-8. doi: 10.1210/jc.2003-031069.
11. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Pizzorni C, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun;1069:391-400. doi: 10.1196/annals.1351.037.
12. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronchere H, Kunduzova O, Kaidashev I. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2569-2575. doi: 10.2147/COPD.S164833.
13. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, Longcope C, Dawood MY, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features. *Arch Intern Med.* 1982 Oct;142(10):1813-5.
14. Stahl NI, Decker JL. Androgenic status of males with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978 Jul-Aug;21(6):665-8. doi: 10.1002/art.1780210609. PMID: 736997.
15. Arnaud L, Nordin A, Lundholm H, Svenungsson E, Hellbacher E, Wikner J, et al. Effect of Corticosteroids and Cyclophosphamide on Sex Hormone Profiles in Male Patients With Systemic Lupus Erythematosus or Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jun;69(6):1272-1279. doi: 10.1002/art.40057.
16. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore).* 1983 Sep;62(5):327-34. doi: 10.1097/00005792-198309000-00005.
17. Masala A, Faedda R, Alagna S, Satta A, Chiarelli G, Rovasio PP, et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med.* 1997 Feb 15;126(4):292-5. doi: 10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00005.
18. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(4):252-7. doi: 10.1191/096120300680198926.
19. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, Kouyoumdjian JC, Nahoul K, Amor B, et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1992 May;1(3):191-5. doi: 10.1177/096120339200100312.
20. Zheng Z, Pan J, Liu M, Chen Z, Zhang L, Gao J, et al. Anemia and testosterone deficiency risk: insights from NHANES data analysis and a Mendelian randomization analysis. *Aging Male.* 2024 Dec;27(1):2346312. doi: 10.1080/13685538.2024.2346312.
21. Stepaniuk TV, Shevchuk SV. The state of the psycho-emotional sphere in patients with systemic lupus erythematosus, the relationship with the course of the disease. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2024;2(96):31-38. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18908. Ukrainian.
22. Rekalov DH, Daniuk IO. Lungs and systemic lupus erythematosus: a clinical case of the effective use of nintedanib in the treatment of common interstitial lupus pneumonia. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2024;2(96):26-30. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18984. Ukrainian.
23. Pankiv V, Yuzvenko T, Kobylak N, Pankiv I. Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes. *Rev Recent Clin Trials.* 2022;17(1):34-39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304. PMID: 34856912.
24. De Silva NL, Papanikolaou N, Grossmann M, Antonio L, Quinton R, et al. Male hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Oct;12(10):761-774. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00199-2. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39159641.

Отримано/Received 16.01.2026

Рецензовано/Revised 08.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2026 ■

Information about authors

Viacheslav Zhdan, MD, DSc, PhD, Professor, Rector of the Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: vyacheslav.zhdan@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4633-5477>
Maksym Tkachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: maksym.tkachenko@i.ua; phone: +380 (99) 483-39-00; <https://orcid.org/0000-0002-0253-8686>

Maryna Babanina, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: maryna.babanina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6546-9454>

Hryhorii Volchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: hryhorii.volchenko@gmail.com; phone: +380 (50) 583-12-67; <https://orcid.org/0000-0003-0151-3660>

Olena Kyrian, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: helkirjan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4855-4208>

Yevdokiia Kitura, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: yevdokia2@gmail.com; phone: +380 (66) 276-65-42; <https://orcid.org/0000-0002-2636-4596>

Ihor Ivanytskyi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: ivivanytskyi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0583-2303>

Volodymyr Lebid, Assistant, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: lebed_vg@ukr.net; phone: +380 (66) 056-10-70; <https://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", state registration number 0124U000097.

Authors' contribution. V.M. Zhdan — author of the article idea, general management; M.V. Tkachenko — translation, working with text; M.Yu. Babanina, O.A. Kyrian — review of contemporary literature, working with text; H.V. Volchenko — reviewing, working with text; Ye.M. Kitura — statistical processing of material, working with text; I.V. Ivanytskyi, V.H. Lebid — working with text.

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

The role of androgens in shaping the clinical profile of systemic lupus erythematosus in men

Abstract. Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) occurs considerably less frequently in men than in women; however, male SLE may be characterized by distinct clinical features. The role of androgens, particularly testosterone, in the course of SLE remains insufficiently elucidated. Data regarding the prevalence of hypogonadism and its clinical relevance in men with SLE are limited and inconsistent. The aim of this study was to determine the frequency of low testosterone levels among men with SLE, as well as to characterize the features of the clinical course of the disease, the specifics of using immunosuppressive therapy, and concomitant metabolic disorders. **Materials and methods.** A cross-sectional clinical and laboratory study included 34 men with SLE who were hospitalized in 2024–2025. The diagnosis was established according to the 2012 SLICC classification criteria. Total testosterone levels were measured using electrochemiluminescence immunoassay; hypogonadism was defined in serum testosterone ≤ 12.0 nmol/L. Clinical manifestations, disease activity (SLEDAI-2K), damage index (SLICC/DI), laboratory parameters, ongoing therapy, and comorbidities were assessed. Intergroup comparisons were performed using the Mann-Whitney U test and Pearson's χ^2 test; correlations were analyzed using Spearman's rank coefficient ($p < 0.05$). **Results.** The prevalence of hypogonadism was 14.7 %. A significant inverse

correlation was observed between testosterone levels and methylprednisolone dose (expressed as prednisone equivalent) ($r = -0.54$; $p < 0.001$), as well as erythrocyte sedimentation rate ($r = -0.37$; $p = 0.019$). Positive correlations were found between testosterone and hemoglobin concentration ($r = 0.38$; $p = 0.015$) and hematocrit ($r = 0.46$; $p = 0.003$). Patients with hypogonadism less frequently exhibited joint involvement (25 vs 69 %; $p = 0.02$), received higher glucocorticoid doses (14.0 vs 9.0 mg/day; $p < 0.05$), and were less likely to receive hydroxychloroquine (40 vs 78 %; $p < 0.05$). They also demonstrated higher body mass index (28.5 vs 24.5 kg/m²; $p < 0.05$) and a higher prevalence of hypertension (75 vs 32 %; $p < 0.05$). Additionally, greater proteinuria was observed in the hypogonadal group (4.5 vs 0.07 g/day; $p = 0.028$), without significant differences in estimated glomerular filtration rate. **Conclusions.** In men with SLE, reduced testosterone levels are associated with higher glucocorticoid exposure, cardiometabolic disturbances, and more pronounced proteinuria, but not with overall disease activity. These findings support the clinical relevance of hormonal evaluation in male patients with SLE and warrant confirmation in larger prospective studies.

Keywords: systemic lupus erythematosus; testosterone; hypogonadism; men; glucocorticoids; proteinuria

O. Pavlovych¹, S.S. Tkachuk¹, L.B. Pavlovych¹, O.D. Bilous¹, I.I. Kamyshna²
¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Depressive disorders in patients with prediabetes and type 2 diabetes

Abstract. Background. Depressive disorders are common comorbidities in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and prediabetes, significantly affecting quality of life, functional status, and disease management. The presence of depressive symptoms may exacerbate metabolic dysregulation, reduce adherence to treatment, and increase the risk of complications. Identifying factors associated with depression in patients with impaired glucose metabolism is essential for timely intervention and individualized care. Assessing depression using standardized tools, such as the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), enables reliable evaluation of symptom severity and facilitates the identification of at-risk populations. Therefore, studying depressive symptoms in patients with T2DM and prediabetes is highly relevant for improving both psychological and metabolic outcomes. The purpose of this study is to evaluate the prevalence and severity of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and depressive-anxiety disorders, and to examine their associations with anthropometric and metabolic parameters. **Materials and methods.** The study included 200 participants: 50 patients with T2DM, 50 with prediabetes, 50 with depressive-anxiety disorders, and 50 healthy controls. Depressive symptoms were assessed using the PHQ-9 questionnaire. Anthropometric measurements (weight, body mass index (BMI)), glycated hemoglobin (HbA1c), HOMA index, serum 25(OH)D levels were recorded. Statistical analysis included Kruskal-Wallis tests for group comparisons, correlation analysis using Chaddock's scale, and linear regression modeling to assess associations between PHQ-9 scores and metabolic parameters. **Results.** PHQ-9 scores were significantly higher in patients with T2DM, prediabetes, and depressive-anxiety disorders compared to controls ($p < 0.001$). Moderate and moderately severe depression predominated in the T2DM and prediabetes groups, while all patients with depressive-anxiety disorders exhibited moderately severe depression. Weak positive correlations were observed between PHQ-9 scores and both weight ($\rho = 0.173$, $p = 0.014$) and BMI ($\rho = 0.209$, $p = 0.003$), whereas no significant associations were found with HbA1c or HOMA index. A significant inverse association was found between serum 25(OH)D levels and PHQ-9 scores ($\rho = -0.586$, $p < 0.001$). Lower vitamin D levels were associated with greater depressive symptom severity, explaining 64.9 % of the variance in PHQ-9 scores. WHO-5 scores demonstrated a strong inverse correlation with HbA1c ($\rho = -0.570$, $p < 0.001$), highlighting the link between well-being and glycemic control. **Conclusions.** Depressive symptoms are significantly more prevalent and severe in patients with T2DM and prediabetes than in healthy controls. Increased weight and BMI are weakly associated with higher PHQ-9 scores, while glycemic control and insulin resistance (HbA1c, HOMA index) showed no direct correlation with depression severity. These findings underscore the importance of routine screening for depressive symptoms and targeted interventions to improve psychological and metabolic outcomes in patients with impaired glucose metabolism.

Keywords: depression; type 2 diabetes mellitus; prediabetes; PHQ-9; BMI; glycated hemoglobin; HOMA index

Introduction

Depressive disorders represent a major global health burden and are among the leading causes of disability worldwide [1]. Growing evidence indicates a close association between depressive disorders and metabolic conditions, particularly disturbances of glucose metabolism [2]. Type 2

diabetes mellitus (T2DM) has been consistently linked to an increased prevalence of depression, which negatively influences glycemic control, treatment adherence, and the development of diabetes-related complications [3].

Prediabetes, defined as an intermediate state between normoglycemia and diabetes, has recently gained attention as

a critical period for early intervention [4]. However, data on depressive disorders in individuals with prediabetes remain limited and heterogeneous [5]. Potential mechanisms underlying the association between depressive disorders and impaired glucose metabolism include insulin resistance, chronic low-grade inflammation, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, and shared behavioral risk factors. Depression in patients with prediabetes and T2DM may accelerate metabolic deterioration and contribute to poorer clinical outcomes [6].

Given the high prevalence of both depressive disorders and glucose metabolism disturbances, as well as their bidirectional interaction, further investigation of depressive disorders in patients with prediabetes and T2DM is warranted. A better understanding of this comorbidity may facilitate early detection, optimize integrated care strategies, and improve both mental and metabolic outcomes.

The purpose of this study is to evaluate the prevalence and severity of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and depressive-anxiety disorders, and to examine their associations with anthropometric and metabolic parameters.

Materials and methods

The present study was designed as a prospective cohort clinical case-control study.

The study protocol comprised the following stages: patient screening to assess eligibility according to inclusion and exclusion criteria; assessment of clinical, laboratory, and instrumental parameters; genetic analysis; and statistical analysis of the collected data. Depressive symptoms were initially screened using the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2). Participants who provided a positive response to at least one PHQ-2 item underwent further assessment with the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). The PHQ-9 is a validated screening instrument consisting of nine items [7, 8]. Overall PHQ-9 scores range from 0 to 27 and were interpreted as follows: minimal depressive symptoms (1–4), mild depression (5–9), moderate depression (10–14), moderately severe depression (15–19), and severe depression (20–27).

The study was conducted with the approval of the Ethics Committee and in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki and international standards of Good Clinical Practice (GCP). Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment. The diagnosis of T2DM was established in accordance with American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes [9].

A total of 200 participants were enrolled in the study. The patient cohort comprised 150 individuals divided into three groups: 50 patients with a confirmed diagnosis of T2DM, 50 patients with impaired glucose tolerance, and 50 patients with depressive-anxiety disorders. An additional control group included 50 apparently healthy individuals for comparative analysis.

Anthropometric measurements, including body weight and body mass index (BMI), were collected for all participants. Glycemic control was assessed using glycated hemoglobin (HbA1c), and insulin resistance was estimated using the Homeostatic Model Assessment index (HOMA-IR). Serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels were measured to evaluate vitamin D status.

Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) was used for data analysis. Statistical analyses were performed using non-parametric methods. Group differences were evaluated with the Kruskal-Wallis test. Associations between variables were examined using correlation analysis, with the strength of correlations interpreted according to Chaddock's scale. Linear regression models were constructed to assess the relationship between depressive symptom severity, measured by PHQ-9 scores, and metabolic parameters.

Results

The PHQ-9 scores were analyzed according to patient groups (Fig. 1). Median (Me) and interquartile range (Q_1 – Q_3) values were calculated for each group. The control group ($n = 50$) had a median PHQ-9 score of 4.00 (Q_1 – Q_3 : 3.00–4.00). Patients with T2DM ($n = 50$) showed a median score of 17.00 (16.00–17.00), those with prediabetes ($n = 50$) had a median of 15.00 (15.00–17.00), and patients with depressive-anxiety disorders ($n = 50$) had the highest median score of 19.00 (18.00–19.00).

Pairwise comparisons revealed that each patient group differed significantly from the control group ($p < 0.001$) and that the depressive-anxiety disorders group differed significantly from both the diabetes mellitus and prediabetes groups ($p < 0.001$).

We performed analysis of depression level was performed conditioning on patient groups (Table 1).

According to the data obtained when comparing depression level statistically significant differences were revealed depending on patient groups ($p < 0.001$). All participants in the control group ($n = 50$) were free of depressive symptoms (100%). In the diabetes mellitus group ($n = 50$), 4 patients (8.0%) had mild depression, 2 patients (4.0%) had moderate depression, and the majority (44 patients, 88.0%) exhibited moderately severe depression. Among individuals with prediabetes ($n = 50$), 17 patients (34.0%) had moderate depression, while 33 patients (66.0%) had moderately severe depression. All participants in the depressive-anxiety

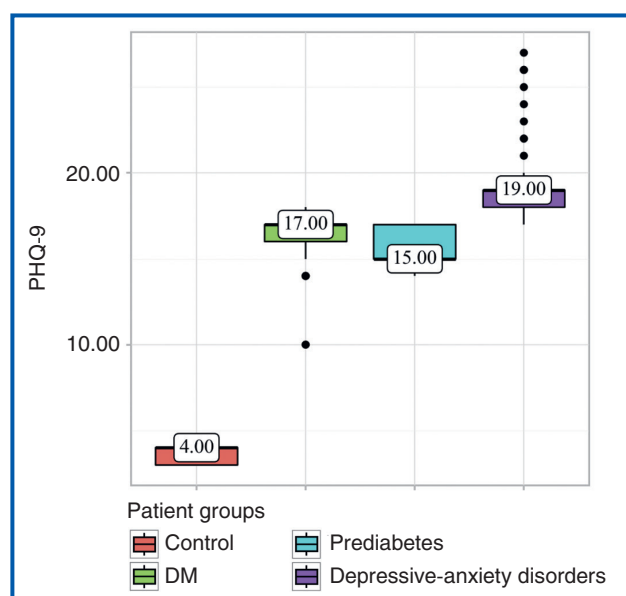


Figure 1. Analysis of PHQ-9 conditioning on patient groups

Table 1. Analysis of depression level conditioning in patient groups, n (%)

Variable	Categories	Patient groups				p
		Control	Diabetes mellitus	Prediabetes	Depressive-anxiety disorders	
Depression level	Absent	50 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001* p _{Control-Diabetes mellitus} < 0.001
	Mild	0 (0.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Moderate	0 (0.0)	2 (4.0)	17 (34.0)	0 (0.0)	
	Moderately severe	0 (0.0)	44 (88.0)	33 (66.0)	50 (100.0)	

Note (here and in Tables 2–4, 6, 7, 10, 11): * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

disorders group ($n = 50$) were classified as having moderately severe depression (100 %) (Table 2).

Correlation analysis of the association between weight and PHQ-9 was performed.

A weak correlation positive association between PHQ-9 and weight was estimated. Observed dependence of PHQ-9 from weight is described by a linear regression equation:

$$Y_{PHQ-9} = 0.109 \times X_{Weight} + 4.741.$$

With a 1 increase of weight 0.109 change of PHQ-9 should be expected. According to the coefficient of determination R^2 of the resulting model, 10.2 % of the observed variance of PHQ-9 were explained (Fig. 2).

Correlation analysis of the association between BMI and PHQ-9 was performed.

A weak correlation positive association between PHQ-9 and BMI was estimated (Table 3). Observed dependence of PHQ-9 from BMI is described by a linear regression equation:

$$Y_{PHQ-9} = 0.355 \times X_{BMI} + 3.821.$$

With a 1 increase of BMI 0.355 change of PHQ-9 should be expected. According to the coefficient of determination R^2 of the resulting model, 16.0 % of the observed variance of PHQ-9 were explained (Fig. 3).

Analysis of BMI was performed conditioning on depression level (PHQ-9 score).

Table 2. Results of the correlation analysis of the association between weight and PHQ-9

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
Weight-PHQ-9	0.173	Weak	0.014*

Table 3. Results of the correlation analysis of the association between BMI and PHQ-9

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
BMI-PHQ-9	0.209	Weak	0.003*

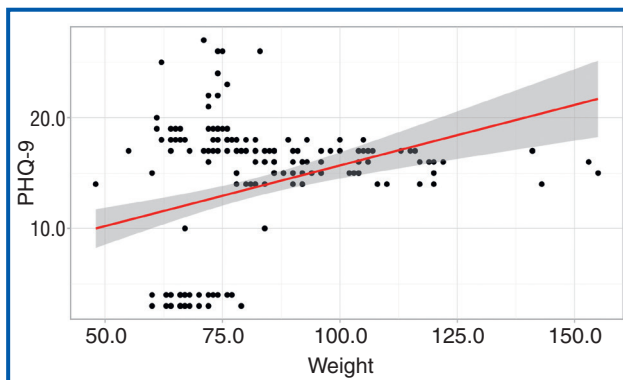


Figure 2. Regression line characterizing the dependence of PHQ-9 from weight

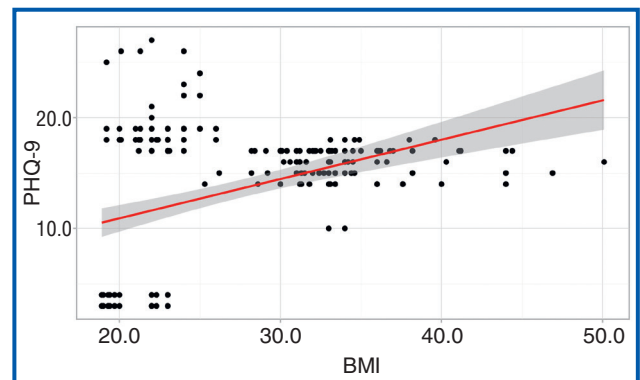


Figure 3. Regression line characterizing the dependence of PHQ-9 from BMI

Table 4. Analysis of BMI conditioning on depression level (PHQ-9 score)

Variable	Categories	BMI			p
		Me	Q_1 - Q_3	n	
Depression level (PHQ-9 score)	Mild	20.00	19.30–22.30	56	< 0.001* p _{moderate-mild} < 0.001 p _{severe-mild} < 0.001
	Moderate	32.20	29.65–36.00	12	
	Moderately severe	31.20	23.00–34.00	132	

In accordance with the presented data, when comparing BMI, statistically significant differences were revealed depending on depression level (PHQ-9 score) ($p < 0.001$) (Table 4).

We performed a correlation analysis of the association between HbA1c and PHQ-9.

There was no association between PHQ-9 and HbA1c. Observed dependence of PHQ-9 from HbA1c is described by a linear regression equation:

$$Y_{PHQ-9} = 0.716 \times X_{HbA1c} + 9.431.$$

With a 1 increase of HbA1c 0.716 change of PHQ-9 should be expected (Fig. 4). According to the coefficient of determination R^2 of the resulting model, 3.9 % of the observed variance of PHQ-9 were explained (Table 5).

Analysis of HbA1c was performed conditioning on depression level (PHQ-9 score).

According to the data obtained when comparing HbA1c statistically significant differences were revealed depending on depression level (PHQ-9 score) ($p < 0.001$) (Table 6).

We performed a correlation analysis of the association between HbA1c and WHO-5.

A close correlation negative association between WHO-5 and HbA1c was estimated (Table 7).

Observed dependence of WHO-5 from HbA1c is described by a linear regression equation:

$$Y_{WHO-5} = -3.275 \times X_{HbA1c} + 62.636.$$

With a 1 decrease of HbA1c 3.275 change of WHO-5 should be expected. According to the coefficient of determination R^2 of the resulting model, 25.9 % of the observed variance of WHO-5 were explained (Fig. 5).

We performed analysis of HbA1c conditioning on level of well-being WHO-5.

When comparing HbA1c depending on level of well-being WHO-5, there were no statistically significant differences ($p = 0.678$; applied method: Mann-Whitney U-test) (Table 8, Fig. 6).

We performed a correlation analysis of the association between HOMA index and PHQ-9.

There was no association between PHQ-9 and HOMA index (Table 9).

Observed dependence of PHQ-9 from HOMA index is described by a linear regression equation:

$$Y_{PHQ-9} = 0.279 \times X_{HOMA\ index} + 12.483.$$

With a 1 increase of HOMA index 0.279 change of PHQ-9 should be expected. According to the coefficient of

Table 5. Results of the correlation analysis of the association between HbA1c and PHQ-9

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
HbA1c-PHQ-9	0.033	None	0.643

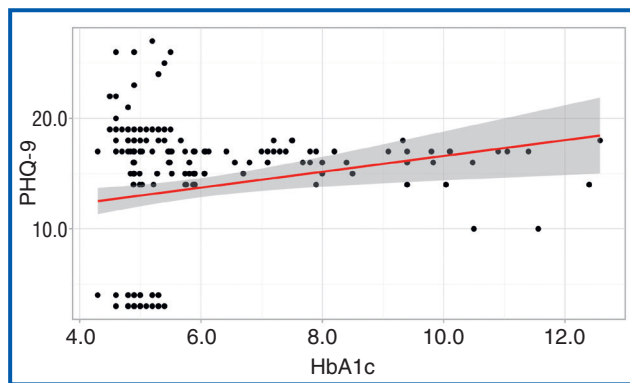


Figure 4. Regression line characterizing the dependence of PHQ-9 from HbA1c

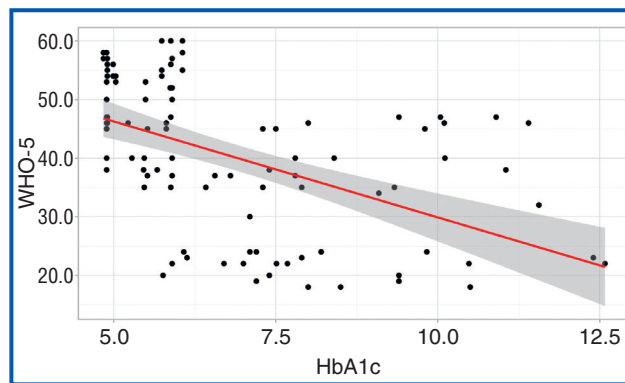


Figure 5. Regression line characterizing the dependence of WHO-5 from HbA1c

Table 6. Analysis of HbA1c conditioning on depression level (PHQ-9 score)

Variable	Categories	HbA1c			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Depression level (PHQ-9 score)	Mild	5.00	4.90–5.20	56	$< 0.001^*$ $p_{\text{moderate-mild}} = 0.016$ $p_{\text{severe-mild}} = 0.001$
	Moderate	5.82	5.14–6.40	12	
	Moderately severe	5.43	4.90–7.12	132	

Table 7. Results of the correlation analysis of the association between HbA1c and WHO-5

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
HbA1c-WHO-5	-0.570	Close	$< 0.001^*$

Table 8. Analysis of HbA1c conditioning on level of well-being WHO-5

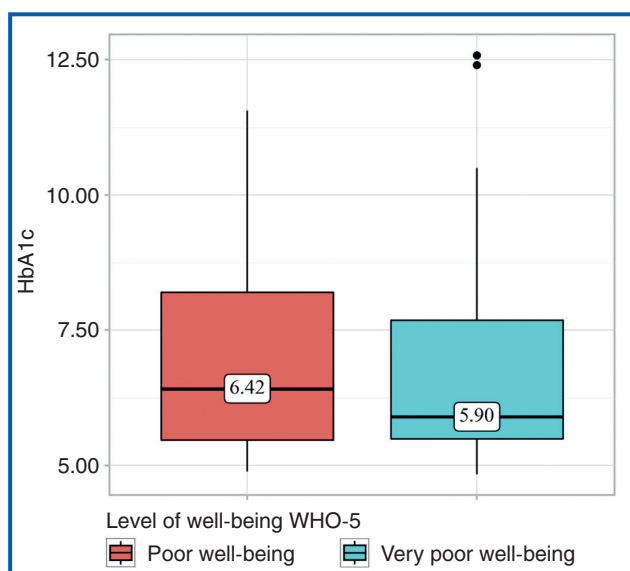
Variable	Categories	HbA1c			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Level of well-being WHO-5	Poor well-being	6.42	5.46–8.20	47	0.678
	Very poor well-being	5.90	5.49–7.68	53	

Table 9. Results of the correlation analysis of the association between HOMA index and PHQ-9

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
HOMA index-PHQ-9	0.019	None	0.789

Table 10. Analysis of HOMA index conditioning on depression level (PHQ-9 score)

Variable	Categories	HOMA index			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Depression level (PHQ-9 score)	Mild	2.05	1.80–2.30	56	< 0.001* p _{moderate-mild} < 0.001 p _{severe-mild} < 0.001 p _{severe-moderate} = 0.016
	Moderate	4.80	4.47–7.36	12	
	Moderately severe	3.88	2.08–6.42	132	


Figure 6. Analysis of HbA1c conditioning on level of well-being WHO-5

determination R^2 of the resulting model, 3.7 % of the observed variance of PHQ-9 were explained (Fig. 7).

Analysis of HOMA index was performed conditioning on depression level (PHQ-9 score) (Table 10).

According to the data obtained when comparing HOMA index statistically significant differences were revealed depending on depression level (PHQ-9 score) ($p < 0.001$; applied method: the Kruskal-Wallis test).

Correlation analysis of the association between 25(OH)D and PHQ-9 was performed.

A close correlation negative association between PHQ-9 and 25(OH)D was estimated (Table 11).

Observed dependence of PHQ-9 from 25(OH)D is described by a linear regression equation:

$$Y_{PHQ-9} = -0.813 \times X_{25(OH)D} + 32.209.$$

With a 1 decrease of 25(OH)D 0.813 change of PHQ-9 should be expected. According to the coefficient of determination R^2 of the resulting model, 64.9 % of the observed variance of PHQ-9 were explained (Fig. 8).

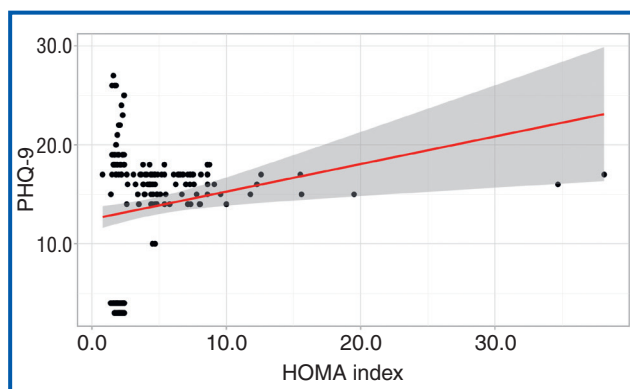
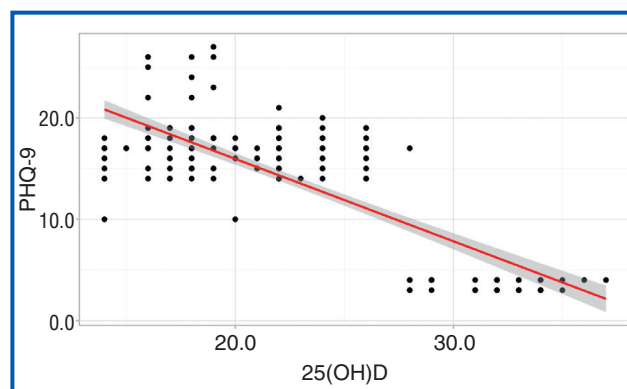

Figure 7. Regression line characterizing the dependence of PHQ-9 from HOMA index

Figure 8. Regression line characterizing the dependence of PHQ-9 from 25(OH)D

Table 11. Results of the correlation analysis of the association between 25(OH)D and PHQ-9

Variable	Correlation characteristics		
	ρ	Strength of the association assessed using Chaddock scale	p
25(OH)D-PHQ-9	-0.586	Close	< 0.001*

Discussion

The present study demonstrated that patients with T2DM, prediabetes showed progressively higher PHQ-9 scores. The highest scores were observed in the depressive-anxiety disorders group, reflecting the expected severity of mood disturbances. These findings are consistent with previous reports highlighting the increased prevalence of depressive symptoms in metabolic disorders, particularly T2DM and prediabetes, and support the bidirectional relationship between depression and impaired glucose metabolism [6, 7].

Analysis of depression levels revealed that the majority of patients with T2DM and prediabetes exhibited moderately severe depression. Interestingly, a substantial proportion of prediabetic patients had moderate depression, suggesting that depressive symptoms may emerge early in the course of glucose dysregulation, even before overt diabetes develops. This aligns with evidence that metabolic disturbances, including insulin resistance and low-grade inflammation, can contribute to mood disorders [8]. The findings confirm a high prevalence of depressive disorders in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus, which may be explained by shared neuroendocrine and metabolic mechanisms. Dysregulation of neurotrophic factors, particularly brain-derived neurotrophic factor (BDNF), plays an important role in mood regulation and neural plasticity and may contribute to the development of depression under metabolic stress. Altered serum BDNF levels and their association with BDNF gene polymorphism have been demonstrated in endocrine pathology, suggesting a genetic contribution to individual susceptibility to depressive symptoms [9].

The performed correlation analysis demonstrated a statistically significant close inverse association between serum 25(OH)D levels and the severity of depressive symptoms assessed by the PHQ-9 scale ($\rho = -0.586$, $p < 0.001$). Linear regression analysis confirmed this relationship, indicating that a decrease in 25(OH)D concentration is associated with an increase in PHQ-9 score, with each unit reduction in 25(OH)D corresponding to a 0.813-point increase in PHQ-9. The model showed substantial explanatory power, as 64.9 % of the variance in depressive symptom severity was explained by serum 25(OH)D levels. These findings highlight vitamin D status as a significant factor associated with depressive symptomatology and support its potential role in the assessment and management of depression in patients with metabolic disorders [10–12]. Vitamin D deficiency and polymorphisms of the vitamin D receptor gene are also considered significant modulators of neuroimmune and neuropsychiatric processes [13]. The established association between serum 25-OH vitamin D levels and VDR gene polymorphism indicates a potential role of vitamin D-dependent pathways in affective disorders accompanying endocrine and metabolic diseases [14].

Moreover, changes in the expression of genes involved in nerve impulse transmission have been reported in patients with thyroid dysfunction, highlighting systemic alterations of neural signaling in endocrine disorders [15]. These mechanisms may also be relevant in prediabetes and type 2 diabetes, supporting the multifactorial neurobiological basis of depressive disorders in these patients.

Correlation analyses further revealed weak but statistically significant positive associations between PHQ-9 scores and both body weight and BMI. These findings indicate that higher adiposity may contribute to increased depressive symptoms, potentially through inflammatory pathways, dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, or psychosocial factors related to body weight [16]. Conversely, no significant association was observed between PHQ-9 scores and HbA1c or HOMA index, suggesting that depressive symptoms may be more closely related to anthropometric measures rather than current glycemic control or insulin resistance.

In line with this, stratified analyses showed that BMI and HOMA index differed significantly across depression severity levels, highlighting the complex interplay between metabolic parameters and mood disorders. Additionally, a strong inverse correlation was observed between WHO-5 well-being scores and HbA1c, indicating that lower subjective well-being is associated with poorer glycemic outcomes, consistent with previous literature emphasizing the importance of mental health in diabetes management [17].

Overall, these results underscore the need for routine screening of depressive symptoms in patients with metabolic disorders, including those with prediabetes, as early identification and management of mood disturbances may improve both psychological and metabolic outcomes. Interventions targeting weight management and psychosocial support may be particularly beneficial, given the observed associations between depressive symptoms, BMI, and body weight.

Conclusions

A substantial proportion of patients with prediabetes exhibited moderate depressive symptoms, indicating that mood disturbances may appear early in the course of glucose metabolism disorders.

Weak positive correlations were found between PHQ-9 scores and both body weight and BMI, suggesting that increased adiposity may contribute to higher depressive symptomatology, while no significant associations were observed with HbA1c or HOMA index.

An inverse relationship between subjective well-being (WHO-5) and HbA1c highlights the clinical importance of monitoring psychological well-being in patients with impaired glucose metabolism.

A significant inverse association was found between serum 25(OH)D levels and PHQ-9 scores ($\rho = -0.586$, $p < 0.001$). Lower vitamin D levels were associated with

greater depressive symptom severity, explaining 64.9 % of the variance in PHQ-9 scores.

These findings emphasize the need for routine screening and integrated management of depressive symptoms in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus to improve both mental health and metabolic outcomes.

References

- Zhao L, Lou Y, Tao Y, Wang H, Xu N. Global, regional and national burden of depressive disorders in adolescents and young adults, 1990–2021: systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *Front Public Health*. 2025 Jun 11;13:1599602. doi: 10.3389/fpubh.2025.1599602.
- Jansen R, Milaneschi Y, Schraner D, Kastenmuller G, Arnold M, Han X, Dunlop BW; Mood Disorder Precision Medicine Consortium; Rush AJ, Kaddurah-Daouk R, Penninx BWJH. The metabolome-wide signature of major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2024 Dec;29(12):3722–3733. doi: 10.1038/s41380-024-02613-6.
- Yu X, Kan C, Zhang K, Zhang X, Ren J, Chen J, et al. Global epidemiology and burden of type 2 diabetes in adults aged 55 and older: insights from 1990 to 2021. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2025 Aug 10;16:20420188251362011. doi: 10.1177/20420188251362011.
- Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA*. 2023 Apr 11;329(14):1206–1216. doi: 10.1001/jama.2023.4063.
- Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Type 2 diabetes mellitus, cerebral small vessel disease and depressive disorders. *International Neurological Journal (Ukraine)*. 2025 May 20;21(3):226–237. doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178 (in Ukrainian).
- Cai J, Zhang S, Wu R, Huang J. Association between depression and diabetes mellitus and the impact of their comorbidity on mortality: Evidence from a nationally representative study. *J Affect Disord*. 2024 Jun 1;354:11–18. doi: 10.1016/j.jad.2024.03.003.
- Mroz M, Sadowska D, Zarychta M, Iwanowicz-Palus G, Kretowski A, Cybulski M. Assessment of Depressive Symptoms in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and with Diagnosed Prediabetes in Poland: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2025 Mar 19;14(6):2093. doi: 10.3390/jcm14062093.
- Costantini L, Pasquarella C, Odone A, Colucci ME, Costanza A, Serafini G, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J Affect Disord*. 2021 Jan 15;279:473–483. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.131.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Suppl_1):S27–S49. doi: 10.2337/dc26-S002.
- Kittel-Schneider S, Bury D, Leopold K, Haack S, Bauer M, Pfeiffer S, et al. Prevalence of Prediabetes and Diabetes Mellitus Type II in Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020 Apr 22;11:314. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00314.
- Peleg O, Cohen A, Haimov I. Depressive symptoms mediate the relationship between sleep disturbances and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2020 Apr;12(4):305–314. doi: 10.1111/1753-0407.12996.
- Kamyshna I, Pavlovykh L, Kamyshnyi A. Prediction of the development of depression in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022 Jan 31;10(B):137–45. doi: 10.3889/oamjms.2022.7896.
- Kamyshna II, Pavlovykh LB, Sydoruk LP, Malyk IV, Kamyshnyi AM. BDNF blood serum linkage with BDNF gene polymorphism (rs6265) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *Endocrine Regulations*. 2021 Dec 7;55(4):193–203. doi: 10.2478/enr-2021-0021.
- Kamyshna II, Pavlovykh LB, Malyk IV, Kamyshnyi AM. 25-OH vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *J Med Life*. 2021 Jul-Aug;14(4):549–556. doi: 10.25122/jml-2021-0101.
- Bilous II, Korda MM, Krynytska IY, Kamyshnyi AM. Nerve impulse transmission pathway-focused genes expression analysis in patients with primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis. *Endocrine Regulations*. 2020 Apr 1;54(2):109–118. doi: 10.2478/enr-2020-0013.
- Badura-Brzoza K, Głowczyński P, Piegza M, Błachut M, Nabrdalik K, Gumprecht J, Gorczyca P. Comparative assessment of the relationship between emotional factors and quality of life in a group of patients with type 1 and type 2 diabetes — preliminary report. *Psychiatr Pol*. 2022 Feb 27;56(1):123–135. doi: 10.12740/PP/Online-First/122461 (in English, Polish).
- Winkley K, Upsher R, Stahl D, Pollard D, Kasera A, Brennan A, et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(28):1–232. doi: 10.3310/hta24280.

Received 18.12.2025

Revised 07.04.2026

Accepted 24.04.2026 ■

Information about authors

Oleksandr Pavlovykh, PhD in Medicine, Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: physiology@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0008-9129-1072>

Svitlana Tkachuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

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

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

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

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

Information about funding. The study was conducted without financial support.

Data availability. The manuscript has linked data in the data repository.

Authors' contribution. O. Pavlovykh, S. Tkachuk — concept and design of the study; L. Pavlovykh, O. Bilous — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; I. Kamyshna — analysis of the obtained data, writing the text.

Павлович О.¹, Ткачук С.С.¹, Павлович Л.Б.¹, Білоус О.Д.¹, Камішна І.І.²

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Депресивні розлади у хворих із предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. *Актуальність.* Депресивні розлади є поширеною коморбідністю в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) і предіабетом, що суттєво впливає на якість життя, функціональний стан та ефективність терапії. Наявність депресивних симптомів може посилювати метаболічну дисрегуляцію, знижувати прихильність до лікування й підвищувати ризик розвитку ускладнень. Виявлення факторів, пов'язаних із депресією, у пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну є важливим для своєчасного втручання й індивідуалізації терапії. Оцінка депресії за допомогою стандартизованих інструментів, як-от PHQ-9, дозволяє надійно оцінити тяжкість симптомів та визначити групи ризику. Тому вивчення депресивних симптомів у пацієнтів із ЦД2 та предіабетом є надзвичайно актуальним для поліпшення як психологічних, так і метаболічних результатів лікування. **Мета:** оцінка поширеності й тяжкості депресивних симптомів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, предіабетом і депресивно-тривожними розладами, а також вивчення їх взаємозв'язків з антропометричними та метаболічними показниками. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 200 осіб: 50 пацієнтів із ЦД2, 50 — із предіабетом, 50 — із депресивно-тривожними розладами та 50 практично здорових осіб (група контролю). Депресивні симптоми оцінювали за допомогою опитувальника PHQ-9. Було проведено антропометричні вимірювання (маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ)), визначено рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), сироваткового 25(ОН)D та індекс НОМА. Статистичний аналіз включав тест Краскела — Уолліса для порівняння груп, кореляційний аналіз за шкалою Чаддока й лінійну регресію для визначення взаємозв'язків між балами за PHQ-9 та метаболічними по-

казниками. **Результати.** Оцінка за опитувальником PHQ-9 була значно вищою в пацієнтів із ЦД2, предіабетом і депресивно-тривожними розладами, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). В осіб із ЦД2 та предіабетом переважали помірна та помірно тяжка депресія, тоді як у всіх хворих із депресивно-тривожними розладами спостерігалася помірно тяжка депресія. Встановлено слабку позитивну кореляцію між балами за PHQ-9 і масою тіла ($\rho = 0,173$, $p = 0,014$) та ІМТ ($\rho = 0,209$, $p = 0,003$), водночас значущих зв'язків із HbA1c або індексом НОМА не зафіксовано. Виявлено статистично значущий обернений зв'язок між рівнями сироваткового 25(ОН)D та оцінкою за опитувальником PHQ-9 ($\rho = -0,586$; $p < 0,001$). Нижчі рівні вітаміну D асоціювалися з більшою вираженістю депресивної симптоматики, що пояснювало 64,9 % варіабельності показників PHQ-9. Індекс WHO-5 продемонстрував сильну обернену кореляцію з HbA1c ($\rho = -0,570$, $p < 0,001$), що підкреслює зв'язок між рівнем самопочуття та контролем глікемії. **Висновки.** Депресивні симптоми є значно частішими й тяжчими в пацієнтів із ЦД2 та предіабетом, ніж у практично здорових осіб. Підвищені маса тіла й ІМТ слабо асоційовані з вищою оцінкою за PHQ-9, тоді як показники глікемічного контролю та інсулінорезистентності (HbA1c, індекс НОМА) не продемонстрували прямого зв'язку з тяжкістю депресії. Отримані дані підкреслюють важливість рутинного скринінгу депресивних симптомів та цільових втручань для поліпшення психологічного й метаболічного стану пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну.

Ключові слова: депресія; цукровий діабет 2-го типу; предіабет; PHQ-9; індекс маси тіла; глікований гемоглобін; індекс НОМА

Hassan H. Al-Saeed
College of Medicine, Al-Nahrain University, Iraq

Adropin, nesfatin-1, and sex hormones as metabolic-endocrine biomarkers in prostate cancer development

Abstract. Background. In prostate cancer, there are metabolic and hormonal imbalances affecting the development of a tumor. Hormone regulation plays a vital role in the pathophysiology of prostate cancer. Adropin, nesfatin-1 and sex hormones can be used as combined biomarkers of disease development. The purpose of the study was to evaluate the integrated role of adropin, nesfatin-1, and sex hormones as metabolic-endocrine biomarkers in prostate cancer development and progression. **Materials and methods.** A case-control study was carried out between January 2025 and February 2026 in Iraqi urology and oncology centers involving 100 patients with prostate cancer and 50 healthy controls. They were diagnosed by means of prostate-specific antigen (PSA), ultrasound, and histopathology (Gleason score). Patients who were newly diagnosed and not treated, aged 50 years or older were eligible. Blood samples (5 mL) were centrifuged and stored at -20°C , adropin and nesfatin-1 were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay whereas sex hormones were determined by an automated immunoassay system. Clinical data were obtained from records and questionnaires. **Results.** The findings indicated that there were no significant differences in age and smoking; hence, good matching. But body mass index, hypertension and PSA were all significantly elevated in patients. The biomarkers were all significantly different ($P = 0.001$) with decreased adropin, nesfatin-1 and testosterone and increased estradiol and luteinizing hormone. These indicators were associated with PSA and tumor severity. The regression analysis revealed low adropin, nesfatin-1, testosterone, high estradiol, and body mass index as the independent risk predictors that demonstrated the role of metabolic-endocrine dysregulation in the development and progression of prostate cancer. **Conclusions.** Metabolic-endocrine imbalance, which is low adropin, nesfatin-1, and testosterone, and elevated estradiol, are linked to prostate cancer. This imbalance facilitates the processes of inflammation, oxidative stress, and disruption of hormones, which are associated with tumor development and worsening of illnesses.

Keywords: testosterone; estradiol; prostate cancer; adropin; nesfatin-1; metabolic disorders

Introduction

Prostate cancer is a type of cancer that is most frequently diagnosed in men all over the world and is a significant issue in the context of the population health since it is highly prevalent and fatal. Prostate cancer is a multifactorial disease that is determined by genetic factors, exposures to the environment, hormonal imbalance, and metabolic imbalance [1]. Although prostate-specific antigen (PSA) is the most commonly used biomarker to screen and monitor prostate cancer, its low specificity and sensitivity, especially at an early stage of the disease, has necessitated the identification of new biomarkers that can add value to the diagnostic tool and prognostic measurements [2, 3].

The more recent developments in cancer biology have emphasized how important the metabolic-endocrine interactions are in tumor genesis and development. Bioactive peptide like adropin and nesfatin-1 have been considered as key regulators of energy homeostasis, insulin sensitivity and

inflammatory processes in this context. Adropin is a peptide hormone that is mainly found in the liver and the brain and that is involved in lipid metabolism, the endothelial functioning and glucose regulation. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular diseases are conditions which have been linked to decreased levels of adropin and which are increasingly becoming risk factors to various malignancies including prostate cancer [4, 5]. This possible association between adropin deficiency and tumorigenesis can be mediated by mechanisms that include oxidative stress, endothelial-dysfunction, and chronic low-grade inflammation [6].

On the same note, nesfatin-1 is a peptide that is formed by nucleobindin-2 (NUCB2) and is concerned with appetite regulation, energy balance and neuroendocrine activity. In addition to metabolic functions, nesfatin-1 has been shown to be associated with inflammatory reactions and cellular stress pathways [7]. New data indicates that changes in the levels

of nesfatin-1 could be linked to the development of cancer, yet the direction and strength of this association remains inconsistent in the literature. There are studies that have found that nesfatin-1 levels are reduced in metabolic pathology and cancers and therefore may have a protective effect, whereas others have found that nesfatin-1 levels are increased, perhaps as a response to metabolic stress caused by tumors [8].

Regulation of hormones plays a vital role in the pathophysiology of prostate cancer. The testosterone is a central player in the development and sustenance of the prostate tissue. Nonetheless, the association between testosterone and risk of prostate cancer is not a straightforward notion [9]. Although traditionally high androgen levels were regarded as a risk factor, more recent findings may indicate that low testosterone levels are also a risk factor of more aggressive disease, which may be explained by the increased sensitivity of androgen receptors or by some type of compensatory endocrine response. Conversely, estrogens and estradiol in particular have been gaining more importance in prostate carcinogenesis via estrogen receptor-based signaling, stimulation of inflammation, and elicitation of oxidative stress. It may be an important determinant of the progression of the disease therefore not the absolute level of androgens and estrogens themselves but the imbalance between them [10].

Along with hormonal factors, there have been strong connections between metabolic abnormalities like obesity and insulin resistance and the risk and severity of prostate cancer. This set of conditions leads to a microenvironment that is pro-inflammatory and pro-oxidative and promotes tumor growth and progression [11]. This interaction between sex hormones and metabolic peptides could thus be an important mechanistic pathway in the development of prostate cancer. Although, there is an increased interest in this area, the evidence on combined assessment of adropin, nesfatin-1 and sex hormones as integrated biomarkers in prostate cancer especially among the people of Middle East remains limited [12].

The interplay of these metabolic and hormonal factors could give new insights into the biology of prostate cancer and help in the creation of more precise diagnostic and prognostic tools. In addition, the discovery of credible biomarkers indicating metabolic and endocrine dysregulation may lead to better early detection measures and better stratification of patients [13].

This study purposed to evaluate the integrated role of adropin, nesfatin-1, and sex hormones (testosterone, estradiol, and luteinizing hormone) as metabolic-endocrine biomarkers in the development and progression of prostate cancer, and to assess their association with disease severity and prostate-specific antigen levels.

Materials and methods

The study was a case-control study that was carried out during the period between January 2025 and February 2026 in the special urology and oncology centers in Iraq. They enrolled 150 participants, comprising 100 patients with prostate cancer and 50 seemingly healthy age-controlled participants. The clinical examination, high levels of serum prostate-specific antigen (PSA) (> 4 ng/mL), transrectal ultrasound (TRUS), and was conclusively confirmed by examining the histopathology using Gleason scoring system were used to establish the diagnosis of prostate cancer. Patients were included based on ha-

ving untreated and newly diagnosed prostate cancer of 50 years or older. The control subjects were chosen among healthy participants who had no history of malignancy or chronic inflammatory diseases. The rules of exclusion were patients with other malignancies, chronic liver or kidney diseases, autoimmune diseases, hormonal treatments, or recent infections that might affect the inflammatory or hormonal biomarkers. A total of 5 mL of venous blood was taken under aseptic conditions by each participant and separated to EDTA and plain tubes. Serum separation was done through centrifugation at 3000 rpm and 10 minutes and then kept in the refrigerator at -20 °C until analysis. The serum levels of adropin and nesfatin-1 were determined on the basis of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (BioTechnne, USA) as per the instructions of the manufacturer. The level of sex hormones such as total testosterone, estradiol (E2) and luteinizing hormone (LH) was measured by an automated immunoassay analyzer (Roche Cobas e411, Germany). Structured questionnaires and medical records were used to collect anthropometric and clinical data such as age, body mass index (BMI), smoking status, and comorbidities, and to confirm them.

The SPSS software version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used to perform a statistical analysis. Continuous variables were described in the mean and standard deviation (SD), whereas frequencies and percentages were used to describe categorical variables. Comparisons between groups were done using independent t-test, one-way ANOVA and chi-square test in case of categorical variables. Correlation analysis to determine biomarker and PSA relationships was performed using Spearman correlation coefficient (r). Logistic regression analysis was done to determine independent predictors of prostate cancer risk. A P -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

In this research the principles of the Declaration of Helsinki were followed. All participants gave written informed consent before sample collection and the institutional ethical review committee provided ethical approval.

Results

Sociodemographic and clinical characteristics of prostate cancer patients and control group

The results in Table 1 also show that prostate cancer patients and controls were not significantly different in terms of age ($P = 0.284$) and smoking status ($P = 0.472$) which implies that the two groups matched well. Conversely, the body mass index (BMI) was much more prominent among patients than controls ($P = 0.012$), indicating a potential correlation between greater adiposity and disease risk. Hypertension prevalence was also greatly increased among patients ($P = 0.041$) which reflects cardiovascular comorbidities relationship with prostate cancer. Even though diabetes mellitus was more common in the patient group, it was not statistically significant ($P = 0.093$). It is noteworthy that prostate-specific antigen (PSA) levels were much greater among prostate cancer patients ($P < 0.001$), which further proved the status of the disease and helped prove the validity of the classification of the groups. On the whole, the findings indicate that the demographic variables were similar, whereas the metabolic and clinical disturbances were more noticeable in the patient group.

Table 1. Comparison of baseline demographic and clinical variables between prostate cancer patients and healthy controls

Variable	Prostate cancer (n = 100)	Control (n = 50)	P-value
Age (years)	64.8 ± 7.5	63.2 ± 6.9	0.284
BMI (kg/m ²)	29.6 ± 3.8	27.9 ± 3.2	0.012*
Smoking, n (%)	42 (42)	18 (36)	0.472
Hypertension, n (%)	55 (55)	19 (38)	0.041*
Diabetes mellitus, n (%)	48 (48)	17 (34)	0.093
PSA (ng/mL)	18.5 ± 6.2	2.1 ± 0.8	< 0.001**

Notes: * — statistical significance at $P < 0.05$; ** — very high statistical significance at $P < 0.001$.

Comparative analysis of adiponin, nesfatin-1, and sex hormone levels in prostate cancer patients and controls

The findings reveal that all the analyzed biomarkers show significant differences between the patients with prostate cancer and the control group ($P < 0.001$). Namely, the levels of adiponin and nesfatin-1 were notably lower than in patients, which implies that there is a considerable disturbance in metabolic control mechanisms. In the same manner, the level of testosterone was considerably reduced in the group of patients, which serves as the hormonal imbalance indicative of prostate cancer. Conversely, estradiol and luteinizing hormone (LH) levels were higher in patients than controls indicating the change in the activity of the endocrine axis and the shift in the hormonal dominance towards estrogenic. Generally, the results obtained indicate a strong tendency of metabolic endocrine disequilibrium in patients with prostate cancer, which promotes disease development and progression as a possible role of these biomarkers as shown in Table 2.

Distribution of metabolic and hormonal biomarkers across prostate cancer severity (Gleason score)

The results in Table 3, demonstrate that the difference in all the examined biomarkers between various grades of prostate cancer severity is very significant ($P < 0.001$ of all variables). The levels of adiponin and nesfatin-1 were significantly decreasing as the tumor grade increased, suggesting

that both were strongly negatively correlated with the severity of the disease. Likewise, the levels of testosterone were also found to be considerably decreased with an increase in tumor aggressiveness hence indicating that there is a correlation between androgen deficiency and the advanced stages of the disease. Conversely, the estradiol levels showed a strong positive increasing tendency with increasing Gleason scores, indicating strengthened estrogenic activity of the more aggressive tumors. On balance, these findings suggest that both metabolic and hormonal biomarkers are strongly correlated with the prostate cancer progression and can be used as predictors of tumor severity.

Correlation between metabolic-endocrine biomarkers and prostate-specific antigen levels

The findings reveal statistically significant relationships between all biomarkers assessed and the levels of PSA. Adiponin, nesfatin-1, and testosterone had a significant negative correlation with PSA ($P < 0.001$), which means that low concentrations of these biomarkers are related to a high disease load and tumor activity. Conversely, estradiol had a strong positive association with PSA ($P < 0.001$), which indicates a possible effect of stimulating tumor progression. Also, the LH was positively correlated with PSA ($P = 0.002$), which further confirmed the role of endocrine axis dysregulation in prostate cancer. In general, these results demonstrate that there is a robust correlation between metabolic-hormonal imbalance and the severity of the disease as shown in Table 4.

Table 2. Assessment of metabolic and endocrine biomarker differences between prostate cancer patients and healthy individuals, mean ± SD

Biomarker	Prostate cancer (n = 100)	Control (n = 50)	P-value*
Adiponin (ng/mL)	2.9 ± 0.8	4.1 ± 1.0	< 0.001
Nesfatin-1 (ng/mL)	1.7 ± 0.5	2.6 ± 0.7	< 0.001
Testosterone (ng/dL)	285 ± 75	412 ± 90	< 0.001
Estradiol (pg/mL)	38.6 ± 9.4	29.8 ± 7.1	< 0.001
LH (IU/L)	7.9 ± 2.1	5.6 ± 1.8	< 0.001

Note (here and in Table 3): * — very high statistical significance at $P < 0.001$.

Table 3. Comparison of adiponin, nesfatin-1, and sex hormone levels among different tumor grades, mean ± SD

Biomarker	Low grade (≤ 6), n = 32	Intermediate grade (7), n = 38	High grade (≥ 8), n = 30	P-value*
Adiponin	3.4 ± 0.7	2.8 ± 0.6	2.3 ± 0.5	< 0.001
Nesfatin-1	2.1 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.3 ± 0.3	< 0.001
Testosterone	320 ± 60	275 ± 55	240 ± 50	< 0.001
Estradiol	34.2 ± 7.5	39.1 ± 8.2	43.5 ± 9.0	< 0.001

Table 4. Spearman correlation analysis of adropin, nesfatin-1, and sex hormones in relation to PSA among prostate cancer patients

Variable	r	P-value
Adropin vs PSA	-0.52	< 0.001*
Nesfatin-1 vs PSA	-0.48	< 0.001*
Testosterone vs PSA	-0.44	< 0.001*
Estradiol vs PSA	+0.39	< 0.001*
LH vs PSA	+0.31	0.002**

Notes (here and in Table 5): * — very high statistical significance at $P < 0.001$; ** — high statistical significance at $P < 0.01$.

Table 5. Multivariate evaluation of metabolic and hormonal biomarkers associated with prostate cancer development

Variable	OR	95% CI	P-value
Low adropin	2.85	1.72–4.71	< 0.001*
Low nesfatin-1	2.43	1.51–3.90	< 0.001*
Low testosterone	2.18	1.34–3.56	0.002**
High estradiol	1.89	1.21–2.95	0.004**
BMI	1.12	1.03–1.22	0.009**

Logistic regression analysis of independent predictors for prostate cancer risk

The logistic regression analysis in Table 5, revealed that there were a number of metabolic and hormonal variables that were significant independent predictors of the risk of prostate cancer. Adropin and nesfatin-1 levels were low and highly correlated with the risk of prostate cancer ($P < 0.001$), which suggests that they may be protective metabolic biomarkers. The same case has been observed with lower levels of testosterone which was significantly connected to the risk of the disease ($P = 0.002$) demonstrating the effect of androgen deficiency on development of prostate cancer. However, high estradiol levels were also strongly associated with increased risk ($P = 0.004$), indicating a contributory effect of estrogenic action on tumor development. Furthermore, higher BMI was found to be a strong predictor ($P = 0.009$) in line with the contribution of metabolic upsets associated with obesity. In general, these results substantiate that the metabolic endocrine dysregulation is an independent risk factor of prostate cancer and it could be useful as predictors of the disease.

Discussion

The current paper offers an in-depth analysis of the metabolic endocrine changes in patients with prostate cancer and shows that this group of cancer patients has strong differences in anthropometric, hormonal, and metabolic biomarkers in comparison with the healthy control group. The results showed that patients with prostate cancer had greater BMI, more hypertension, and significantly high levels of PSA and lower levels of adropin, nesfatin-1, and testosterone and higher levels of estradiol and LH. In addition, these biomarkers were also clearly correlated with the severity of the tumor and the PSA levels which indicate that they may be useful in the disease development and prediction of risks.

The rise in BMI in the prostate cancer patients is in line with other studies conducted in the past which have found obesity to be a primary risk factor in aggressive prostate cancer [14]. Obesity is linked to tumorigenesis in several ways such as insulin resistance, chronic inflammation, and adipokine dysregulation. High levels of adipose tissue also increases the activity of aromatase resulting in increased testosterone to estradiol ratios, an event that may have caused the higher levels of estradiol in this study. Nonetheless, weak or inconsistent evidence of association between BMI and incidence of prostate cancer has been found in some large-scale epidemiological studies [15, 16]. Such a discrepancy can be explained by the variations in the study design, the population features, as well as the difference between cancer incidence and aggressiveness. In our analysis, the correlation seems to be more with the severity of the disease and not just its occurrence, which is why we can agree with the idea that obesity influences tumor progression, but not its formation.

Hypertension also exhibited a significant difference among patients which is in line with meta-analyses that proposed a small yet high likelihood of hypertension and prostate cancer risk [17]. The pathways could include endothelial dysfunction, oxidative stress, and pro-inflammatory signaling pathway activation, all of which play a role in tumor micro-environment remodeling. However, other studies have not been able to validate this association and this could be because of the differing diagnostic criteria, heterogeneity of the population or confounding factors like medication use [18].

Of interest in this study is the observed hormonal profile. The level of testosterone was significantly reduced in patients with prostate cancer and further reduced as the grade of the tumor increased whereas estradiol levels were on the contrary. These results are in line with literature that indicates that low testosterone correlates with more aggressive prostate cancer phenotypes [19]. A possible reason is that low circulating testosterone indicates more intratumoral androgen use or a change of hypothalamic-pituitary-gonadal axis feedback. Moreover, the high levels of estradiol can encourage tumor progression by stimulating tumor growth via estrogen receptor mediated signaling, provoke inflammation and cause oxidative damage to DNA [20]. Nevertheless, there are prospective studies where no significant correlation was found between the level of testosterone and the risk of prostate cancer [21]. This inconsistency can be attributed to timing of hormone measurements where prospective studies measure pre-diagnostic levels of hormones, but the current study measures hormone status post-disease establishment.

A novel aspect of this study is the evaluation of adropin and nesfatin-1 as metabolic biomarkers in prostate cancer. Patients had significantly lower levels of adropin, which decreased with tumor grade, and was negatively correlated with PSA. Even though there is a lack of direct evidence about prostate cancer, lower levels of adropin were observed in other malignancies and also other metabolic diseases [5, 22]. Adropin has a significant role in endothelial maintenance, lipid metabolism, and in the inhibition of inflammatory pathways. Thus, its depletion can lead to tumor growth due to facilitating endothelial dysfunction, oxidative stress, and a pro-inflammatory microenvironment. Nevertheless, the absence of prostate cancer-specific research on adropin is a

weakness and additional studies are necessary to confirm its place in oncogenesis [23].

Likewise, the nesfatin-1 levels were found to be significantly reduced in prostate cancer patients, and it had a negative relationship with PSA and tumor grade. This observation confirms the hypothesis that nesfatin-1 could have protective metabolic and anti-inflammatory effects. Nonetheless, the evidence on the use of nesfatin-1 in cancer is conflicting. Other studies have also demonstrated a higher expression of nesfatin-1 in some malignancies, such as gastric and breast cancers [24, 25] and they could be involved in tumor progression. Such contradictory results can be attributed to tissue-specific variations, changes in the levels of circulating and local expression and variations in tumor biology. Also nesfatin-1 is affected by metabolic status, stress and inflammatory conditions which might also add to the variability of results across studies [26].

The correlation analysis in the current study revealed that there were significant negative correlations between adropin, nesfatin-1, testosterone and PSA and positive correlations between estradiol, LH and PSA. These results suggest that the deterioration of metabolic and hormonal balance is linked to an increase in tumor load. This is similar to previous reports on sex hormones and PSA showing similar correlations [27, 28] in promoting prostate cancer. The analysis of metabolic peptides in this analysis presents a new understanding of the relationship between metabolic pathways and hormonal ones.

Moreover, the logistic regression analysis revealed low adropin, low nesfatin-1, low testosterone, high estradiol, and high BMI as independent predictors of prostate cancer risk. These results indicate that prostate cancer is a multifactorial disease which comprises of both metabolic and endocrine factors. The odds ratios observed are congruent with biological plausibility and past epidemiological evidence that shows that the components of metabolic syndrome are associated with cancer risk [29]. Nevertheless, the variation in the strength of predictions in different studies might be due to the differences in the characteristics of population, genetic, environmental exposures, and methods [30].

Mechanistically, the combination of decreased metabolic regulators (adropin and nesfatin-1) and disturbed sex hormones might result in a tumor-stimulating environment, with chronic inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction. Lower levels of testosterone and higher estradiol levels could also promote proliferative signaling and suppress apoptosis, which would promote tumor progression. This combined metabolic-endocrine dysfunction is one of the possible mechanisms of the connection between metabolic diseases and the development of prostate cancer [31].

Limitations. The differences between the current findings and part of the past studies may be explained by a number of factors such as variations in study design (case control vs. prospective), sample size, ethnic diversity, stage of the disease, and laboratory methodologies. Also, biomarker levels can be affected by confounding factors, including diet, physical activity, drug use, and comorbidities. This study is also cross-sectional, which is another limitation to determine causal relationships as it cannot identify whether the changes are the cause or the effect of the disease.

Conclusions

In conclusion, the present study demonstrates that prostate cancer is associated with significant metabolic and hormonal alterations, and that adropin, nesfatin-1, and sex hormones may serve as valuable biomarkers for disease progression and risk assessment. Further longitudinal and mechanistic studies are required to confirm these findings and explore their clinical applications.

References

- Gandaglia G, et al. *Epidemiology and prevention of prostate cancer. Eur Urol Oncol.* 2021;4(6):877-892. doi: 10.1016/j.euo.2021.09.006.
- Berenguer CV, et al. *Underlying features of prostate cancer—statistics, risk factors, and emerging methods for its diagnosis. Curr Oncol.* 2023;30(2):2300-2321. doi: 10.3390/curroncol30020175.
- Adeloye D, et al. *An estimate of the incidence of prostate cancer in Africa: a systematic review and meta-analysis. PLoS One.* 2016;11(4):e0153496. doi: 10.1371/journal.pone.0153496.
- Marczuk N, et al. *Adropin — physiological and pathophysiological role. Adv Hyg Exp Med (Postepy Hig Med Dosw).* 2016;70:191-196. doi: 10.5604/17322693.1195845.
- Chen L, et al. *Unveiling the multifaceted role of adropin in various diseases. Int J Mol Med.* 2024;54(4):90. doi: 10.3892/ijmm.2024.5330.
- Niepolski L, Grzegorzewska AE. *Salusins and adropin: new peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. Adv Med Sci.* 2016;61(2):282-287. doi: 10.1016/j.advms.2016.03.004.
- Khalili S, et al. *NUCB2/Nesfatin-1: a potent meal regulatory hormone and its role in diabetes. Egypt J Med Hum Genet.* 2017;18(2):105-109. doi: 10.1016/j.ejmhg.2016.06.003.
- Dore R, et al. *Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. J Endocrinol.* 2017;232(1):R45-R65. doi: 10.1530/JOE-16-0361.
- Alemany M. *The roles of androgens in humans: biology, metabolic regulation and health. Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11952. doi: 10.3390/ijms231911952.
- Crowley F, et al. *A review of the pathophysiological mechanisms underlying castration-resistant prostate cancer. Res Rep Urol.* 2021;13:457-472. doi: 10.2147/RRU.S269831.
- Rhee H, Vela I, Chung E. *Metabolic syndrome and prostate cancer: a review of complex interplay amongst various endocrine factors in the pathophysiology and progression of prostate cancer. Horm Cancer.* 2016;7(2):75-83. doi: 10.1007/s12672-015-0254-y.
- Di Sebastiano KM, et al. *Glucose impairments and insulin resistance in prostate cancer: the role of obesity, nutrition and exercise. Obes Rev.* 2018;19(7):1008-1016. doi: 10.1111/obr.12678.
- Gandhi J, et al. *The molecular biology of prostate cancer: current understanding and clinical implications. Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(1):22-36. doi: 10.1038/s41391-017-0023-8.
- Perez-Cornago A, et al. *Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. BMC Med.* 2017;15(1):115. doi: 10.1186/s12916-017-0876-7.
- Zahid H, Simpson ER, Brown KA. *Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:90-96. doi: 10.1016/j.coph.2016.10.001.
- Divella R, et al. *Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipocytokines-induced chronic inflammation. J Cancer.* 2016;7(15):2346. doi: 10.7150/jca.16884.

17. Liang Z, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:31358. doi: 10.1038/srep31358.
18. Petrelli F, et al. Effects of hypertension on cancer survival: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(6):e13493. doi: 10.1111/eci.13493.
19. Claps M, et al. Testosterone levels and prostate cancer prognosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(3):165-175. doi: 10.1016/j.clgc.2017.12.012.
20. Hauger RL, et al. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing men. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(6):1259-1273. doi: 10.1007/s11154-022-09720-2.
21. Kumar R, et al. The testosterone paradox of advanced prostate cancer: mechanistic insights and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2023;20(5):265-278. doi: 10.1038/s41585-023-00674-3.
22. Chinapayan SM, et al. Potential value of visfatin, omentin-1, nesfatin-1 and apelin in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics.* 2022;12(12):3069. doi: 10.3390/diagnostics12123069.
23. Pawlowska-Olszewska M, et al. Adropin, nesfatin-1 and angiotensin II receptor expression in the abdominal aorta in ovariectomized rats after nesfatin-1 treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.05.
24. Ragab A, et al. Serum nesfatin-1 level in men with diabetes and erectile dysfunction correlates with generalized anxiety disorder-7: a prospective comparative study. *Andrology.* 2023;11(2):307-315. doi: 10.1111/andr.13345.
25. Weng WC, et al. Potential impact of omentin-1 genetic variants on perineural invasion in prostate cancer. *J Cancer.* 2025;16(12):3767. doi: 10.7150/jca.
26. Schneider G, et al. Tissue-specific tumorigenesis: context matters. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(4):239-253. doi: 10.1038/nrc.2017.5.
27. Wang Y, et al. Expression of serum PSA, nesfatin-1, and AMH in patients with polycystic ovary syndrome. *Cell Mol Biol.* 2021;67(5):57-63. doi: 10.14715/cmb/2021.67.5.8.
28. Wang M, Tong J, Zhu Q, Tang H, Tang L. Blood nesfatin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 24;14:1275753. doi: 10.3389/fendo.2023.1275753.
29. Mohan H, Ramesh N, Mortazavi S, Le A, Iwakura H, Unniappan S. Nutrients differentially regulate nucleobindin-2/nesfatin-1 in vitro in cultured stomach ghrelinoma (MGN3-1) cells and in vivo in male mice. *PLoS One.* 2014 Dec 15;9(12):e115102. doi: 10.1371/journal.pone.0115102.
30. Koç A, et al. Association between serum NUCB2/nesfatin-1 levels and erectile dysfunction. *Exp Ther Med.* 2024;28(5):428. doi: 10.3892/etm.2024.
31. Pascuzzi N, et al. Recent breakthroughs in breast cancer endocrinology and tumor microenvironmental interactions. In: *Latest Research on Breast Cancer — Molecular Insights, Diagnostic Advances and Therapeutic Innovations.* IntechOpen; 2024. doi: 10.5772/intechopen.

Received 20.01.2026

Revised 18.05.2026

Accepted 25.05.2026 ■

Information about author

Hassan H. Al-Saeed, Department of Chemistry and Biochemistry, College of Medicine, Al-Nahrain University, Iraq; e-mail: drhasanalsaeed@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2420-6367

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

Hassan H. Al-Saeed

College of Medicine, Al-Nahrain University, Iraq

Адропін, несфатин-1 та статеві гормони як метаболічні й ендокринні біомаркери в розвитку раку передміхурової залози

Резюме. Актуальність. При раку передміхурової залози спостерігається метаболічний та гормональний дисбаланс, що впливає на розвиток пухлини. Регуляція гормонів відіграє життєво важливу роль у патофізіології раку передміхурової залози. Адропін, несфатин-1 і статеві гормони можуть бути використані як комбіновані біомаркери розвитку захворювання. **Мета:** оцінити інтегровану роль адропіну, несфатину-1 та статевих гормонів як метаболічних й ендокринних біомаркерів у розвитку і прогресуванні раку передміхурової залози. **Матеріали та методи.** Дослідження типу «випадок — контроль» було проведено з січня 2025 року до лютого 2026 року в іракських урологічних й онкологічних центрах за участю 100 пацієнтів із раком передміхурової залози та 50 здорових осіб контрольної групи. Діагноз було встановлено за допомогою визначення рівня простатспецифічного антигена (ПСА), ультразвукового обстеження й гістопатологічного аналізу (шкала Глісона). У дослідження були включені пацієнти віком 50 років і старше, у яких нещодавно діагностували рак, але вони не отримували лікування. Зразки крові (5 мл) центрифугували та зберігали при температурі -20°C , а вміст адропіну і несфатину-1 визначали шляхом імуноферментного аналізу, тоді як статевих гормонів — за допомогою автоматизованого

імуноферментного аналізатора. Клінічні дані були отримані з медичних записів та анкет. **Результати.** Не знайдено суттєвих відмінностей між показниками віку й статусу куріння. Однак індекс маси тіла, артеріальна гіпертензія та рівень ПСА були вірогідно підвищені в пацієнтів із раком. Біомаркери вірогідно відрізнялися ($P = 0,001$): рівень адропіну, несфатину-1 і тестостерону знижувався, а естрадіолу та лютеїнізуючого гормону — підвищувався. Ці показники були пов'язані з вмістом ПСА і тяжкістю пухлинного процесу. Регресійний аналіз виявив низький рівень адропіну, несфатину-1, тестостерону, високі вміст естрадіолу й індекс маси тіла як незалежних предикторів ризику. Це вказує на роль метаболічно-ендокринної дисрегуляції в розвитку і прогресуванні раку передміхурової залози. **Висновки.** Метаболічний та ендокринний дисбаланс, який полягає у низькому рівні адропіну, несфатину-1 і тестостерону, а також підвищеному рівні естрадіолу, пов'язаний із раком передміхурової залози. Цей дисбаланс обумовлює процеси запалення, оксидативного стресу та порушення гормонального фону, що асоціюється з розвитком пухлини і погіршенням перебігу захворювання.

Ключові слова: тестостерон; естрадіол; рак передміхурової залози; адропін; несфатин-1; метаболічні порушення

Ghufran Maytham Ali, Muntaha M.H. Al-Alouci, Reshed Zeki Obeid
College of Medicine, University of Anbar, Anbar, Iraq

Thyroid and nuclear autoantibody profiling in recurrent pregnancy loss

Abstract. Background. Recurrent pregnancy loss (RPL) is a complex reproductive disease involving immunological and autoimmune pathways. Autoantibodies, either organ-specific or systemic, have been postulated to be implicated in pregnancy failure although their exact clinical relevance is unknown. The frequency and clinical relevance of specific thyroid, nuclear and reproductive autoantibodies, namely thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, anti-centromere protein-B (anti-CENP-B), anti-DFS70, were assessed in women with RPL, as well as their relationship with miscarriage risk when compared to pregnant controls. This study purposed to evaluate the prevalence and significance of anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin, anti-DFS70 and anti-CENP-B antibodies in women with recurrent miscarriage. **Materials and methods.** This was a prospective cohort study of women with recurrent miscarriage compared to healthy pregnant controls. Anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin, in addition to anti-CENP-B and anti-DFS70 antibodies, were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay and line immunoassay techniques. Comparisons were statistical for differences in antibody levels and positive rates across groups. **Results.** In patients, thyroglobulin antibodies, anti-CENP-B and anti-DFS70 were significantly higher than in controls. Thyroid peroxidase antibodies levels were not statistically different, but a small subset of subjects was seropositive. Trimester analysis showed that positive thyroglobulin antibodies were more often associated with second-trimester miscarriage. **Conclusions.** Recurrent pregnancy loss may be linked to both thyroid and systemic autoimmune changes, rather than only isolated antibody positivity. These findings come back with the hypothesis of integrated immune-endocrine involvement in RPL and underline the need for additional prospective research to explain clinical consequences.

Keywords: thyroid gland; pregnancy; thyroid peroxidase antibodies; thyroglobulin antibodies; anti-centromere protein-B antibodies; anti-DFS70 antibodies

Introduction

Recurrent pregnancy loss (RPL) is the term used to describe the spontaneous termination of two or more clinically confirmed pregnancies prior to the embryo reaching viability. It is a complex, multifactorial reproductive issue that impacts approximately 1 to 2 % of couples worldwide. Despite the extensive investigation, more than fifty percent of RPL cases are still not fully understood. This demonstrates the growing importance of immunity and autoimmune systems in the early stages of pregnancy failure. In order to achieve a successful pregnancy, the semi-allogenic ovum must be capable of being tolerated by the maternal immune system. An imbalance resulting from the production of autoantibodies has been linked to early placental impairment and unsuccessful implantation [1, 2]. Thyroid autoimmunity is one of the endocrine-immune factors that have been most studied in re-

lation to recurrent miscarriages. First, recurrent miscarriage in euthyroid women may coexist with antithyroid peroxidase antibodies or antithyroglobulin antibodies, both markers of autoimmune thyroid disease. Recent studies suggest that thyroid autoantibodies may adversely affect pregnancy. This could be due to systemic immunological activation, inflammatory changes altering trophoblast invasion and placental vascularization or decreased thyroid functional reserve at early pregnancy [3, 4].

These findings lend support to the idea that autoimmune thyroid disease is a systemic problem involving the immune system, not just an isolated endocrine system disorder. Thyroid antibodies have recently received less attention than antinuclear antibodies (ANA) and extractable nuclear antigen-specific autoantibodies, such as anti-DFS70 or anti-CENP-B [5, 6]. The dense fine speckled ANA pattern

is caused by anti-DFS70 antibodies, which are frequently detected in autoimmune screenings. Their therapeutic relevance in infertility is, however, an ongoing topic of debate [7]. Many investigations with targeted immunoassays have found no evidence that women experiencing numerous miscarriages have elevated levels of anti-DFS70 antibodies as compared to healthy controls. Isolated DFS70 positivity may thus be less of a disease-causing factor and more of an immunological indicator [8]. However, their presence can also suggest immune system activation and needs to be interpreted within the global view of the autoimmune profile. The role of anticentromere antibodies, especially anti-CENP-B, seems to be more important for reproduction. Recent studies involving reproductive immunology suggest that anticentromere antibodies are major inhibitors for the chances of live birth and affect oocyte development, meiotic division, fertilization and early embryonic cleavage [9]. Also, the presence of specific ENA antibodies in ANA-positive recurrent miscarriage cohorts was evidenced showing that women suffering from these challenges present CENP-B. This may be due to autoimmune-mediated cellular damage leading to decreased trophoblastic invasion and placental insufficiency, which these antibodies potentially promote [10, 11].

The relationship between systemic nuclear autoimmunity (e.g., anti-DFS70 and anti-CENP-B antibodies) and organ-specific autoimmunity (e.g., ATPO and ATG) has been increasingly proposed as a possible cause of recurrent miscarriages [6]. Thyroid antibodies mainly affect the control of endocrine functions and responses of the immune system, while centromere-related autoantibodies seem to act directly on gametic quality and embryonic development [12, 13]. The introduction of these immunological markers within reproductive medicine in the context of recurrent pregnancy loss is a potential milestone that may significantly impact immune-endocrine profiling, risk stratification and treatment [14–16].

Most prior studies have focused on thyroid autoantibodies or antinuclear antibodies in women experiencing repeated miscarriages [14]. More research is needed to study the interplay between organ-specific and systemic autoimmunity in women without obviously manifest thyroid or connective tissue diseases [18, 19].

This study aims to evaluate the prevalence and significance of anti-thyroid peroxidase (ATPO), anti-thyroglobulin (ATG), anti-DFS70 and anti-centromere protein-B (anti-CENP-B) antibodies in women with recurrent miscarriage. They also hope to find out if these antibodies work in synergy to generate an immune-endocrine profile that is associated with a higher risk of miscarriage among women, and how best to classify the risks for those affected by this condition.

Materials and methods

A prospective cohort study was carried out to determine the prevalence and clinical importance of particular autoantibodies in women who had recurrent miscarriages versus healthy controls. The study looked at how frequently these autoantibodies occurred and how they correlated with the likelihood of recurrent pregnancy loss.

Subjects aged 18 to 40 years were recruited for the current study at the Obstetrics and Gynecology Hospital of Al Ramadi Teaching Hospital for Maternity and Children from December 1, 2024, to August 1, 2025 (Iraq, Al Ramadi). The study design A prospective cohort research included 50 women with recurrent misarrangements and 50 healthy pregnant women as control groups.

Inclusion criteria. Suggested recurrent miscarriages adult women, have bleeding, ultrasounds no heart rate, age 18–40, history of recurrent miscarriage.

Exclusion criteria. Uterine anatomical abnormalities, known chromosomal abnormalities in either partner, current use of immunosuppressive medications, endocrine disorders (except thyroid dysfunction). All information (name, age, residence, number history of recurrent miscarriage, gestation age) was collected from the patients enrolled in this study.

Fifty apparently healthy pregnant women without previous history of recurrent miscarriage and any of exclusion criteria were involved as control group recurrent miscarriages.

The antinuclear IgG antibodies were qualitatively assessed using the IMTEC-ANA-LIA MAXX linear immunoassay system (Human GmbH, Germany). Nitrocellulose strips coated with a panel of nuclear antigens were treated with patient serum samples diluted at 1 : 101 for 30 minutes at room temperature. Following incubation, the strips were washed according to the manufacturer's protocol to eliminate any unbound components and then incubated for an additional 30 minutes with horseradish peroxidase-conjugated anti-human IgG. Tetramethylbenzidine substrate was used for colorimetric development for ten minutes. Sulfuric acid was then added to halt the enzymatic process. Each band was compared to the manufacturer's reference control strip in order to interpret band reactivity; bands that showed higher intensity than the reference was deemed positive. The IMTEC-LIA MAXX analyzer (Human Scan FA UA Interpretation, Germany), which offers standardized interpretation outputs and signal strength values for each antigen band, was used to evaluate the strips for semi-quantitative assessment of individual antigen reactivities.

The MAGLUMI® Anti-Tg and MAGLUMI® Anti-TPO reagents (Snibe Diagnostics, China) are chemiluminescent immunoassays (CLIA) designed for the quantitative determination of anti-thyroglobulin (anti-Tg) and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in human serum. These tests are intended for the clinical evaluation of autoimmune thyroid diseases. All procedures are performed on the MAGLUMI fully automated analyzer, which handles sampling, incubation, washing, detection, and calculation automatically.

The SPSS version 26 was used to analyze quantitative data. The findings are provided in frequencies and percentages. In the case of normal variables, dependent, and independent t-tests (two-tailed) were applied. When the variables were not normally distributed, the Mann-Whitney U statistic, Wilcoxon test and chi-square test were used. A p-value below 0.05 was taken to be significant.

Ethical approval. Ethical approval for this study was obtained from the Ethical Approval Committee, University of Anbar, Ministry of Higher Education and Scientific Research (Ref. No. 203, dated 23 December 2024).

Results

Recurrent pregnancy loss may be caused by immunological and endocrine autoimmunity; therefore, it is important to quantify antibody levels using ELISA assays. With the goal of identifying significant immunological alterations linked to recurrent miscarriage and assessing their potential as disease susceptibility biomarkers, the following results summarize the distribution and comparative analysis of thyroid, nuclear, and reproductive autoantibodies among study groups.

Maternal age and pregnancy outcome are significantly correlated (Fig. 1), with younger women (18–25 years old) having healthier pregnancies and older women (34–40 years old) experiencing more frequent miscarriages ($\chi^2 = 7.25$, $p = 0.027$).

According to Fig. 2, the majority of patients experienced two miscarriages (60 %), followed by three miscarriages (24 %), with higher-order losses (≥ 4) happening less often. The distribution was statistically significant ($\chi^2 = 77.68$, $p < 0.0001$), supporting classification according to the incidence of miscarriages for targeted evaluation and treatment.

Gestational age was significantly lower in the recurrent miscarriage cohort than healthy controls (13.28 ± 4.93 vs. 20.34 ± 1.33 weeks; $p = 0.006$), both shown in Fig 3. This study emphasizes that gestational age is an important clinical discriminator; it does seem to be linked with earlier pregnancy loss, as well as some heterogeneity among the affected women.

There was no significant difference in Table 1 in ATPO levels between recurrent miscarriage and healthy pregnant women ($p = 0.329$), indicating that the levels were highly different and greater in a small subset of patients. Notably, ATPO positive was observed in 4 % of patients but not in any of the controls, indicating that thyroid autoimmunity may play a minor role in some cases. Women with numerous miscarriages showed significantly greater levels of ATG, anti-CENP-B, and anti-DFS70 antibodies ($p < 0.006$). This shows that thyroid and systemic autoimmune alterations may interact to producing immune-mediated pregnancy loss.

Autoantibody positivity ranges in Table 2 between healthy individuals and women with a history of multiple miscarriages. Although 4 % of patients tested positive for ATPO, this antibody likely had little to no impact on the study population as a whole because there was no statistically significant difference between the ATPO-positive and control groups ($p = 0.153$). In contrast, patients were significantly more likely to have ATG, anti-CENP-B, and anti-DFS70 antibodies than controls (10, 22, and 16 %, respectively; $p < 0.022$). Recurrent miscarriage is strongly associated with systemic

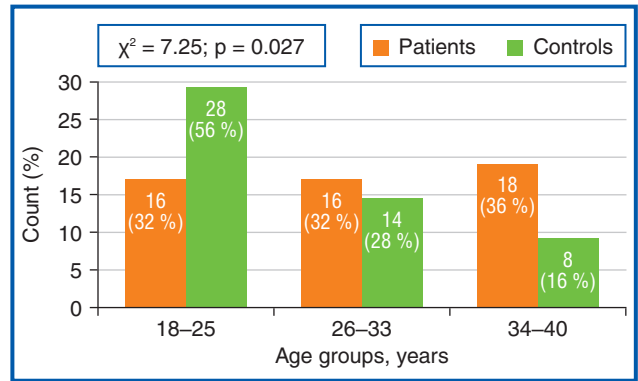


Figure 1. Association between maternal age and pregnancy outcome in recurrent miscarriage and healthy pregnancy groups

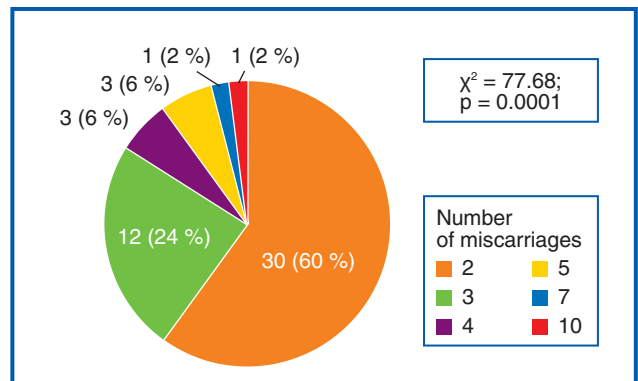


Figure 2. Distribution of the number of recurrent miscarriages among the study population

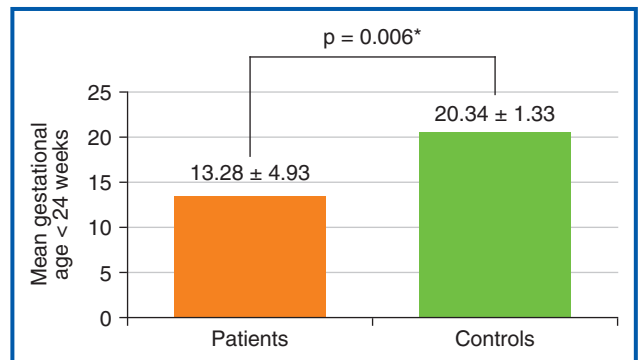


Figure 3. Comparison of mean gestational age between recurrent miscarriage patients and healthy pregnant women

Note (here and in Tables 2, 3): * — statistical significance at $p < 0.05$.

Table 1. Autoantibody profile comparison between recurrent miscarriage patients and healthy controls

Marker	Patients			Controls			p-value
	Mean ± SE	SD	Median (Q1-Q3)	Mean ± SE	SD	Median (Q1-Q3)	
ATPO	8.03 ± 5.36	37.91	0.98 (0.70–2.22)	1.95 ± 0.19	1.36	1.56 (0.79–3.10)	0.329
ATG	52.80 ± 17.86	126.32	16.00 (6.64–60.45)	11.57 ± 1.93	13.64	6.43 (3.95–9.39)	0.001*
CENP-B	0.543 ± 0.062	0.437	0.355 [0.248–0.723]	0.413 ± 0.038	0.272	0.432 [0.144–0.664]	0.003*
DFS70	0.528 ± 0.069	0.485	0.350 [0.250–0.603]	0.298 ± 0.021	0.147	0.283 [0.185–0.363]	0.006*

Notes: the independent t-test was used or Mann-Whitney U test; * — statistical significance was $p < 0.05$, and descriptive were reported as mean ± SD or median (IQR) according to the distribution.

Table 2. Frequency distribution of thyroid and systemic autoantibodies in recurrent pregnancy loss and control groups, n (%)

Autoantibody	Patients		Controls		Total positive	p-value
	Negative	Positive	Negative	Positive		
ATPO	48 (96.0)	2 (4.0)	50 (100.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0.153
ATG	45 (90.0)	5 (10.0)	50 (100.0)	0 (0.0)	5 (5.0)	0.022*
CENP-B	39 (78.0)	11 (22.0)	50 (100.0)	0 (0.0)	11 (11.0)	0.0001*
DFS70	42 (84.0)	8 (16.0)	50 (100.0)	0 (0.0)	8 (8.0)	0.003*

Table 3. Distribution of autoantibodies markers in the first and second trimesters in miscarried women, n (%)

Marker	Status	I trimester	II trimester	Total	p-value
ATPO	Negative	31 (100)	17 (89.5)	48 (96)	0.065
	Positive	0 (0)	2 (10.5)	2 (4)	
ATG	Negative	31 (100)	14 (73.7)	45 (90)	0.003*
	Positive	0 (0)	5 (26.3)	5 (10)	
CENP-B	Negative	22 (71)	17 (89.5)	39 (78)	0.125
	Positive	9 (29)	2 (10.5)	11 (22)	
DFS70	Negative	25 (80.6)	17 (89.5)	42 (84.0)	0.409
	Positive	6 (19.4)	2 (10.5)	8 (16.0)	

autoimmune activation, as seen by the elevated frequency of nuclear autoantibodies, particularly anti-CENP-B. That the immune system isn't always working properly is a theory that this finding lends credence to.

Positive autoantibodies were distributed throughout the third trimester of pregnancy. There was a fairly even distribution of miscarriages in the first and second trimesters, since there was no significant link between when the pregnancy ended and ATPO, anti-CENP-B, or anti-DFS70 antibodies ($p > 0.05$) (Table 3). All instances of ATG positivity occurred after the pregnancy had ended, and there was a clear correlation between the two with second-trimester losses ($p = 0.003$). Instead of being associated with early implantation failure, anti-thyroglobulin antibodies seem to be more strongly linked to processes that maintain pregnancy. Thus, inflammation of the thyroid could explain why some pregnancies end in miscarriage.

Discussion

RPL remains challenging to identify and manage, as up to fifty percent of cases remain unexplained following conventional evaluations. This has resulted in increased research on immune system mechanisms [2, 20]. When autoimmune responses, particularly thyroid autoimmunity, are present over a lengthy period of time, they have the potential to alter the outcomes of pregnancies. In a recent study that involved over 9,000 participants, it was found that women who tested positive for anti-thyroid peroxidase and/or anti-thyroglobulin antibodies had a significantly higher likelihood of experiencing another miscarriage compared to those who tested negative for these antibodies. Odds ratio was about 2.0 and $p < 0.001$. From this perspective, thyroid autoantibodies seem to have a significant role in the touches of recurrent miscarriage [21]. New immunology studies support this: thyroid antibodies

are associated with early pregnancy loss in women without hyperthyroidism. This indicates that immune tolerance and placentation might be impaired by autoimmunity beyond the direct impact of thyroid hormones [22, 23]. Thyroid autoantibodies may also interfere with adaptive immunological mechanisms critical for normal pregnancy. This can occur as a result of aberrant cytokine signaling, poor maternal-fetal immunotolerance, or subclinical endocrine dysfunction [24, 25]. In the present study, ATG was significantly elevated in patients compared with controls, aligning with evidence that thyroid autoimmunity is enriched in women with RPL. Positive ATG results were most commonly observed in women who experienced miscarriages during the second trimester of their pregnancies. This suggests that thyroid autoimmunity may have a more significant role in the formation of the placenta and the continuation of the pregnancy than it does in the process of implantation alone. Categorical positivity was only detected in patients, despite the fact that ATPO did not reach statistical significance when measured by concentration. This heterogeneity is consistent with broader findings in the literature, which suggest that anti-TPO testing may be affected by assay variability and population differences, and that isolated anti-TPO positivity does not necessarily predict clinical outcomes, despite the fact that it is associated with early loss in some cohorts [21, 26, 27].

Current guidelines typically do not recommend widespread use of immunomodulatory therapy for recurrent pregnancy loss unless there are clear autoimmune conditions, despite the fact that testing for autoantibodies appears promising for assessing risk. This highlights the necessity of further research to determine a etiology and effect of treatment as well as personalized diagnostics. In addition to thyroid-specific indications that may be present, systemic autoimmunity seems also play a role in RPL. Patients had

significantly higher levels of anti-CENP-B antibodies, in concordance with evidence from reproductive immunology studies suggesting anticentromere antibodies could be detrimental to egg development and early embryogenesis. However, the precise mechanisms underlying these effects have not yet been fully elucidated. Also, anticentromere antibodies, predominantly directed against CENP-B, have been associated with impaired oocyte maturation, diminished embryo cleavage, and decreased live birth rates in women undergoing IVF/ICSI [28]. Consistent with this, major RPL guidelines do not recommend centromere antibodies as a diagnostic tool for recurrent miscarriage. This is because there is not yet enough evidence to classify anti-CENP-B as a common cause in recurrent miscarriage evaluations, with the exception of certain clinical phenotypes or systemic autoimmune diseases [29].

These data provide credence to the idea that nuclear autoimmunity, when accompanied by other autoimmune signs, can have an effect on reproductive outcomes. Anti-DFS70 antibodies, on the other hand, seem to be more abundant in patients, despite the fact that they are sometimes classified as non-disease-specific antibodies. The results of previous research on anti-DFS70 have been inconclusive. This is due to the fact that various studies have reported that there is no direct association with recurrent pregnancy loss when using particular immunoassays. This may be due to methodological inconsistencies in detection [30]. Nevertheless, the fact that DFS70 was discovered alongside other autoantibodies in this particular group of individuals lends credence to the notion that a general immunological imbalance may be more significant for the risk of miscarriage than a single positive autoantibody that is present. There is a correlation between the growth in thyroid and nuclear autoantibodies and the presence of an immune-endocrine signature in RPL. Within this context, organ-specific autoimmunity and overall immune activity have the potential to disrupt the delicate equilibrium that is necessary for mother and child to be able to tolerate each other. There are larger concepts about the immune system that focus on cytokine imbalance, altered regulatory T-cell activity, and strange immunological control at the site of implantation. This seems like a good fit with those bigger ideas [31]. According to published literature in broader immunology from the last 5 years [32], anti-DFS70 antibodies are often detected out with autoimmune/inflammatory contexts and their clinical relevance at times remains unclear, resulting in suboptimal efficacy as a stand-alone pathogenic marker. In RPL, guideline frameworks highlight that several immunological biomarkers have no conclusive demonstration of causation and this must determine treatment outside the context of trials which is a critical aspect to consider when evaluating isolated DFS70 positivity.

Limitations. The limited sample size and cross-sectional nature of this study make it difficult to determine what caused what and how it can be used in other scenarios. Autoantibodies were only measured once, with no long-term follow-up. This suggests that potential confounding factors may not have been properly addressed. Furthermore, the underlying immune systems' functional mechanisms were not examined, limiting our understanding of how they function.

Conclusions

As a matter of fact, these findings indicate that multiple pregnancy losses may be accompanied with a complex network of immune abnormalities such as systemic or reproductive autoantibodies (anti-CENP-B, anti-DFS70, anti-hCG and endometrial antibodies) and organ-specific autoantibodies (ATPO, ATG). And yet, recent studies show that these antibodies don't always work when given alone. It seems that the type of antibody, its concentration and the presence or otherwise of other immunological parameters and the rest of the patient's diseases are determining factors in their therapeutic utility. Here are the findings: repeated miscarriage is better understood as an immune-endocrine disorder than an autoantibody positive one. Thus, a complete immunological profile could be more clinically relevant than that of a single marker assay. The search for molecular pathways and possible utility of combined autoantibody signatures in improving risk assessment and personalized treatment in women with history of recurrent pregnancy loss will require large prospective studies.

Acknowledgments. The authors sincerely thank the College of Medicine, University of Anbar, for providing the necessary support and infrastructure that facilitated the publication of this article.

References

1. Turesheva A, Aimagambetova G, Ukybassova T, et al. Recurrent pregnancy loss etiology, risk factors, diagnosis, and management: fresh look into a full box. *J Clin Med.* 2023 Jun 15;12(12):4074. doi: 10.3390/jcm12124074.
2. Yang T, Okada E, Todoroki M, et al. Vascular dysfunction in women with recurrent pregnancy loss: Possible association with anti-phospholipid antibodies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025 Apr;169(1):206-214. doi: 10.1002/ijgo.16051.
3. Li L, Baek KH. Exploring Potential Biomarkers in Recurrent Pregnancy Loss: A Literature Review of Omics Studies to Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2025 Mar 4;26(5):2263. doi: 10.3390/ijms26052263.
4. Lai Y, Gu Y, Yu M, Deng J. Thyroglobulin Antibody (TgAb) Positive is an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Int J Gen Med.* 2023 Dec 19;16:5979-5988. doi: 10.2147/IJGM.S439919.
5. Washington K, Wyatt H. Exploring the link between autoimmune disorders and pain with sexual activity in ova-having individuals. *J Fem Fam Ther.* 2020;32(1-2):135-151. doi: 10.1080/08952833.2020.1755169.
6. Kądziała M, Fijałkowska A, Kraska-Gacka M, Woźniacka A. The Art of Interpreting Antinuclear Antibodies (ANAs) in Everyday Practice. *J Clin Med.* 2025 Jul 28;14(15):5322. doi: 10.3390/jcm14155322.
7. Fijałkowska A, Schwartz RA, Woźniacka A. Dense fine speckled nuclear immunofluorescence: A mildly reassuring antinuclear antibody pattern meriting consideration. *Immun Inflamm Dis.* 2023 Sep;11(9):e1026. doi: 10.1002/iid3.1026.
8. Bizzaro N, Pesce G, Trevisan MT, et al. Anti-DFS70 antibodies detected by specific methods in patients with thrombosis or recurrent pregnancy loss: no evidence of an association. *Sci Rep.* 2020 May 8;10(1):7748. doi: 10.1038/s41598-020-64550-y.

9. Fan J, Liu Y, Zhong Y. Immunization with CENP-C causes aberrant chromosome segregation during oocyte meiosis in mice. *J Immunol Res.* 2021 Jan 30;2021:4610494. doi: 10.1155/2021/4610494.
10. Wang A, Wu F, Liu M, Zhang Z, Li S, Tan Q. Analysis of Treatment and Subsequent Pregnancy Outcomes in Patients with Antinuclear Antibody-Positive Recurrent Spontaneous Abortion. *Immun Inflamm Dis.* 2025 Jun;13(6):e70216. doi: 10.1002/iid3.70216.
11. Lee AYS, Brown DA, McDonald D, Lin MW. Longitudinal Tracking of Extractable Nuclear Antigen (ENA) Antibodies in a Quaternary Hospital Laboratory Cohort Reveals Dynamic Antibody Profiles. *J Appl Lab Med.* 2022 Jan 5;7(1):26-35. doi: 10.1093/jalm/jfab104.
12. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system — where we stand and why we need to know about it. *Eur J Endocrinol.* 2022 Mar 23;186(5):R65-R77. doi: 10.1530/EJE-21-1171.
13. Palmerola KL, Amrane S, De Los Angeles A, et al. Replication stress impairs chromosome segregation and preimplantation development in human embryos. *Cell.* 2022 Aug 4;185(16):2988-3007.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.028.
14. Abuhassan Q, Oriquat G, Menon SV, et al. The molecular puzzle of recurrent implantation failure: integrating genetic, epigenetic, and immune mechanisms for precision reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2026 May;43(5):1349-1367. doi: 10.1007/s10815-026-03832-2.
15. Negi B, Ponsankaran R, Shyamal S, Modi D. Circulating markers for endometrial receptivity: current status and future prospects. *Proc Indian Natl Sci Acad.* 2025;91:1160-1171. doi: 10.1007/s43538-025-00614-9.
16. Edoh NL, Chigboh VM, Zouo SJC, Olamijuwon J. Improving healthcare decision-making with predictive analytics: a conceptual approach to patient risk assessment and care optimization. *Int J Sch Res Med Dent.* 2024;3(2):1-10. doi: 10.56781/ijrmd.2024.3.2.0034.
17. Cavalcante MB, Cavalcante CTDMB, Sarno M, da Silva ACB, Barini R. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Mar;83(3):e13215. doi: 10.1111/aji.13215.
18. Heo D, Yang S. Spectrum of Autoimmune Disorder: From Systemic to Organ-Specific Manifestation. In: Son YO, Ghosh M, eds. *Cutting-Edge Strategies in Drug Delivery and Immunotherapy for Autoimmune Disorders.* Singapore: Springer; 2025. 127-162 pp. doi: 10.1007/978-981-95-0520-3_6.
19. Komisarz-Calik MA, Hubalewska-Dydejczyk A, Batko B, Trofimiuk-Müldner M. Thyroid cancer and autoimmune connective tissue disorders. *Endokrynol Pol.* 2024;75(5):455-460. doi: 10.5603/ep.101007.
20. Cao C, Bai S, Zhang J, Sun X, Meng A, Chen H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. *Med Rev (2021).* 2022 Dec 19;2(6):570-589. doi: 10.1515/mr-2022-0030.
21. Song H, Cui T, Shi S, Xiao H, Wei A. Effect of anti-thyroid antibodies on recurrent miscarriage: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2024 Jul;50(7):1095-1105. doi: 10.1111/jog.15944.
22. Wang R, Liu L, Zhang W, Zhang J, Wang K, Wang F. Association of thyroid autoimmunity and pregnancy outcomes in unexplained recurrent pregnancy loss women: a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Nov 25;16:1711369. doi: 10.3389/fendo.2025.1711369.
23. Al-Bayati EAAT. Study the role of inhibin B, TPO antibody, and thyroid hormones in patients with hyper- and hypothyroidism. *Wasit J Pure Sci.* 2025;4(1):143-155. doi: 10.31185/wjps.611.
24. Huisman P, Krogh J, Nielsen CH, Nielsen HS, Feldt-Rasmussen U, Bliddal S. Thyroglobulin Antibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2023 Nov;33(11):1287-1301. doi: 10.1089/thy.2023.0292.
25. Zaccarelli-Marino MA, Dsouki NA, de Carvalho RP, Maciel RMB. Evaluation of Anti-Thyroperoxidase (A-TPO) and Anti-Thyroglobulin (A-Tg) Antibodies in Women with Previous Hashimoto's Thyroiditis during and after Pregnancy. *J Clin Med.* 2024 Aug 2;13(15):4519. doi: 10.3390/jcm13154519.
26. Mamitha ZAAJ, Al-Fatlawi ACY, Al-Tamimi MNAH. The relationships between anti-thyroid peroxidase and inhibin B as predictive biomarkers for female infertility. *HAYATI J Biosci.* 2025;32(6):1415-1425. doi: 10.4308/hjb.32.6.1415-1425.
27. Niafar M, Samaie V, Soltani-Zangbar MS, et al. The association of Treg and Th17 cells development factors and anti-TPO autoantibodies in patients with recurrent pregnancy loss. *BMC Res Notes.* 2023 Oct 31;16(1):302. doi: 10.1186/s13104-023-06579-6.
28. Ying Y, Zhong YP, Zhou CQ, et al. Preliminary investigation of the impact of anticentromere antibody on oocyte maturation and embryo cleavage. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1585-1589. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1998.
29. Teramoto S, Ueno T, Aono F, et al. Anticentromere antibodies are the most potent antinuclear antibodies in reducing live birth outcomes after ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2024 Jul;49(1):103864. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.103864.
30. Wahab AA, Jauhary EJ, Ding CH. The recognition of anti-nuclear antibody's dense fine speckled pattern and the detection of anti-DFS70 antibodies in the laboratory practice: Its prevalence and clinical significance. *Malays J Pathol.* 2023 Aug;45(2):157-173.
31. Vomstein K, Feil K, Strobel L, et al. Immunological risk factors in recurrent pregnancy loss: guidelines versus current state of the art. *J Clin Med.* 2021 Feb 20;10(4):869. doi: 10.3390/jcm10040869.
32. Dinse GE, Zheng B, Co CA, et al. Anti-dense fine speckled 70 (DFS70) autoantibodies: correlates and increasing prevalence in the United States. *Front Immunol.* 2023 Jun 23;14:1186439. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186439.

Received 15.01.2026

Revised 19.05.2026

Accepted 25.05.2026

Information about authors

Ghufran Maytham Ali, Department of Microbiology, College of Medicine, University of Anbar, Anbar, Iraq; e-mail: ghu23m0010@uoanbar.edu.iq
 Muntaha M.H. Al-Alouci, Department of Microbiology, College of Medicine, University of Anbar, Anbar, Iraq; e-mail: mun.alouci@uoanbar.edu.iq
 Reshed Zeki Obeid, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Anbar, Anbar, Iraq; e-mail: eshedzeki@uoanbar.edu.iq

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 did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contribution. Ghufran Maytham Ali — design and concept of the study, data collection, laboratory work, analysis of data and writing the manuscript; Muntaha M.H. Al-Alouci — study of immunological and laboratory steps, critically reviewing the manuscript; Reshed Zeki Obeid — patient recruitment, clinical examinations and interpretation of obstetric data. All authors read and approved of the final manuscript.

Ghufran Maytham Ali, Muntaha M.H. Al-Alouci, Reshed Zeki Obeid
College of Medicine, University of Anbar, Anbar, Iraq

Характеристика тиреоїдних та ядерних автоантитіл при звичному невиношуванні вагітності

Резюме. *Актуальність.* Звичне невиношування вагітності (ЗНВВ) — це складне репродуктивне захворювання, що включає імунологічні й автоімунні механізми. Вважається, що автоантитіла, як органоспецифічні, так і системні, пов'язані з невиношуванням вагітності, при цьому їх клінічна значущість не з'ясована. Автори провели оцінку частоти й клінічної значущості специфічних тиреоїдних, ядерних і репродуктивних автоантитіл, а саме антитіл до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, центромерного білка В (анти-CENP-B), DFS70, у жінок зі ЗНВВ, а також дослідили їх зв'язок із ризиком викидня порівняно з вагітними жінками контрольної групи. *Мета:* оцінити поширеність та значущість антитіл до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, анти-DFS70 та анти-CENP-B у жінок зі звичним невиношуванням вагітності. *Матеріали та методи.* Проведено проспективне когортне дослідження жінок зі ЗНВВ порівняно зі здоровими вагітними контрольної групи. Антитіла до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, а також анти-CENP-B і анти-DFS70 були визначені за допомогою методів ІФА й лінійного імуоферментного аналізу. Прове-

дено статистичний аналіз рівнів антитіл і частоти позитивних результатів між групами. *Результати.* У жінок зі ЗНВВ уміст антитіл до тиреоглобуліну, анти-CENP-B та анти-DFS70 був вірогідно вищий, ніж у контрольній групі. Показники антитіл до тиреоїдної пероксидази статистично не відрізнялися, але невелика підгрупа учасниць була серопозитивною. Аналіз залежно від триместру вагітності продемонстрував, що позитивні антитіла до тиреоглобуліну частіше асоціювалися з викиднем у другому триместрі. *Висновки.* Звичні втрати вагітності можуть бути пов'язані як зі змінами з боку щитоподібної залози, так і з системними автоімунними порушеннями, а не лише з ізольованою наявністю антитіл. Ці результати підтверджують гіпотезу про інтегровану участь імунної та ендокринної систем у розвитку ЗНВВ та підкреслюють необхідність додаткових проспективних досліджень для пояснення клінічних наслідків.

Ключові слова: щитоподібна залоза; вагітність; антитіла до тиреопероксидази; антитіла до тиреоглобуліну; антитіла до центромерного білка В; антитіла до DFS70

UDC 616.12:616.61:616.379:159.944.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.4.2026.1729>

D.A. Volynskiy, N.B. Tymochko, V.Yu. Vyshyvaniuk, V.T. Rudnyk,
A.S. Herashchenko, M.V. Bielinskyi, Ya.L. Vandzhura
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Cardiorenal and autonomic impairment in war-stressed military relatives: role of diabetic nephropathy

Abstract. Background. Prolonged war-related psychoemotional stress has emerged as an important non-traditional cardiovascular risk factor. Relatives of military personnel represent a particularly vulnerable population, as sustained stress may modify the course of hypertension and coronary heart disease. In the presence of diabetic nephropathy, this influence may be amplified through cardiorenal and autonomic mechanisms. **Materials and methods.** The study tested these associations in a single-center observational cross-sectional design including 66 patients aged 40 years and older with hypertension and coronary heart disease. Participants were stratified into two groups: patients with diabetic nephropathy without military family status; those with diabetic nephropathy who were relatives of military personnel. The study assessed perceived chronic stress, anxiety and depressive symptoms, heart rate variability indices, renal functional markers. **Results.** Patients with diabetic nephropathy who were relatives of military personnel demonstrated the highest levels of perceived stress, anxiety, and depressive symptoms. Consequently, this group exhibited higher prevalence of adverse circadian profiles. Heart rate variability analysis revealed a marked reduction in overall variability and parasympathetic activity, accompanied by sympathetic predominance. Renal involvement was more severe, with lower estimated glomerular filtration rates and higher levels of albuminuria; moreover, stress severity showed a positive association with urinary albumin excretion. **Conclusions.** The combination of diabetic nephropathy and chronic war-related psychoemotional stress is associated with the most unfavorable cardiorenal and autonomic profile in patients with hypertension and coronary heart disease. These findings highlight a synergistic adverse effect of metabolic renal impairment and sustained stress, supporting the benefits of integrating psychoemotional assessment into comprehensive cardiovascular risk stratification and personalized patient management under conditions of prolonged stress.

Keywords: chronic psychoemotional stress; relatives of military personnel; diabetic nephropathy; heart rate variability; ischemic load

Introduction

The full-scale war in Ukraine has caused an unprecedented level of prolonged psychoemotional stress among the civilian population, even in relatively safe areas. A particularly vulnerable group are relatives of military personnel — spouses, parents and other close people who do not take direct part in hostilities, but are constantly in a state of chronic expectation of a threat to the lives of their relatives, uncertainty, anxiety — and emotional exhaustion [1]. This type of prolonged stress has specific

features that differ from acute trauma, and is characterized by persistent activation of neuroendocrine and autonomic mechanisms [2, 3].

Accumulated data over the past decades convincingly indicate that chronic psychological stress, anxiety and depression are independent factors of cardiovascular risk [4]. They are associated with an increased incidence of arterial hypertension, coronary heart disease, arrhythmias and an unfavorable prognosis in patients with pre-existing cardiovascular diseases. The biological basis of this connection is

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

Для кореспонденції: Волинський Денис Андрійович, доктор філософії з медицини, доцент, кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: dvolynskiy@ifmmu.edu.ua, denys_volynskiy@ukr.net; тел.: +380 (66) 825-49-15

For correspondence: Denys A. Volynskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halyska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: dvolynskiy@ifmmu.edu.ua, denys_volynskiy@ukr.net; phone: +380 (66) 825-49-15

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

considered to be chronic activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the sympathetic nervous system, systemic inflammation, endothelial dysfunction and impaired autonomic regulation of cardiac activity [5, 6].

In patients with type 2 diabetes, the presence of diabetic nephropathy (DN) significantly enhances the negative impact of psychoemotional stress on the cardiovascular system [16]. Renal dysfunction is accompanied by activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), sodium and fluid retention, increased arterial stiffness, and changes in the circadian profile of blood pressure [7]. Under conditions of chronic stress, these mechanisms can mutually potentiate, forming a pathological stress-heart-kidney axis, which leads to poorer blood pressure control, decreased heart rate variability, and increased ischemic load [8, 9].

Despite the growing number of publications devoted to the mental health of the Ukrainian population during wartime, clinical studies that would simultaneously assess the level of chronic stress, autonomic regulation of cardiac activity, diurnal blood pressure profile, functional state of the kidneys and manifestations of myocardial ischemia remain limited [10, 11]. The group of relatives of military personnel with chronic cardiometabolic diseases who are not directly exposed to combat trauma but are in a state of prolonged psychoemotional stress is particularly poorly studied [12, 13].

In this context, it is of scientific and clinical interest to compare patients with arterial hypertension and coronary heart disease depending on the presence of diabetic nephropathy and a specific war-related stressor — being in a family relationship with military personnel. This approach allows not only to assess the contribution of nephropathy to the formation of cardiovascular risk, but also to highlight the role of chronic war-related stress as a potential modifier of the course of cardiovascular diseases [14–16].

The aim of the study is to investigate the clinical associations of chronic psychoemotional stress caused by wartime conditions with autonomic regulation of cardiac activity and renal functional status in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease, comparing individuals with diabetic nephropathy depending on the status of the military relative.

Materials and methods

The study was conducted in the format of a single-center observational comparative study with a cross-sectional design. The survey was conducted among patients with established diagnoses of arterial hypertension and ischemic heart disease who were under outpatient or inpatient supervision in the cardiology department of the Tysmenytsia City Hospital.

All participants provided written informed consent to participate in the study. The study protocol was in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

Patients were divided into two groups depending on the status of the military relative:

1. Group 1, $n = 32$ (DN+, not a relative of m/p) — patients with arterial hypertension and ischemic heart disease who had diabetic nephropathy (DN), but were not relatives of military personnel (m/p) and did not have a direct military-related stress factor.

2. Group 2, $n = 34$ (DN+, relative of m/p) — patients with arterial hypertension and ischemic heart disease who had diabetic nephropathy and were related to military personnel who served in the Armed Forces of Ukraine during martial law.

Military relative status was defined as having a close family relationship (spouse, parents, adult children, or siblings) with a person who was in active military service for at least 6 months at the time of inclusion in the study.

The inclusion criteria were as follows:

- age ≥ 40 years;
- a diagnosis of arterial hypertension has been established (according to ESC/ESH recommendations);
- a diagnosis of coronary heart disease (stable angina pectoris or documented myocardial ischemia);
- the presence of type 2 diabetes mellitus with signs of diabetic nephropathy;
- ability to fill out psychoemotional state questionnaires;
- written informed consent.

Patients with any of the following diagnoses or conditions were excluded from the study:

- acute coronary syndromes or stroke within the last 6 months;
- heart failure of NYHA functional class IV;
- chronic kidney disease (CKD) of non-diabetic origin (glomerulonephritis, polycystic kidney disease, obstructive uropathy);
- clinically significant mental disorders requiring specialized psychiatric treatment;
- participation in hostilities or direct presence in a zone of active hostilities;
- oncological diseases in the stage of active treatment;
- acute infectious diseases at the time of examination.

The psychoemotional state of patients was assessed using validated self-assessment questionnaires, which are widely used in clinical practice and epidemiological studies and do not require a specialized psychiatric examination. The Perceived Stress Scale and Stress Scale (PSS-10) were used to quantify the level of chronic psychoemotional stress.

Anxiety symptoms and depressive manifestations were determined using the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), respectively. The questionnaires were used for the purpose of scientifically stratifying patients by level of psychoemotional burden and severity of symptoms, and not for establishing clinical psychiatric diagnoses.

The assessment was performed in an outpatient setting during a scheduled visit, by the patient himself after providing brief standard instructions. The results were interpreted according to generally accepted threshold values of the scales. Patients were stratified by the level of chronic stress, anxiety and depressive symptoms for further comparative analysis of clinical, hemodynamic and cardiorenal parameters.

Autonomic regulation of cardiac activity was assessed using heart rate variability (HRV) analysis based on 24-hour or short-term ECG recordings. The analysis included time and frequency HRV parameters in accordance with international recommendations.

The functional state of the kidneys was determined by albuminuria level and estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using the CKD-EPI formula. Diabetic nephropathy was diagnosed according to current clinical guidelines [17, 18].

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica 12 software (StatSoft Inc., USA). Before analysis, the nature of the distribution of quantitative variables was assessed using normality criteria (Shapiro-Wilk). Given the predominantly non-normal distribution of most indicators, the results are presented as median and interquartile range (Me (Q1-Q3)) or mean and standard deviation ($M \pm SD$) depending on the type of distribution.

To compare continuous variables between two independent groups Student's t-test or Mann-Whitney U-test (depending on the nature of the data distribution) were used, and when analyzing categorical variables, the Pearson χ^2 test or Fisher's exact test (if necessary) was used with Bonferroni correction. Pairwise intergroup comparisons were performed taking into account the multigroup study design. Continuous variables were analyzed using multivariable linear regression. To test whether the association between psychoemotional stress and renal/autonomic status differs depending on military-relative status, interaction models were fitted as $Y = \beta_0 + \beta_1(Relative) + \beta_2(Stress) + \beta_3(Relative \times Stress)$. A composite psychoemotional burden index was constructed as the mean of z-scores of PSS-10, GAD-7, and PHQ-9 and re-standardized to $SD = 1$. Urine albumin/creatinine ratio (ACR) and LF/HF (low-/high-frequency component of the heart rate variability spectrum) were log-transformed (natural log) due to right-skewness. Robust (HC3) standard errors were used. Effect modification was inferred from the interaction term.

Differences were considered statistically significant at a p value of < 0.05 .

Results

Comparative analysis of the basic clinical and demographic characteristics of patients in the two groups did not reveal statistically significant intergroup differences in age,

gender, body mass index (BMI), duration of arterial hypertension, smoking history, and frequency of taking statins and RAAS inhibitors (Table 1).

Analysis of studied variables demonstrated statistically significant intergroup differences (Table 2).

In the comparative analysis of psychoemotional status, renal function, and autonomic regulation, patients who were relatives of military personnel (group 2, DN+) demonstrated consistently less favorable profiles than DN+ patients without a direct military-related stress factor (group 1).

With regard to psychoemotional burden, markedly higher questionnaire scores were recorded in group 2: the PSS-10 level reached 18.00 [17.00; 20.00] versus 10.50 [10.00; 13.00] in group 1 ($p < 0.001$). Similarly, anxiety symptoms assessed by GAD-7 were more pronounced among relatives of military personnel (9.00 [8.00; 11.00] vs 5.00 [4.00; 6.00], $p < 0.001$), while depressive symptom severity by PHQ-9 was also higher (10.00 [9.00; 11.75] vs 6.00 [5.00; 7.00], $p < 0.001$). These findings indicate a substantially increased psychoemotional load in the subgroup exposed to wartime-related family stress.

Renal status likewise differed significantly. Estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI) was lower in group 2 (49.1 ± 10.2 ml/min/1.73 m²) compared with group 1 (58.4 ± 9.6 ml/min/1.73 m²), confirming worse filtration function in relatives of military personnel ($p < 0.001$). Along with this, higher values of serum creatinine and markers of renal damage were observed in group 2, including greater albuminuria and higher ACR (all $p < 0.001$), which together suggest a more severe nephropathic phenotype in the military-relative subgroup. At the same time, the proportion of patients meeting criteria for CKD \geq stage 3a was comparable between groups (43.8 vs 44.1 %; $p = 1.000$), implying that the observed differences are expressed mainly as shifts in continuous renal markers rather than as a difference in the categorical prevalence of advanced CKD stages.

Autonomic regulation assessed by HRV parameters demonstrated a pattern consistent with greater sympathetic predominance in group 2. Lower overall variability was reflected by reduced SDNN (80.50 [69.03; 91.88] vs 112.25 [92.78; 131.97], $p < 0.001$) and reduced parasympathetic-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the examined patients

Indicator	Group 1	Group 2	p
Age, years	61.8 \pm 7.4	62.5 \pm 6.9	0.521
Gender, m/f	18/14	19/15	0.99
BMI, kg/m ²	29.4 \pm 3.2	29.8 \pm 3.5	0.072
Duration of hypertension, years	11.2 \pm 4.6	11.8 \pm 4.2	0.174
Duration of type 2 diabetes, years	8.6 \pm 3.1	8.9 \pm 3.4	0.913
Smoking, %	28.1	29.4	0.125
Statin intake, %	46.9	50.0	0.450
Taking RAAS inhibitors, %	68.8	70.6	0.471

Notes: data are presented as mean \pm standard deviation for continuous variables and percentages or absolute values for categorical variables; comparisons between groups were performed using Student's t-test or Mann-Whitney U-test (depending on the nature of the data distribution), and Pearson's χ^2 -test or Fisher's exact test for qualitative variables; p values < 0.05 were considered statistically significant.

Table 2. Analysis of psychoemotional state, renal function, heart rate variability of studied patients

Variable	Group 1	Group 2	p
PSS-10, scores	10.50 [10.00; 13.00]	18.00 [17.00; 20.00]	< 0.001
GAD-7, scores	5.00 [4.00; 6.00]	9.00 [8.00; 11.00]	< 0.001
PHQ-9, scores	6.00 [5.00; 7.00]	10.00 [9.00; 11.75]	< 0.001
eGFR (CKD-EPI), ml/min/1.73 m ²	58.4 ± 9.6	49.1 ± 10.2	< 0.001
Serum creatinine, μmol/l	60.65 [53.40; 64.25]	47.65 [39.55; 57.08]	< 0.001
Albuminuria, mg/day	110.10 [102.78; 129.50]	132.40 [119.60; 147.68]	< 0.001
ACR, mg/g	171.90 [127.20; 239.75]	327.70 [246.00; 418.75]	< 0.001
CKD ≥ stage 3a	14/32 (43.8 %)	15/34 (44.1 %)	1.000
SDNN, ms	112.25 [92.78; 131.97]	80.50 [69.03; 91.88]	< 0.001
RMSSD, ms	27.25 [18.73; 30.43]	16.50 [12.15; 21.45]	< 0.001
LF, ms ²	666.80 [503.40; 858.58]	863.95 [725.52; 1152.28]	< 0.001
HF, ms ²	300.10 [219.12; 391.48]	155.85 [105.75; 303.68]	< 0.001
LF/HF ratio	1.98 [1.53; 2.50]	3.66 [3.04; 4.23]	< 0.001

Notes: most data are presented as median [lower; upper quartiles]; Mann-Whitney U-test was used for intergroup comparison; p values < 0.05 were considered statistically significant; SDNN — the standard deviation of all NN intervals; RMSSD — the square root of the mean square of the differences of consecutive NN intervals.

associated RMSSD (16.50 [12.15; 21.45] vs 27.25 [18.73; 30.43], $p < 0.001$). In parallel, LF power was higher in group 2 (863.95 [725.52; 1152.28] vs 666.80 [503.40; 858.58], $p < 0.001$), whereas HF power was lower (155.85 [105.75; 303.68] vs 300.10 [219.12; 391.48], $p < 0.001$). The LF/HF ratio was consequently increased in group 2 (3.66 [3.04; 4.23] vs 1.98 [1.53; 2.50], $p < 0.001$), supporting a shift toward sympathovagal imbalance under conditions of wartime-related psychoemotional stress.

Overall, Table 2 demonstrates that DN+ patients who are relatives of military personnel have a significantly higher psychoemotional burden, worse renal functional indicators (lower eGFR with higher markers of renal damage), and HRV changes compatible with autonomic dysregulation characterized by sympathetic dominance, compared with DN+ patients without a direct military-relative stress factor.

The results of multivariate regression analysis is presented in Table 3.

In the interaction model with eGFR as the dependent variable, military-relative status significantly modified the association between psychoemotional burden and eGFR (Relative×Burden: $\beta = -12.20$, 95% CI [-21.50; -2.91], $p = 0.010$). At the mean level of psychoemotional burden (0 SD), being a relative of military personnel was associated with a lower eGFR by 18.21 ml/min/1.73 m² compared with non-relatives ($p < 0.001$). The conditional group contrast depended on stress severity: at high burden (+1 SD), relatives demonstrated a markedly lower eGFR compared with non-relatives (-30.42 ml/min/1.73 m², 95% CI [-44.35; -16.48], $p < 0.001$), whereas at low burden (-1 SD) the group difference was smaller (-6.01 ml/min/1.73 m²) and not statistically significant ($p = 0.312$). In terms of within-group slopes, psychoemotional burden was directly associated with eGFR among non-relatives ($\beta = +10.19$ per +1 SD, $p = 0.004$), while the corresponding slope among

relatives was close to null ($\beta \approx -2.02$ per +1 SD, $p = 0.524$), supporting effect modification by military-relative status.

For renal injury expressed by albuminuria, military-relative status showed a strong main association with ACR in the log-linear model ($\beta = 1.09$ on ln-scale, $p < 0.001$), corresponding to an approximately 3-fold higher ACR in relatives versus non-relatives at the mean psychoemotional burden level (2.97×, 95% CI [1.91×; 4.61×]). However, stress-related effect modification was not statistically confirmed for ACR (Relative×Burden $p = 0.182$), indicating that the substantial between-group difference in albuminuria is present across the observed psychoemotional burden range rather than being clearly amplified by higher stress in this dataset.

Regarding autonomic regulation, neither SDNN nor ln(LF/HF) demonstrated statistically significant interaction effects (Relative×Burden $p = 0.353$ and $p = 0.657$, respectively; Table 1). The main effect for ln(LF/HF) suggested a tendency toward higher LF/HF among relatives ($\beta = 0.34$; $\approx 1.40\times$, $p = 0.064$), but the burden-dependent modification of this relationship was not supported.

Discussion

The results emphasize the need for a comprehensive assessment of the psychoemotional state in patients with diabetes and hypertension, especially in the presence of diabetic nephropathy. The identified relationship between chronic stress, autonomic dysfunction, and ischemic load may be important for personalizing cardiorenal risk and optimizing therapeutic approaches.

This study demonstrates that the combination of diabetic nephropathy with chronic military-related psychoemotional stress is associated with the most unfavorable cardiorenal profile in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease [19]. The main result is the identification of a clear gradient of disorders, in which the group of patients

Table 3. Primary interaction models (β , 95% CI, p)

Predictor	β	95% CI	p
Outcome: eGFR			
Relative status (1 vs 0)	-18.21	-27.08; -9.35	< 0.001
Psychoemotional burden (+1 SD)	10.19	3.26; 17.12	0.004
Interaction: Relative×Burden	-12.20	-21.50; -2.91	0.010
Outcome: ln(ACR)			
Relative status (1 vs 0)	1.09	0.65; 1.53	< 0.001
Psychoemotional burden (+1 SD)	-0.31	-0.66; 0.04	0.084
Interaction: Relative×Burden	0.28	-0.13; 0.70	0.182
Outcome: SDNN (ms)			
Relative status (1 vs 0)	-19.37	-46.66; 7.92	0.164
Psychoemotional burden (+1 SD)	-12.30	-38.94; 14.33	0.365
Interaction: Relative×Burden	13.46	-14.93; 41.85	0.353
Outcome: ln(LF/HF)			
Relative status (1 vs 0)	0.34	-0.02; 0.69	0.064
Psychoemotional burden (+1 SD)	0.19	-0.17; 0.55	0.304
Interaction: Relative×Burden	-0.09	-0.48; 0.30	0.657

with diabetic nephropathy and family status of a military serviceman demonstrated more pronounced deviations in psychoemotional state, autonomic regulation, renal function and ischemic load compared to other study groups [20, 21].

The obtained data indicate the significant role of chronic psychoemotional stress as a potential modifier of the course of cardiovascular and renal pathology [20]. Higher levels of perceived stress, anxiety and depression in patients of group 2 were accompanied by signs of autonomic imbalance with a predominance of sympathetic activity, which is consistent with the results of previous studies indicating a close relationship between chronic stress, impaired autonomic regulation and the progression of cardiovascular diseases [22, 23].

Decrease in heart rate variability in patients with a combination of diabetic nephropathy and chronic stress can be considered as one of the key pathophysiological mechanisms of increased ischemic load [24, 25]. It is known that a decrease in heart rate variability and an increase in sympathetic activity are associated with a worse prognosis in patients with ischemic heart disease, which is confirmed by the results of this study [26].

Of particular interest are changes in renal function. Patients in group 2 had significantly lower glomerular filtration rates, higher albuminuria levels, and albumin/creatinine ratios, as well as a higher proportion of individuals with CKD ≥ 3 stage. This may indicate a potential synergistic effect of diabetic nephropathy and chronic psychoemotional stress on the progression of renal dysfunction, probably through the activation of neurohumoral mechanisms, endothelial dysfunction and increased inflammatory processes [27, 28].

From a clinical perspective, the results obtained indicate the feasibility of a comprehensive approach to assessing cardiorenal risk in patients with diabetes, hypertension, and coronary heart disease, especially in the presence of chronic psychoemotional stress. Inclusion of assessment of psy-

choemotional state and autonomic regulation may contribute to earlier identification of high-risk patients and optimization of treatment tactics.

The limitations of the study are its single-center design, cross-sectional nature, and lack of dynamic observation, which prevents causal conclusions. In addition, psychoemotional state was assessed using questionnaires, which may be accompanied by subjective errors. The specific composition of the cohort (relatives of military personnel exposed to chronic war-related stress) may limit the external validity of the findings and restrict their generalizability to the broader population.

Conclusions

1. The combination of diabetic nephropathy with the family status of a military serviceman is associated with the most pronounced disorders of psychoemotional state, autonomic regulation, renal function, and ischemic load.

2. Chronic psychoemotional stress is accompanied by the development of autonomic imbalance with a predominance of sympathetic activity, which may play a key role in the progression of cardiovascular disorders.

3. In patients with diabetic nephropathy under chronic stress, worse indicators of renal function were found, including a decrease in glomerular filtration rate and an increase in albuminuria levels.

4. The identified intergroup differences indicate a synergistic negative impact of psychoemotional stress and diabetic nephropathy on the formation of an unfavorable cardiorenal profile.

The results obtained emphasize the feasibility of a comprehensive assessment of psychoemotional state along with cardiorenal indicators to improve risk stratification and personalize patient management in modern conditions of chronic stress.

References

1. Kuzikova SB, Zlyvkov VL, Lukomska SO. Traumatic experience of residents of the de-occupied territories of Ukraine. Insight: The Psychological Dimensions of Society. 2023;9:228-243. doi: 10.32999/KSU2663-970X/2023-9-13.
2. Oleshko O, Berladir K, Oleshko T, Hlushchenko V, Korol O, Bilokonskyi V, et al. Neurobiological aspects of pathogenetic mechanisms in the development of post-traumatic stress disorder (literature review). Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025;13(1):39-54. doi: 10.21272/eumj.2025;13(1):39-54.
3. Anjum G, Aziz M, Hamid HK. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? Front Psychol. 2023 Feb 17;14:1129299. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1129299.
4. Wu C, Smit E, Davis CS, Han W, Siscovick DS, Psaty BM, Heckbert SR. Caregiver strain and 10-year risk of coronary heart disease: the Cardiovascular Health Study. JACC Heart Fail. 2022 May;10(5):350-8. doi: 10.1016/j.jchf.2021.12.004.
5. Carey IM, Shah SM, DeWilde S, Harris T, Victor CR, Cook DG. Increased risk of acute cardiovascular events after partner bereavement: a matched cohort study. JAMA Intern Med. 2014 Apr;174(4):598-605. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.14558.
6. Feng LS, Wang YM, Liu H, Ning B, Yu HB, et al. Hyperactivity in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: An Invisible Killer for Anxiety and/or Depression in Coronary Arteriosclerotic Heart Disease. J Integr Neurosci. 2024;23(12):222. doi: 10.31083/j.jin2312222.
7. Yang L, Li J, Wei W, Pu Y, Zhang L, Cui T, et al. Blood Pressure Variability and the Progression of Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2023 Apr;38(5):1272-1281. doi: 10.1007/s11606-022-08001-6.
8. Alshahrani S. Renin-angiotensin-aldosterone path modulators in chronic kidney disease: A comparative review. Front Pharmacol. 2023 Feb 13;14:1101068. doi: 10.3389/fphar.2023.1101068.
9. Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Montero R, et al.; Association of British Clinical Diabetologists and The Renal Association. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. BMC Nephrol. 2022 Jan 3;23(1):9. doi: 10.1186/s12882-021-02587-5.
10. Doskaliuk B. How the Russian invasion affects Ukrainian rheumatology health care. Nat Rev Rheumatol. 2022;18:491-492. doi: 10.1038/s41584-022-00809-0.
11. Volynskyi DA, Zvonar PP, Vandzhura YL, Denina RV, Tymochko NB. War-induced stress and pseudocardiac complaints: implications for cardiology services in Ukraine. Precarpathian Bulletin of the Shevchenko Scientific Society. Pulse. 2025;24(80):7-15. doi: 10.21802/2304-7437-2025-24(80)-7-15.
12. Mijalevich-Soker E, Taubman-Ben-Ari O. Bereavement during wartime: psychological distress among Israeli widows. J Loss Trauma. 2025;30(1-2):1-25. doi: 10.1080/15325024.2024.1812394.
13. Kurapov A, Kalaitzaki A, Keller V, Danyliuk I, Kowatsch T. The mental health impact of the ongoing Russian-Ukrainian war 6 months after the Russian invasion of Ukraine. Front Psychiatry. 2023 Jul 27;14:1134780. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1134780.
14. Pisaruk A, Asanov E, Naskalova S, Antoniuk-Shcheglova I, Bondarenko O, Dyba I, et al. Effects of war-related stress on the cardiovascular system, metabolism and the rate of aging in women. Aging and Longevity. 2024;5(1):21-28. doi: 10.47855/jal9020-2024-5-3.
15. Kindratiw EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. Fiziol Zh. 2021;67(4):76-85. doi: 10.15407/fz67.04.076.
16. Bielinskyi M, Seredyuk N, Fedorov S, Herashchenko A, Volynskyi D. Effectiveness of metabolic therapy in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes. Emergency Medicine. 2023;19(5):339-344. doi: 10.22141/2224-0586.19.5.2023.1609.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
18. Tobe SW, Bajaj HS, Tangri N, Jain R, Pham T, Beaudin V, McFarlane P; Diabetes Canada Clinical Practice Guideline Steering Committee. Chronic Kidney Disease in Diabetes: A Clinical Practice Guidelines. Can J Diabetes. 2025 Mar;49(2):73-86.e14. doi: 10.1016/j.cjcd.2025.01.004.
19. Cao B, Guo Z, Li DT, Zhao LY, Wang Z, Gao YB, Wang YX. The association between stress-induced hyperglycemia ratio and cardiovascular events as well as all-cause mortality in patients with chronic kidney disease and diabetic nephropathy. Cardiovasc Diabetol. 2025 Feb 6;24(1):55. doi: 10.1186/s12933-025-02610-1.
20. Qin C, Wu Y, Zou Y, Zhao Y, Kang D, Liu F. Associations between depressive and anxiety symptoms and incident kidney failure in patients with diabetic nephropathy. BMC Nephrol. 2025 Feb 4;26(1):54. doi: 10.1186/s12882-025-03983-x.
21. Cho I, Lim S, Kwon M, Chung SM, Moon JS, Yoon JS, Won KC. Cardiovascular autonomic neuropathy and the risk of diabetic kidney disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Sep 12;15:1462610. doi: 10.3389/fendo.2024.1462610.
22. Vaccarino V, Bremner JD. Stress and cardiovascular disease: an update. Nat Rev Cardiol. 2024 Sep;21(9):603-616. doi: 10.1038/s41569-024-01024-y.
23. Soomra H, Mukhtar A, Asif F, Khalid A, Noureen S, Qamar Z, Haider U. Autonomic Nervous System Dysregulation in Metabolic Syndrome: An Association With Hypertension and Cardiovascular Risk. Cureus. 2025 Dec 10;17(12):e98932. doi: 10.7759/cureus.98932.
24. Gong F, Li H, Huang T, et al. Association of diurnal blood pressure patterns with heart rate variability and retinopathy in patients with essential hypertension. Sci Rep. 2026;16:240. doi: 10.1038/s41598-025-29694-9.
25. Wang C, Ye Z, Li Y, Zhang J, Zhang Q, Ma X, et al. Prognostic Value of Reverse Dipper Blood Pressure Pattern in Chronic Kidney Disease Patients not Undergoing Dialysis: Prospective Cohort Study. Sci Rep. 2016 Oct 7;6:34932. doi: 10.1038/srep34932.
26. Jeong JH, Fonkoue IT, Quyyumi AA, DaCosta D, Park J. Nocturnal blood pressure is associated with sympathetic nerve activity in patients with chronic kidney disease. Physiol Rep. 2020 Oct;8(20):e14602. doi: 10.14814/phy2.14602.
27. Motrenikova M, Boyanov K, Bojinova N, Bivolarska A. Stress Pathways in Chronic Kidney Disease: Linking Cortisol, Oxidative Stress, and Inflammation. Antioxidants. 2025;14(10):1259. doi: 10.3390/antiox14101259.
28. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. Antioxidants. 2024;13(4):455. doi: 10.3390/antiox13040455.

Received 07.01.2026

Revised 20.04.2026

Accepted 01.05.2026 ■

Information about authors

Denys A. Volynskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: dvolynskiy@ifnmu.edu.ua, denys_volynskiy@ukr.net; phone: +380 (66) 825-49-15; <https://orcid.org/0000-0003-4849-8197>

Nataliia B. Tymochko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ntymochko@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5319-5468>

Vira Yu. Vyshyvaniuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Academician Ye.M. Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vyshyvanyuk@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7651-1251>

Viktoriiia T. Rudnyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vikysia6@ukr.net, vrudnyk@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (99) 275-40-46; <https://orcid.org/0000-0003-2582-8544>

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

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

Yaroslava L. Vandzhura, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: yavandzhura@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2525-371X>

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

Information about funding. This study was conducted as part of a planned research project of Ivano-Frankivsk National Medical University and did not receive any specific external funding. No financial support was provided by commercial, private, or non-governmental organizations.

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

Authors' contribution. D.A. Volynskiy — study concept and design, data analysis, manuscript writing; N.B. Tymochko — data collection and clinical assessment, contribution to statistical analysis; V.Yu. Vyshyvanyuk — instrumental investigations and interpretation of results; V.T. Rudnyk — cardiological data analysis and manuscript revision; A.S. Herashchenko — renal function assessment and database management; M.V. Bielinskiy — statistical analysis; Ya.L. Vandzhura — scientific supervision and final manuscript editing.

Волинський Д.А., Тимочко Н.Б., Вишиванюк В.Ю., Рудник В.Т., Геращенко А.С., Белінський М.В., Ванджуря Я.Л.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Кардіоренальні та вегетативні порушення в родичів військовослужбовців, які зазнали стресу під час війни: роль діабетичної нефропатії

Резюме. *Актуальність.* Хронічний психоемоційний стрес, обумовлений війною, є вагомим нетрадиційним чинником серцево-судинного ризику. Особливо вразливою групою є родичі військовослужбовців, у яких тривалий стрес може модифікувати перебіг артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. За наявності діабетичної нефропатії цей вплив може мати синергічний негативний характер. **Мета:** оцінити клінічні асоціації хронічного психоемоційного стресу, обумовленого війною, з показниками автономної регуляції серцевої діяльності, функціонального стану нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця залежно від наявності діабетичної нефропатії та статусу родича військовослужбовця. **Матеріали та методи.** Проведено одноцентрове обсерваційне порівняльне поперечне дослідження 66 пацієнтів віком ≥ 40 років з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця. Сформовано дві групи: особи з діабетичною нефропатією без родинного статусу військовослужбовця; пацієнти з діабетичною нефропатією — родичі військовослужбовців. Оцінювали рівень хронічного стресу, тривоги та депресивних симптомів, варіабельність серцевого

ритму, показники функції нирок. **Результати.** Найвищі показники сприйнятого стресу, тривоги й депресивних симптомів виявлено в пацієнтів із діабетичною нефропатією — родичів військовослужбовців. Аналіз варіабельності серцевого ритму продемонстрував зниження загальної та парасимпатичної активності з переважанням симпатичного впливу. Функція нирок у цих пацієнтів характеризувалася нижчою швидкістю клубочкової фільтрації та вищим рівнем альбумінурії, причому виявлено позитивний зв'язок між рівнем стресу й альбумінурією. **Висновки.** Поєднання діабетичної нефропатії з хронічним психоемоційним стресом, обумовленим війною, асоціюється з найбільш несприятливим кардіоренальним та автономним профілем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця. Отримані результати підтверджують синергічний негативний вплив цих факторів і обґрунтовують доцільність комплексної оцінки психоемоційного стану для персоналізації стратифікації ризику й ведення пацієнтів.

Ключові слова: хронічний психоемоційний стрес; родичі військовослужбовців; діабетична нефропатія; варіабельність серцевого ритму; ішемічне навантаження

Anti-inflammatory drug for correction of disorders of carbohydrate and lipid metabolism in pancreatogenic diabetes with comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. Background. The rapid increase in the frequency of the combined course of chronic pancreatitis (CP), pancreatogenic diabetes mellitus (PDM) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is explained by the presence of fundamental mechanisms of mutual aggravation. CP and COPD are determinants of profound disorders of carbohydrate and lipid metabolism, since both the pancreas and lung tissue play a strategic role in systemic metabolic regulation. The purpose of this study was to conduct a comprehensive assessment of the parameters of glycemic status, mechanisms of carbohydrate metabolism regulation and serum lipid profile in patients with exacerbation of CP, occurring against the background of comorbid conditions (COPD and PDM) in the dynamics of treatment with the inclusion of the drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects in the standard therapy regimen. **Materials and methods.** The analysis on the effectiveness of treatment of patients with a diagnosis of CP complicated by PDM and with concomitant COPD was conducted. The control group (group 1, n = 48) received only basic therapy, which corresponded to the treatment protocols for CP, COPD and PDM. The main group (group 2, n = 45) in addition to the identical basic treatment took the drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects. **Results.** The study founded that when the hepato- and pancreaticoprotector was added to the treatment regimen on the 30th day of therapy, the postprandial glucose level in patients of group 2 decreased by 2.5 times (in group 1, by 1.3 times), the concentration of endogenous insulin increased by 1.6 times (in group 1, improbable), the glucagon level by 4.7 times (in group 1, by 1.2 times), and the HOMA-B index by 6.6 times (in group 1, by 1.5 times). Analysis of lipid profile indicators shows that on the 30th day of treatment in group 2 patients, the cholesterol content decreased by 21.7 % (in group 1, by 8.6 %), triacylglycerols by 37.1 % (in group 1, by 8.6 %), the low-density lipoprotein cholesterol by 36.7 % (in group 1, by 11.1 %), the high-density lipoprotein cholesterol level increased by 14.8 % (in group 1, it did not change), and atherogenic index decreased by 39.7 % (in group 1, by 12.3 %). The listed changes maintained positive dynamics 30 days after the end of treatment. **Conclusions.** Including the drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects in the comprehensive therapy of CP, PDM and COPD provides reliable stabilization of the glycemic profile, demonstrates a powerful lipid-correcting effect, allows achieving remission and stabilization of metabolic indicators, which are maintained for at least one month after the completion of the treatment course.

Keywords: chronic pancreatitis; chronic obstructive pulmonary disease; pancreatogenic diabetes mellitus; lipids; carbohydrate metabolism

Introduction

In modern gastroenterology and pulmonology, the combination of chronic pancreatitis (CP), pancreatogenic diabetes mellitus (PDM), and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is becoming an increasingly common clinical pattern [1–4]. The rapid increase in the frequency of such comorbi-

dity is explained by the presence of fundamental mechanisms of mutual burden [5–8]. Both pathologies (CP and COPD) act as determinants of profound disorders of carbohydrate and fat metabolism, since both the pancreas and lung tissue play a strategic role in systemic metabolic regulation [1, 9]. Inflammatory destruction of the pancreatic parenchyma ini-

tiates a cascade of morphological changes: edema, atrophy of acinar structures and islet apparatus (alpha and beta cells), which is accompanied by active fibrosis, calcification and formation of strictures of the ductal system [1, 4, 5, 10]. The final result of these processes is persistent exocrine and endocrine pancreatic insufficiency [8, 11]. Prolonged recurrent course leads to a massive loss of functioning β -cells, which leads to the development of PDM (type 3c diabetes) due to absolute insulin deficiency [10, 12–14]. Unlike classical diabetes, PDM is characterized by a simultaneous decrease in insulin and glucagon secretion, which creates a high risk of both hyperglycemia and unexpected hypoglycemic states [10, 15]. According to modern protocols [11], the verification of CP complicated by PDM is based on a combination of major and minor criteria. The mandatory (major) criteria include: objective confirmation of exocrine pancreatic dysfunction (fecal elastase-1 or direct tests); the presence of structural abnormalities of the parenchyma according to sonography, MRI or CT; the absence of specific immunological markers characteristic of type 1 diabetes. Additional (minor) markers include: inhibition of pancreatic polypeptide secretion, dysfunction of the incretin chain (in particular glucagon-like peptide-1); the absence of primary insulin resistance (HOMA-IR index within normal limits); laboratory signs of deficiency of fat-soluble nutrients (vitamins A, D, E, K) [1, 10–12].

It is also important to consider the ectopic role of the lungs in lipid metabolism: they eliminate exogenous fats, use them for surfactant synthesis and accumulate in macrophages as an energy reserve [1, 6]. In COPD, systemic hypoxia becomes a driver of decreased glucose tolerance, which exacerbates disorders initiated by pancreatic pathology [1, 5, 6].

Our previous findings and a number of other studies have confirmed the high clinical efficacy of antioxidant therapy for exacerbations of CP and COPD [11, 16–18], in particular, the efficacy of the medication tris[N-(2,3-dimethylphenyl)anthranilato]aluminum monohydrate as a component of complex therapy for COPD with comorbidity with COPD was studied [5, 19]. Due to its regenerative, membrane-stabilizing and antioxidant properties, the drug promotes the restoration of the acinar epithelium and the leveling of oxidative stress during exacerbations of CP on the background of COPD [5, 19]. However, the issue of correcting carbohydrate and lipid profiles using the medication with hepatoprotective and pancreatoprotective effects in patients with PDM remains insufficiently studied, which determined the vector of our scientific work.

The aim of the study was to conduct a comprehensive assessment of the parameters of glycemic status, mechanisms of carbohydrate metabolism regulation and serum lipid profile in patients with exacerbation of chronic pancreatitis, occurring against the background of comorbid conditions — chronic obstructive pulmonary disease and pancreatogenic diabetes mellitus in the dynamics of treatment with the inclusion of the drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects in the standard therapy regimen.

Materials and methods

Within the framework of a prospective open clinical trial, an analysis of 93 medical histories of patients hospitalized with a diagnosis of CP of mixed etiology (exacerbation stage, moderate severity), complicated by PDM and concomitant

COPD (category E) was conducted. For comparative analysis, patients were divided into two groups: control group (group 1, $n = 48$): received only basic therapy, which corresponded to the treatment protocols for CP, COPD and PDM. The basis included normocaloric nutrition with the elimination of extractive foods, proton pump inhibitors, myotropic antispasmodics (mebeverine), enzyme replacement support (Kreon), as well as inhalation therapy (β_2 -adrenomimetics and anticholinergics). Correction of carbohydrate metabolism was carried out using individual selection of insulin doses. The course lasted 1 month. The main group (group 2, $n = 45$): in addition to the identical basic treatment, patients took the tris[N-(2,3-dimethylphenyl)anthranilato]aluminum monohydrate (dosage 200 mg three times a day for 30 days). The average age of the involved individuals was 53.70 ± 4.23 years. The state of the biological norm was assessed using a comparison group, which included 30 practically healthy individuals (PHI).

The diagnosis of CP was made according to the unified clinical protocol approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 638 of September 10, 2014 “On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical treatment for chronic pancreatitis” on the basis of classic clinical, ultrasonographic, biochemical methods, taking into account the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1204 dated July 4, 2023 “On approval of the Unified clinical protocol of primary and specialized medical care “Chronic pancreatitis” [20, 21].

Diagnosis and treatment of COPD was carried out in accordance with the recommendations of clinical guidelines (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 dated 06.27.2013, taking into account the Evidence-Based Adapted Clinical Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020). Belonging to groups A, B, E of patients with COPD was assessed according to the COPD severity assessment scale according to ABE (GOLD 2023) [22, 23].

Upon hospitalization, the functional capacity of the pancreas was assessed by the level of pancreatic enzymes in the blood and the concentration of fecal elastase-1. Analysis of the proteinogram and the activity of proteolytic processes for proteins of different molecular weights was performed.

Carbohydrate metabolism parameters: blood glucose levels were determined fasting and postprandial (after 120 min) by the glucose oxidase method. Hormonal spectrum: insulin and glucagon concentrations were investigated by ELISA (DRG System, ELISA Kit). Blood glycosylated hemoglobin (HbA1c): determined by the method of V.A. Korolov. The presence of insulin resistance (IR) was assessed by body mass index (BMI) and HOMA-IR and HOMA B,% calculated using specialized software HOMA2 Calculator (University of Oxford).

Differential diagnosis and establishment of the type of diabetes mellitus (PDM and type 2 diabetes) were carried out in accordance with the orders of the Ministry of Health No. 1118 (dated 21.12.2012) and adapted guidelines for type 1 diabetes (2014) [24, 25].

The blood lipid spectrum was studied by the content of total lipids, total cholesterol (TC), triacylglycerols (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) and

high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) in the blood using diagnostic standard kits from the company Danush Ltd (Lviv). The atherogenic index (AI) was also calculated using the formula:

$$AI = \frac{TC - HDL\ cholesterol}{HDL\ cholesterol}$$

Statistical analysis of the results was performed in accordance with the type of study conducted and the types of numerical data obtained. The normality of the distribution was checked using the Lilliefors, Shapiro-Wilk tests and the method of direct visual assessment of histograms of the distribution of eigenvalues. Quantitative indicators that had a normal distribution are presented as the mean (M) ± standard deviation. For comparisons of data that had a normal distribution, parametric tests with the Student's t-test or Fisher F-test were used. In the case of non-normal distribution, non-parametric methods were used: median test, calculation of the Mann-Whitney U-rank test, for multiple comparisons — Wilcoxon T-test (in the case of dependent group studies). To conduct statistical and graphical analysis of the obtained results, the software packages Statistica for Windows version 10.0 (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) were used.

Results

Analysis of glycemia indicators showed that the rate of normalization of fasting blood glucose in patients of group 2 of the comparison on day 30 exceeded that of patients of group 1 ($p < 0.05$), and significantly differed from the initial indicators (by 2.3 times decrease, $p < 0.05$), and 1 month after treatment, the indicator was fixed at the same level and the decrease was by 2.3 times ($p < 0.05$), while in patients of

group 1, by the end of treatment, the fasting glucose level decreased by 1.2 times ($p < 0.05$), and a month after treatment it returned to the initial numbers ($p > 0.05$). At the same time, a significant difference was established between the postprandial glucose content in the blood: on the 30th day of treatment in groups 1 and 2 of observation — the decrease was by 1.3 and 2.5 times, respectively ($p < 0.05$), on the 30th day after treatment — by 1.2 and 2.7 times, respectively ($p < 0.05$) with the presence of a significant difference between the groups at both times after treatment (Table 1) ($p < 0.05$).

Positive shifts in the glycemic profile were due to the powerful stimulating effect of the medication with hepatoprotective and pancreatoprotective effects on the incretory activity of β -cells of the islets of Langerhans. The analysis showed a statistically significant increase in the concentration of endogenous insulin in patients of group 2 on the 30th day of therapy by 1.6 times ($p < 0.05$), while the achieved level remained stable during the next month of observation (Table 1). It is important that in the main group there was a complete normalization of insulinemia.

In parallel, an increase in glucagon level was observed in both cohorts, but the intensity of the changes was different. In the 1st group, the indicator increased by 1.2 and 1.5 times (after 30 days and 1 month, respectively), while in group 2, which received the hepatoprotector, the increase was much larger — by 4.7 and 6.4 times ($p < 0.05$). The presence of a significant intergroup difference confirms the restoration of the secretory potential of not only β -, but also α -cells under the influence of this medication.

The effectiveness of treatment with the adding of a drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects is also confirmed by the dynamics of the content of HbA1c in the blood. In group 2, this marker decreased by 1.3 times at the

Table 1. Indicators of glucose, insulin, glucagon content in the blood, insulin resistance indices in patients with chronic pancreatitis, diabetes mellitus and COPD in the dynamics of treatment (M ± m)

Indicators, units of measurement	PHI, n = 30	Groups	Observation period		
			Before treatment	After 30 days of therapy	30 days after treatment
Fasting glucose, mmol/l	4.55 ± 0.18	1	12.67 ± 0.42*	10.23 ± 0.35 ^{*/**}	11.60 ± 0.41*
		2	12.59 ± 0.45*	5.58 ± 0.29 ^{*/**/#}	5.55 ± 0.37 ^{**/#}
Postprandial glucose, mmol/l	6.86 ± 0.20	1	17.83 ± 1.28*	13.44 ± 1.27*	15.22 ± 0.25 ^{*/**}
		2	17.91 ± 1.33*	7.23 ± 0.48 ^{**/#}	6.75 ± 0.13 ^{**/#}
Insulin, μ U/L	9.97 ± 0.85	1	6.13 ± 0.31*	6.31 ± 0.47*	6.36 ± 0.61*
		2	6.21 ± 0.35*	9.93 ± 0.45 ^{**/#}	10.02 ± 0.52 ^{**/#}
Glucagon, pg/ml	67.59 ± 6.53	1	7.30 ± 0.35*	8.87 ± 0.52 ^{*/**}	10.71 ± 0.93 ^{*/**}
		2	7.24 ± 0.32*	34.28 ± 1.59 ^{*/**/#}	46.22 ± 2.25 ^{*/**/#}
HbA1c, %	4.70 ± 0.05	1	6.83 ± 0.07*	6.72 ± 0.05*	6.57 ± 0.06*
		2	6.89 ± 0.08*	5.43 ± 0.04 ^{*/**/#}	5.30 ± 0.05 ^{*/**/#}
HOMA-IR	1.26 ± 0.20	1	1.00 ± 0.01	0.96 ± 0.09	1.03 ± 0.08
		2	1.01 ± 0.01	1.32 ± 0.07 ^{**}	1.35 ± 0.06 ^{**/#}
HOMA S, %	79.50 ± 6.27	1	100.40 ± 11.42	103.90 ± 6.57	100.00 ± 7.12
		2	99.50 ± 11.47	75.70 ± 3.38 ^{**/#}	73.90 ± 3.57 ^{**/#}
HOMA B, %	136.70 ± 30.27	1	13.40 ± 0.22*	20.6 ± 1.3 ^{*/**}	16.3 ± 0.9 ^{*/**}
		2	13.80 ± 0.21*	91.0 ± 1.3 ^{*/**/#}	93.6 ± 0.9 ^{*/**/#}

Notes (here and in Table 2): differences are significant ($p < 0.05$) compared to the indicator: * — in healthy individuals; ** — in patients with CP, COPD and DM before treatment; # — after treatment in patients with CP, COPD and DM of group 1.

end of treatment and remained stable during the follow-up period ($p < 0.05$), although it did not reach the physiological norm. In the control group, no statistically significant changes in HbA1c were recorded ($p > 0.05$).

Of particular interest is the analysis of IR indices. In patients with a combination of CP, COPD and PDM, the IR phenomenon was not registered. Under the influence of treatment, the HOMA-IR index in group 1 remained without significant changes, while in group 2 its moderate increase was noted (by 1.3 times, $p < 0.05$) while maintaining the indicator within the normative values. The HOMA-B index, which reflects the functional reserve of beta cells, turned out to be more indicative [12]. In group 2, this indicator increased by 6.6 times by the end of therapy and remained by 6.8 times higher than the baseline after a month ($p < 0.05$), which significantly exceeded the results of the control group (increase of only by 1.5 and 1.2 times).

The mechanism of this action is explained by the synergistic effect of complex therapy. Reducing the systemic inflammatory response and stopping the swelling of the pancreas create conditions for parenchymal regeneration [5]. The addition of drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects, due to its antioxidant and membrane-stabilizing properties, enhances reparative processes in endocrinocytes, stabilizes cell membranes and optimizes hormone secretion processes [5, 19].

Analysis of lipid profile indicators in patients with comorbid CP, DM and COPD indicates the presence of a significant lipid distress syndrome. Thus, the content of total blood lipids before treatment exceeded the indicator in PHI by 1.5 times ($p < 0.05$), the content of TC in the blood — by 1.6 times ($p < 0.05$), TG — by 2.5 times ($p < 0.05$). At the same time, the content of LDL cholesterol in the blood exceeded the indicator in PHI by 1.8 times ($p < 0.05$), and the content of HDL cholesterol in the blood was within the reference values ($p > 0.05$). Thus, with the comorbid course of CP, DM and COPD, the atherogenic index increased by 1.8 times ($p < 0.05$) (Table 2). Such changes in the lipid profile are a critical risk factor not only for cardiovascular catastrophes, but also for the progression of ischemic pancreatitis and the

formation of pancreatic steatosis, which closes the “vicious circle” of pathogenesis [8].

Analyzing the indicators of the blood lipid spectrum (Table 2) in the dynamics of treatment of the examined patients, it should be noted the powerful metabolic, lipid-correcting properties of in terms of correcting lipid imbalance in CP patients with COPD and PDM.

Since diabetes was registered in patients with CP and COPD, statins, which have a diabetogenic effect, were not prescribed. Dynamic indicators of blood lipid content in patients of group 2 with inclusion of the tris[N-(2,3-dimethylphenyl)anthranilato]aluminum monohydrate in the treatment program were significantly lower than the indicator in patients of group 1, and also significantly lower than the indicators before treatment ($p < 0.05$) (Table 2). In particular, the cholesterol content on the 30th day of treatment in group 1 decreased by 8.6 % ($p < 0.05$), in group 2 — by 21.7 %, on the 30th day after treatment in group 1 — the decrease was 10.9 % ($p < 0.05$), in group 2 — 23.7 % ($p < 0.05$) with the presence of a significant intergroup difference between groups 2 and 1 ($p < 0.05$). In our opinion, an important aspect of the pharmacological properties of hepatoprotector is its significant effect on the correction of TG content in the blood, which essentially constitute the pathogenetic basis of pancreatic tissue steatosis in conditions of diabetes and COPD. This hepato- and pancreaticoprotector can be attributed to the class of lipid-correcting, hypolipidemic agents, since its administration led to the optimization of the lipid spectrum. The proof of this statement is the significant decrease in TG content in the blood on the 30th day of treatment by 37.1 % in patients of group 2 ($p < 0.05$) versus 8.6 % in patients of group 1 (Table 2). A month after treatment, the blood TG levels still exceeded the control level in all comparison groups, but in patients in group 2 the level steadily decreased by 46.22 % ($p < 0.05$), and in group 1 it did not differ from the initial levels ($p > 0.05$), i.e. it increased again. This fact indicates that achieving a hypolipidemic effect is a matter of time, which is possible only with long-term administration of lipid-lowering therapy under the control of the lipid profile, dose adjustment of drugs and their optimal combination [14].

Table 2. Blood lipid spectrum indicators in patients with chronic pancreatitis, pancreatogenic diabetes mellitus and COPD in the dynamics of treatment ($M \pm m$)

Indicators, units of measurement	PHI, n = 30	Groups	Observation period		
			Before treatment	After 30 days of therapy	30 days after treatment
Total lipids, mmol/l	5.62 ± 0.13	1	8.67 ± 0.21*	8.21 ± 0.18*	8.03 ± 0.23*
		2	8.62 ± 0.19*	6.33 ± 0.17***/#	5.78 ± 0.15**/#
TC, mmol/l	4.33 ± 0.15	1	6.86 ± 0.12*	6.27 ± 0.13**	6.11 ± 0.12**
		2	6.83 ± 0.15*	5.35 ± 0.11***/#	5.21 ± 0.12***/#
TG, mmol/l	1.31 ± 0.03	1	3.25 ± 0.07*	2.97 ± 0.05**	3.17 ± 0.05*
		2	3.26 ± 0.08*	2.05 ± 0.07***/#	1.75 ± 0.06***/#
LDL cholesterol, mmol/l	2.98 ± 0.09	1	5.51 ± 0.05*	4.90 ± 0.07**	4.77 ± 0.07**
		2	5.48 ± 0.03*	3.80 ± 0.05***/#	3.67 ± 0.05***/#
HDL cholesterol, mmol/l	1.35 ± 0.05	1	1.35 ± 0.02	1.37 ± 0.03	1.34 ± 0.03
		2	1.35 ± 0.02	1.55 ± 0.05**/#	1.54 ± 0.05**/#
AI	2.21 ± 0.02	1	4.08 ± 0.03*	3.58 ± 0.02**	3.56 ± 0.02**
		2	4.06 ± 0.02*	2.45 ± 0.02***/#	2.38 ± 0.01***/#

On the 30th day of treatment, the blood cholesterol level of the main fraction of proatherogenic lipoproteins — LDL in group 1 decreased by 11.1 % ($p < 0.05$), on the 30th day after treatment — the decrease was by 13.4 % ($p < 0.05$), but the normative level was not reached. In patients of group 2 on day 30 the indicator decreased by 36.7 %, 1 month after treatment — the decrease was 33.0 % ($p < 0.05$) with a significant difference with the indicators in the group. After treatment, the blood cholesterol content of the main fraction of antiatherogenic lipoproteins — HDL in group 1 did not change ($p > 0.05$), being within the normative limits. In group 2 on day 30 the indicator increased more significantly — by 14.8 %, remaining at the same level throughout 1 month after treatment ($p < 0.05$).

Similarly to the changes in proatherogenic lipoprotein fractions, AI changed, which in patients of groups 1 and 2 of observation significantly decreased on the 30th day of treatment by 12.3 and 39.7 %, respectively ($p < 0.05$), and also during the examination a month after treatment: the decrease was by 12.8 and 41.4 %, respectively ($p < 0.05$).

Discussion

Thus, the inclusion of tris[N-(2,3-dimethylphenyl)anthranilato]aluminum monohydrate in the comprehensive treatment program of patients with CP, DM and COPD provides a systemic metabolic effect: normalization of glycemia and insulinemia, correction of glucagon levels and optimization of the lipid profile. Such changes are a necessary condition for reducing lipid distress syndrome, stopping inflammatory edema and steatosis of the pancreatic parenchyma, which significantly accelerates reparative processes in the organ. Analysis of the results obtained allows us to affirm that the pronounced clinical effectiveness of this medication in patients with comorbid CP, COPD and pancreatogenic DM is based on a combination of its pancreatoprotective, antioxidant and metabolic effects [5, 19]. The ability of the medication with hepatoprotective and pancreatoprotective effects to restore the endocrine function of the pancreas and normalize glycemia has been established. The mechanism of its influence on carbohydrate metabolism in PDM is realized through direct and indirect action on the pancreatic islet apparatus: this hepato- and pancreaticoprotector stimulates the regenerative potential of beta cells of the islets of Langerhans. This is confirmed by a significant increase in the HOMA-B index (by 6.6 times), which indicates the restoration of the functionally active mass of insulinocytes. Due to its membrane-stabilizing action, the drug protects the membranes of pancreaticocytes from the destructive effects of lipid peroxidation [8, 19]. This optimizes the process of insulin exocytosis, which we observed due to increase by 1.6 times in insulinemia and the achievement of normoglycemia. A significant increase in glucagon levels (by 6.4 times) against the background of treatment indicates the restoration of the sensitivity and secretory capacity of alpha cells. This is extremely important in PDM, where a “flat” glycemic profile with a tendency to unpredictable hypoglycemia is observed.

We have registered a positive effect of chosen medication effects on the blood lipid spectrum in conditions of hyper- and dyslipidemia with overcoming the “lipid distress syndrome”. A feature of drug’s action is its ability to correct

dyslipidemia without the use of diabetogenic statins, which is implemented through the following pathways: the drug contributed to a 46.2 % reduction in TG. Given that TG is a substrate for the formation of pancreatic steatosis, their reduction directly reduces fatty infiltration of the organ. This is critical for patients with COPD, in whom chronic hypoxia increases visceral fat deposition. In patients with COPD, the lungs lose the ability to effectively eliminate lipids [1]. The medication with hepatoprotective and pancreatoprotective effects, by improving the detoxification function and optimizing intracellular metabolism, helps the body to more effectively utilize proatherogenic fractions (reduction of LDL cholesterol by 36.7 %). It has shown antiatherogenic protection: an increase in HDL by 14.8 % was noted, indicating activation of reverse cholesterol transport, and reduces the risk of ischemic pancreatitis.

Being an active anti-inflammatory agent, tris[N-(2,3-dimethylphenyl)anthranilato]aluminum monohydrate reduces the degree of systemic inflammation and oxidative stress [5, 19]. Since the comorbidity of CP and COPD creates a “vicious circle” of systemic inflammation, this medication breaks this chain. The agent helps to reduce the level of endogenous intoxication, levels the intensity of oxidative stress, which reduces inflammatory edema of the pancreas [5, 19]. This leads to decompression of pancreatic microvessels and improvement of organ perfusion. Against the background of taking this drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects, a better response to basic therapy is observed, since the reduction of inflammatory edema of the pancreas contributes to the restoration of normal secretion outflow and improvement of intestinal digestion.

Thus, this added to the treatment hepato- and pancreaticoprotector acts as a multi-target metabolic corrector. It not only reduces glucose or cholesterol levels, but also restores the architecture and functional integrity of the pancreatic islet apparatus, while stabilizing lipid metabolism, which is a pathogenetically justified choice in the combination of CP, PDM and COPD.

Conclusions

The combination of chronic pancreatitis, pancreatogenic diabetes mellitus and COPD forms a stable syndrome of mutual burden. This is manifested by a deep “lipid distress syndrome” (an increase in TG by 2.5 times, AI — by 1.8 times) and decompensation of carbohydrate metabolism, which requires specific metabolic correction.

The inclusion of the medication with hepatoprotective and pancreatoprotective effects in the complex therapy of chronic pancreatitis, pancreatogenic diabetes mellitus and COPD provides a reliable stabilization of the glycemic profile (reduction in fasting and postprandial glucose, increased blood levels of insulin and glucagon) due to the restoration of the incretin activity of alpha and beta cells with an increase in the functional reserve of the islet apparatus according to the HOMA-B index by 6.6 times, which indicates a reparative effect of the drug on the pancreatic parenchyma.

This drug with hepatoprotective and pancreatoprotective effects is an effective alternative to statins in patients with PDM, demonstrating a powerful lipid-correcting effect: a decrease in TG levels by 46.2 % and LDL cholesterol by 36.7 %.

This contributes to a decrease in the risk of developing pancreatic steatosis and a decrease in atherogenic risk without a negative effect on carbohydrate metabolism. The addition of the tris[N-(2,3-dimethylphenyl)anthranilato]aluminum monohydrate (200 mg three times a day for 1 month) allows achieving remission and stabilization of metabolic parameters, which are maintained for at least one month after the end of the course, in contrast to the standard treatment regimen.

The prospect of further research in this direction is a scientific search aimed at studying the effect of the medication with hepatoprotective and pancreatoprotective effects on the state of microcirculation and endothelial function of pancreatic vessels under conditions of chronic systemic hypoxia caused by pulmonary pathology.

References

- Dudka I, Khukhlina O, Dudka T, Voyevodka O, Roshchuk O. Peculiarities of formation of carbohydrate metabolism disorders with comorbid chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Wiad Lek.* 2023;76(7):1586-1593. doi: 10.36740/WLek.202307111.
- Ghafil NY, Dananah FM, Hassan ES, Alkaabi YSA. Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive study. *J Med Life.* 2023;16(7):1013-1016. doi: 10.25122/jml-2022-0057.
- Götl P, Murillo K, Simsek O, Wekerle M, Ebert MP, et al. Impact of alcohol and smoking cessation on the course of chronic pancreatitis. *Alcohol.* 2024;119:29-35. doi: 10.1016/j.alcohol.2023.11.006.
- Dudka IV. Changes in particular indicators of the glycemic profile in patients with chronic pancreatitis with accompanying chronic obstructive pulmonary disease. *Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2025;25(1):4-10. doi: 10.31718/2077-1096.25.1.4 (in Ukrainian).
- Khukhlina OS, Dudka IV. Effect of Antral on the intensity of systemic inflammation and fibrosis of the pancreas in chronic pancreatitis with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease in the exacerbation phase. *Herald of Pancreatic Club.* 2025;3:39-46. doi: 10.33149/vkp.2025.03.06 (in Ukrainian).
- Figueira Gonçalves JM, García Bello MÁ, Golpe R, Alonso Jerez JL, García-Talavera I. Impact of diabetes mellitus on the risk of severe exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2020;14(12):1208-1211. doi: 10.1111/crj.13255.
- Liu W, Qiao Z, Du C, Zhang X. Comprehensive age-period-cohort analysis of global pancreatitis burden and socioeconomic disparities (1990–2021). *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):630. doi: 10.1186/s12876-025-04222-1.
- Tsomidis I, Voumvouraki A, Kouroumalis E. The Pathogenesis of Pancreatitis and the Role of Autophagy. *Gastroenterology Insights.* 2024;15(2):303-341. doi: 10.3390/gastroent15020022.
- Ma Y, Yang X, Chatterjee V, Wu MH, Yuan SY. The gut-lung axis in systemic inflammation. Role of mesenteric lymph as a conduit. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;64(1):19-28. doi: 10.1165/rccb.2020-0196TR.
- Bhattamisra SK, Siang TC, Rong CY, Annan NC, Sean EHY, et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas — An Update. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(5):382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702.
- Dominguez-Muñoz JE, Vujasinovic M, de la Iglesia D, Cañen D, Capurso G, et al. European PEI Multidisciplinary Group. *European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J.* 2025;13(1):125-172. doi: 10.1002/ueg2.12674.
- Khalili D, Khayamzadeh M, Kohansal K, Ahanchi NS, Hashemini M, et al. Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):39. doi: 10.1186/s12902-023-01291-9.
- Li L, Zhang Y, Leng J, Li S, Lei Y, et al. The global, regional and national burden of pancreatitis due to alcohol use: results from the global burden of disease study 2021 and projections to 2040. *PLoS One.* 2025;20(7):e0327831. doi: 10.1371/journal.pone.0327831.
- Wayne CD, Benbetka C, Besner GE, Narayanan S. Challenges of managing type 3c diabetes in the context of pancreatic resection, cancer and trauma. *J Clin Med.* 2024;13(10):2993. doi:10.3390/jcm13102993.
- Ode KL, Imai Y, Norris AW. Approach to the patient with pancreatogenic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2026;111(2):e569-e576. doi: 10.1210/clinem/dgaf623.
- Al Balushi H, Ahmed J, Ahuja LK, Barkha F, Shafeeq MI, et al. Evaluating the efficacy of antioxidant therapy in enhancing the quality of life of chronic pancreatitis patients: a systematic review. *Cureus.* 2024;16(4):e57402. doi: 10.7759/cureus.57402.
- Lin Z, Pandol S, Apte M, Jiang Y. Navigating chronic pancreatitis pain: a pathophysiological and therapeutic overview. *Front Physiol.* 2025;16:1622845. doi: 10.3389/fphys.2025.1622845.
- Swentek L, Chung D, Ichii H. Antioxidant Therapy in Pancreatitis. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5):657. doi: 10.3390/antiox10050657.
- Lytkin D, Tovchiga O, Udovitskiy V, Barbukho O. Efficacy of the coordinative compound of aluminium and N-(2,3-dimethylphenyl)-anthranilic (mefenamic) acid on the model of chronic alcohol-induced pancreatitis. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2024;17(6):2531-2540. doi: 10.52711/0974-360X.2024.00396.
- Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 638 dated September 10, 2014 “Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation “Chronic pancreatitis” (in Ukrainian). Available from: <https://surl.li/ebllwt>.
- Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1204 of July 4, 2023 “On approval of the Unified clinical protocol of primary and specialized medical care “Chronic pancreatitis” (in Ukrainian). Available from: <https://surl.li/sledrg>.
- Adapted evidence-based clinical guideline “Chronic obstructive pulmonary disease”. Kyiv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2020. 69 p. (in Ukrainian). Available from: <https://surl.li/ssocw>.
- GOLD 2022 report “Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)” 2023. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 dated 21.12.2012 “On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for type 2 diabetes mellitus” (in Ukrainian). Available from: <https://surl.li/eqrkxj>.
- Unified clinical protocol for primary, emergency, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: type 1 diabetes mellitus in young people and adults, approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 29, 2014, No. 1021 (in Ukrainian). Available from: <https://surl.li/ieogpe>.

Received 14.01.2026

Revised 17.04.2026

Accepted 24.04.2026 ■

Information about authors

Oksana Khukhlina, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1086-2785>

Inna Dudka, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: dudka.inna@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9941-1878>

Orest Abrahamovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: docorest@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6862-6809>

Tetiana Dudka, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tetyana.dudka@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8770-8164>

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

Information about funding. The article is a part of the initiated research work of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, "Features of the comorbid course of internal organ diseases: mechanisms of mutual aggravation and ways of pharmacological correction", state registration number 0124U002435, 2024–2028. The study did not receive external funding.

Хухліна О.С.¹, Дудка І.В.¹, Абрагамович О.О.², Дудка Т.В.¹

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Протизапальний засіб для корекції розладів вуглеводного та ліпідного обміну при панкреатогенному цукровому діабеті за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту і хронічного обструктивного захворювання легень

Резюме. Актуальність. Стрімке зростання частоти поєднаного перебігу хронічного панкреатиту (ХП), панкреатогенного цукрового діабету (ПЦД) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) пояснюється наявністю фундаментальних механізмів взаємного обтяження. ХП і ХОЗЛ виступають детермінантами глибоких розладів вуглеводного й жирового обмінів, оскільки і підшлункова залоза, і легенева тканина відіграють стратегічну роль у системній метаболічній регуляції.

Мета: провести комплексну оцінку параметрів глікемічного статусу, механізмів регуляції метаболізму вуглеводів та ліпідного профілю сироватки крові в пацієнтів із загостренням ХП, що перебігає на тлі коморбідних станів (ХОЗЛ та ПЦД), у динаміці лікування із включенням препарату з гепато- та панкреатопротекторною дією до схеми стандартної терапії.

Матеріали та методи. Проведено аналіз ефективності лікування осіб із діагнозом ХП, ускладненим ПЦД та супутнім ХОЗЛ. Контрольна група (перша, n = 48) отримувала виключно базисну терапію, що відповідає протоколам лікування ХП, ХОЗЛ і ПЦД. Основна група (друга, n = 45) на додаток до ідентичного базисного лікування приймала препарат із гепато- та панкреатопротекторною дією. **Результати.** Встановлено, що при додаванні до схеми лікування препарату з гепато- та панкреатопротекторними ефектами у хворих другої групи на

30-й день терапії у 2,5 раза знизився рівень постпрандіальної глюкози (у першій — в 1,3 раза), концентрація ендогенного інсуліну зросла в 1,6 раза (у першій групі — невірогідно), глюкагону — у 4,7 раза (у першій групі — в 1,2 раза), індекс НОМА-В — у 6,6 раза (у першій групі — в 1,5 раза). Аналіз показників ліпідограми показує, що на 30-й день лікування у другій групі хворих вміст холестеролу знизився на 21,7 % (у першій групі — на 8,6 %), трицигліцеролів — на 37,1 % (у першій групі — на 8,6 %), ХС ЛПНЩ — на 36,7 % (у першій групі — на 11,1 %), рівень ХС ЛПВЩ зріс на 14,8 % (у першій групі — не змінився), індекс атерогенності знизився на 39,7 % (у першій групі — на 12,3 %). Перелічені зміни зберігали позитивну динаміку через 30 днів після закінчення лікування.

Висновки. Включення препарату з гепато- та панкреатопротекторними ефектами до комплексної терапії ХП, ПЦД та ХОЗЛ забезпечує вірогідну стабілізацію глікемічного профілю, демонструє потужну ліпідкоригувальну дію, дозволяє досягти ремісії та стабілізації метаболічних показників, які зберігаються протягом щонайменше одного місяця після завершення курсу лікування.

Ключові слова: хронічний панкреатит; хронічне обструктивне захворювання легень; панкреатогенний цукровий діабет; ліпіди; обмін вуглеводів

УДК 616.39-008.64:616.89

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.4.2026.1731>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 ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна² ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Оцінка психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів з метаболічним синдромом

Резюме. Актуальність. Метаболічний синдром асоціюється з підвищеним ризиком когнітивних порушень через спільні патогенетичні механізми, зокрема інсулінорезистентність, запалення й оксидативний стрес. Порушення глікемічного контролю, глікемічна варіабельність і депресія додатково погіршують когнітивні функції, формуючи складний взаємозв'язок між метаболічними, психоемоційними та нейродегенеративними процесами. **Мета:** оцінити стан когнітивних функцій у пацієнтів з метаболічним синдромом, провести аналіз психоемоційного стану, когнітивних функцій, умісту олігомерів β -амілоїду (A β) у спинномозковій рідині та генотипування аполіпопротеїну E (APOE) в пацієнтів з метаболічним синдромом залежно від наявності цукрового діабету, стану глікемії. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 100 пацієнтів з метаболічним синдромом (50 чоловіків і 50 жінок) віком 18–79 років (середній вік $55,27 \pm 1,26$ року) із середнім індексом маси тіла $33,34 \pm 0,62$ кг/м². Проведено лабораторне й інструментальне обстеження, включно з оцінкою вуглеводного й ліпідного обміну, гормонального статусу та запальних маркерів. Добову глікемічну варіабельність оцінювали за допомогою системи безперервного моніторингу глюкози, склад тіла — методом біоімпедансного аналізу. Визначали рівні олігомерів β -амілоїду в лікворі. Генотипування APOE виконували методом полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку когнітивних функцій, психоемоційного стану проводили із застосуванням стандартизованих нейропсихологічних тестів і валідованих опитувальників. **Результати.** У 48,0 % пацієнтів з метаболічним синдромом за даними шкали MoCA виявлено легкі когнітивні порушення. Зокрема, найбільш поширеними були порушення швидкості обробки інформації (70–88 % обстежених), водночас у частини пацієнтів виявлялися порушення виконавчих функцій, а також короткотривалої й довготривалої пам'яті. Крім того, у пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом 2-го типу показники когнітивних функцій були вірогідно гіршими порівняно з пацієнтами без діабету. Також виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем депресії та показниками когнітивних функцій, зокрема пам'яті й виконавчих функцій. Водночас у пацієнтів із зафіксованими гіпоглікеміями спостерігалися вищі показники тривоги й депресії. Додатково встановлено, що зниження рівня A β 1–42 і співвідношення A β 42/A β 40 у спинномозковій рідині частіше визначалось у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та асоціювалося з глікемічною варіабельністю й гіпоглікеміями. Також виявлено зв'язок між генотипом APOE та ризиком розвитку гіпоглікемічних епізодів у пацієнтів з метаболічним синдромом. **Висновки.** Метаболічний синдром асоціюється з когнітивними порушеннями та змінами обміну β -амілоїду, що посилюються за наявності цукрового діабету 2-го типу і гіпоглікемії. Корекція модифікованих метаболічних факторів може мати значення для профілактики когнітивного зниження.

Ключові слова: метаболічний синдром; когнітивні порушення; депресія; глікемічна варіабельність; олігомери β -амілоїду; аполіпопротеїн E

© «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», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, 02099, Україна; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; головний науковий співробітник, відділ діагностики та лікування метаболічних захворювань, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Вознесенський узвіз, 22, м. Київ, 04053, Україна

For correspondence: Oksana Kopchak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Boryspilska st., 2, Kyiv, 02099, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; Chief Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovative Medical Technologies of NASU, Voznesensky descent, 22, Kyiv, 04053, Ukraine

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

Вступ

Відповідно до сучасних уявлень метаболічний синдром (МС) діагностується в пацієнтів за наявності трьох або більше критеріїв: 1) абдомінальне ожиріння: талія > 102 см (> 40 дюймів) для чоловіків або > 88 см (> 35 дюймів) для жінок; 2) тригліцериди ≥ 150 мг/дл; 3) ліпопротеїни високої щільності < 40 мг/дл для чоловіків або < 50 мг/дл для жінок; 4) артеріальний тиск $\geq 130/\geq 85$ мм рт.ст. або поточний прийом антигіпертензивних препаратів; 5) рівень глюкози натще ≥ 110 мг/дл [1]. Міжнародна федерація діабету використовує дещо змінене визначення, де одним із трьох критеріїв має бути абдомінальне ожиріння на додаток до двох із чотирьох інших критеріїв, а аномальний поріг для глюкози натще встановлений на рівні ≥ 100 мг/дл (або раніше діагностований цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (ЦД2)) [2].

Метаболічний синдром значно підвищує ризик когнітивних порушень, включно з проблемами з пам'яттю, увагою та виконавчими функціями, через спільні патогенетичні шляхи, такі як запалення, оксидативний стрес та інсулінорезистентність, впливаючи на структуру та функції мозку [3, 4]. Маркери метаболічного синдрому, такі як інсулінорезистентність і співвідношення тригліцеридів/ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), корелюють з ранніми когнітивними порушеннями. Інсулінорезистентність (ІР) є причиною синаптичної дисфункції та нейродегенерації [5]. ІР пов'язує метаболічні проблеми, такі як діабет, з нейродегенерацією. Зокрема, наявність ІР підвищує активність VASCE1, ферменту, який розщеплює попередник амілоїдного білка амілоїдогенним шляхом, що призводить до збільшення кількості пептидів β -амілоїду (А β), знижує рівень інсулінорозщеплюючого ферменту, який зазвичай допомагає розщеплювати А β , що призводить до його накопичення, посилення нейрозапалення й утворення активних форм кисню, що ще більше пошкоджує нейрони та сприяє збільшенню кількості А β і гіперфосфорилування тау (утворенню клубочків). А β безпосередньо перешкоджає сигналіngu інсулінових рецепторів у мозку, знижуючи ефективність інсуліну й посилюючи нейрональну ІР [6–8]. Виникнення когнітивних порушень при цукровому діабеті пов'язане не лише з гіперглікемією, але і з гіпоглікемією, яка становить безпосередню загрозу для когнітивних функцій [9, 10]. Саме тому видається важливим вивчення добових показників глікемії або глікемічної варіабельності щодо їх впливу на когнітивну дисфункцію [11].

У літературі активно вивчається питання взаємозв'язку між депресією та метаболічним синдромом [12–14]. Відповідно до сучасних уявлень депресія може збільшити ризик розвитку ІР і ЦД2, і навпаки [12, 15]. Співіснування ЦД2 і депресії вдвічі перевищує частоту виникнення кожного із цих станів окремо. Гіперглікемія та дисліпідемія сприяють виникненню депресії, посилюючи запалення і зменшуючи рівень серотоніну (5-гідрокситриптаміну [5НТ]) у мозку. Порушення регуляції інсулінового сигналіngu при ЦД2 погіршує сигналінг 5НТ у мозку, що призводить до розвитку депресії. Крім того, депресія пов'язана з розвитком гіперглікемії

та поганим глікемічним контролем. Хронічний стрес при депресії може спричинити розвиток ЦД2 через порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та підвищення рівня кортизолу в крові, що провокує ІР і ЦД2 [15].

Мета: оцінити стан когнітивних функцій у пацієнтів з метаболічним синдромом, провести аналіз психоемоційного стану, когнітивних функцій, умісту олігомерів β -амілоїду в спинномозковій рідині та генотипування аполіпопротеїну Е (АПОЕ) в пацієнтів з метаболічним синдромом залежно від наявності цукрового діабету, стану глікемії.

Матеріали та методи

У дослідження з дотриманням критеріїв включення увійшли 100 пацієнтів з діагностованим метаболічним синдромом (середній вік $55,27 \pm 1,26$ року).

До критеріїв включення належали: вік 18–79 років, відсутність на момент включення в дослідження деменції, хвороби Альцгеймера (ХА), черепно-мозкових травм, інсульту; наявність метаболічного синдрому, а саме наявність трьох і більше метаболічних порушень, таких як ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та порушення толерантності до вуглеводів; уміння читати українською мовою та підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Серед обстежених пацієнтів було 50 чоловіків і 50 жінок, серед яких в анамнезі мали цукровий діабет 2-го типу 56,0 % осіб, артеріальну гіпертензію — 79,0 % обстежених, надмірну вагу — 21,0 %, ожиріння — 70 %, дисліпідемію — 72,0 %. Статинотерапію отримували 32,0 %, гіпотензивну терапію — 51 % пацієнтів. За індексом маси тіла (ІМТ) отримали такий розподіл: ожиріння 1-го ст. мали 24,0 %, ожиріння 2-го ст. — 33,0 %, ожиріння 3-го ст. — 13,0 % осіб.

Усім пацієнтам було проведено лабораторне обстеження для виявлення клінічно значущих змін, що могли впливати на когнітивний стан: визначено рівні кортизолу, інсуліну, вітаміну D, вітаміну B₁₂, прогестерону, естрадіолу й загального тестостерону; глюкози, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, гамма-глутамінтранспептидази, лужної фосфатази, амілази, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, загального білка, альбуміну, С-реактивного білка, холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), аміаку, глікованого гемоглобіну. У дослідженні використано систему безперервного моніторингу глюкози iPro™2 компанії Medtronic з можливістю максимально точного спостереження за змінами рівня глюкози протягом дня, щоб виявляти епізоди гіперглікемії, гіпоглікемії, інші проблемні зони, які неможливо виявити за допомогою забору крові з пальця або тестування глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Було також проведено оцінку ступеня ожиріння, жирової маси тіла, відсотка жиру в організмі, метаболічного віку, рівня вісцерального ожиріння, ІМТ, а також рівня базального метаболізму за допомогою сегментарного аналізатора складу тіла Tanita MC-780 (Tanita Corp., Токіо, Японія).

Здійснено кількісне визначення рівнів олігомерів β -амілоїду в лікворі з використанням тестових систем Lumipulse G β -Amyloid 1–40 і Lumipulse G β -Amyloid 1–42. Нормальними значеннями вважається коефіцієнт співвідношення $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ понад 0,062 Од, а концентрація $A\beta_{1-42}$ — понад 599 пг/мл.

Вивчення стану когнітивних функцій здійснювали з використанням таких нейропсихологічних тестів: Trail Making Test (ТМТ), що складається з 2 частин і проводиться для оцінки виконавчих функцій [16]; Digit Spane (цифровий ряд), що дозволяє визначити можливості вербальної робочої пам'яті [17]; Stroop Color Test, що складається з 3 частин, для оцінки селективної уваги, когнітивної гнучкості й швидкості обробки інформації, використовується як інструмент для оцінки виконавчих функцій [18]; тест Брікстона для оцінки виконавчих функцій [19]; The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (тест на запам'ятовування 15 слів), що складається з 2 частин і використовується для оцінки функції пам'яті [20]; Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій — МоСА (Montreal Cognitive Assessment), що оцінює 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 в часі та просторі, і використовується для виявлення легких когнітивних розладів [21].

Для виявлення психоемоційних порушень використовувалася госпітальна шкала тривоги та депресії — ГШТД (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) та опитувальник оцінки здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire (PHQ-9)) [22]. ГШТД широко використовується в медичній практиці для скринінгу тривожних і депресивних розладів у пацієнтів із соматичними захворюваннями, вона складається з 14 питань. Кожне питання має чотири варіанти відповідей і оцінюється від 0 до 3 балів. Питання 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 визначають наявність тривоги; питання 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 — наявність депресії. Бали сумуються окремо за кожною групою питань. За даними ГШТД, 7 балів і менше означало відсутність депресивних і тривожних проявів, 8–10 балів — субклінічні прояви, 11 балів і вище — клінічні прояви тривоги та депресії. PHQ-9 — це опитувальник з 9 питань для самооцінки симптомів депресії за останні два тижні, що допомагає оцінити їх тяжкість і можливий діагноз: від мінімальної до тяжкої депресії, але не дає остаточний діагноз, а є лише інструментом для скринінгу, який вимагає інтерпретації лікаря. Бали підсумовуються (від 0 до 3 за питання) і співвідносяться з рівнями: 0–4 — немає депресії/мінімальна, 5–9 — легка, 10–14 — середня, 15–19 — виражена, 20–27 — тяжка.

З метою прогнозування розвитку когнітивних порушень, деменції було проведено генетичний аналіз АРОЕ. Виділення геномної ДНК проводили з використанням набору Quick-DNA Microprep Kit № D3021 (ZymoResearch, США) згідно з рекомендаціями виробника. Генотипи $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ і $\epsilon 4$ визначали за допомогою алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням комерційного набору

GB Genetic APOE № 3206-050 (Generi Biotech, Чехія). Генотип визначали автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу на основі аналізу кінетики флуоресценції за відповідними оптичними каналами.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 23 для Windows. Для обробки непараметричних даних використовували критерій Фішера з метою зіставлення 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 $p < 0,05$. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння груп. Також для порівняння даних між групами використовували T-test. Вибіркові параметри, наведені далі в таблицях і тексті, мають такі позначення: M — вибіркова середня, m — стандартне відхилення, n — об'єм вибірки (чисельність групи, яка аналізується), p — досягнутий рівень статистичної значущості. У зв'язку з тим, що всі тести мали різні величини виміру, а саме перцентилі або бали, кожен тест трансформували в Z-шкалу з подальшою трансформацією для отримання результатів щодо 3 домів когнітивних функцій: пам'яті, швидкості обробки інформації та виконавчих функцій. Усі тести, окрім тесту Брікстона, переводилися за спеціальними таблицями в перцентилі з урахуванням віку та рівня освіти. Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували аналіз лінійної регресії та подавали дані у вигляді нестандартизованого коефіцієнта (B) і 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) для B з поправкою на стать, вік і рівень освіти. Різниця вважалась статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

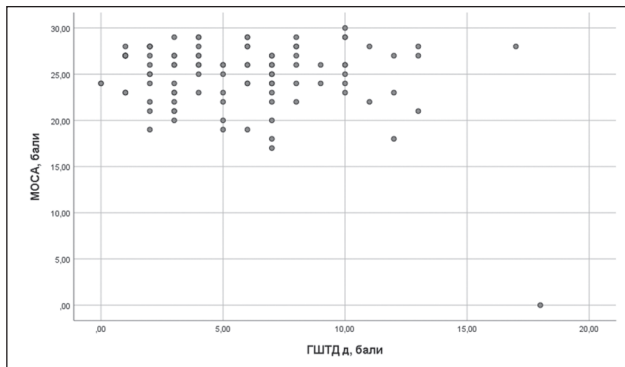
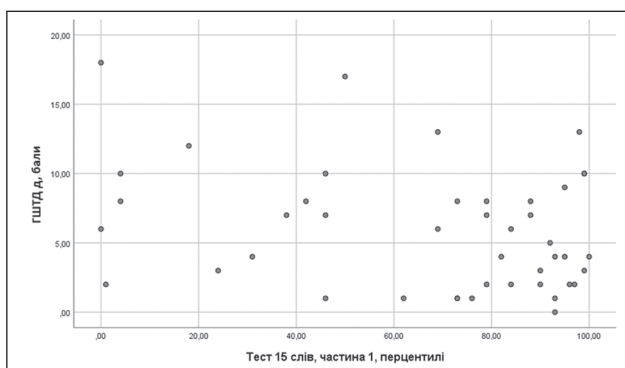
У результаті аналізу тестів, що оцінювали стан когнітивних функцій обстежених пацієнтів з метаболічним синдромом, у 48,0 % осіб виявлено легкий когнітивний розлад ($22,04 \pm 0,56$) за даними шкали МоСА. Відповідно до показників 1-ї частини тесту на запам'ятовування 15 слів (короткотривала пам'ять) виявлено відхилення від норми в 19,0 % обстежених; у 2-й частині, що показує стан довготривалої пам'яті, виявлено порушення в 37,0 % пацієнтів; за даними тесту Брікстона в 42,0 % пацієнтів спостерігалися порушення пам'яті. Порушення швидкості обробки інформації за даними тесту ТМТ, частини А та В, виявлено у 88,0 і 70,0 % обстежених пацієнтів відповідно. За даними тестів ТМТ і Stroop виконавчі здібності були порушені в 19,0 і 3,0 % хворих відповідно. Нами було проведено оцінку когнітивних функцій і психоемоційного стану пацієнтів з МС залежно від наявності в них ЦД. Відповідно до отриманих нами даних, у пацієнтів з МС за наявності ЦД вірогідно гіршими, порівняно з обстеженими без ЦД, були показники негайної пам'яті й виконавчих функцій. Також у пацієнтів з МС за наявності ЦД був вірогідно гіршим показник за шкалою МоСА порівняно з хворими без ЦД (табл. 1).

За даними ГШТД, субклінічна тривога спостерігалась у 18,0 % обстежених, клінічно виражена тривога — у 13,0 % осіб. Субклінічна депресія визначалась у 17,0 %

Таблиця 1. Характеристика когнітивних функцій і психоемоційного стану пацієнтів з МС залежно від наявності в них ЦД

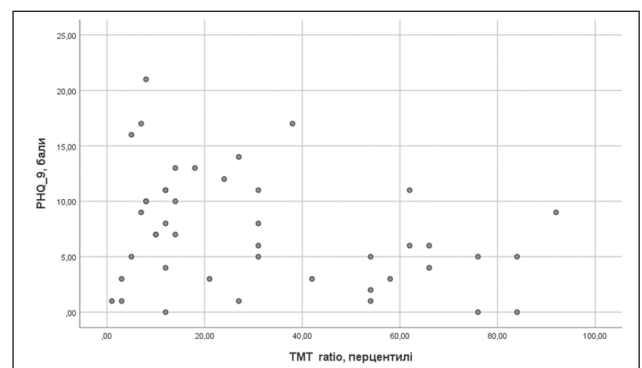
Назва тесту	Пацієнти із ЦД (n = 56)	Пацієнти без ЦД (n = 44)	P
Шкала МоСА	24,00 ± 3,01	25,80 ± 4,57	0,019
Stroop, частина 1	14,17 ± 13,79	14,70 ± 15,79	0,85
Stroop, частина 2	29,08 ± 24,04	38,13 ± 24,17	0,06
Stroop, частина 3	51,71 ± 25,02	64,91 ± 26,17	0,012
TMT-A	1,33 ± 3,04	1,79 ± 3,62	0,49
TMT-B	5,42 ± 8,63	8,93 ± 15,07	0,14
Тест Брікстона	21,87 ± 7,70	18,54 ± 4,54	0,008
Тест 15 слів, частина 1	42,08 ± 35,23	66,75 ± 32,12	0,0001
Тест 15 слів, частина 2	19,98 ± 25,09	27,77 ± 28,65	0,151
RHQ-9	6,73 ± 4,15	7,29 ± 5,15	0,54

хворих, а клінічно виражена — у 10,0 % пацієнтів з МС. Нами виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між показником шкали МоСА і балом за субшкалою депресії госпітальної шкали тривоги та депресії в обстежених пацієнтів з метаболічним синдромом — В (95% ДІ) = -0,198 (-0,388...-0,008), p = 0,042 (рис. 1).


Рисунок 1. Взаємозв'язок між балом за шкалою МоСА і балом за субшкалою депресії госпітальної шкали тривоги та депресії

Рисунок 2. Взаємозв'язок між балом за субшкалою депресії ГШТД і показниками нехайної пам'яті за тестом на запам'ятовування 15 слів

При проведенні аналізу щодо можливого взаємозв'язку між депресією та станом когнітивних функцій у пацієнтів з МС нами виявлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок між рівнем депресії за ГШТД і показниками короткотривалої пам'яті за тестом на запам'ятовування 15 слів у пацієнтів з МС без ЦД: В (95% ДІ) = -0,041 (-0,081...-0,000), p = 0,05 (рис. 2). Також у пацієнтів з МС без ЦД виявлено негативний кореляційний зв'язок між ТМТ ratio, що оцінює стан виконавчих функцій, і балом за опитувальником депресії RHQ-9: В (95% ДІ) = -0,061 (-0,118...-0,004), p = 0,036 (рис. 3).

Нами проведено оцінку когнітивних функцій і психоемоційного стану (табл. 2) пацієнтів з МС залежно від наявності гіпоглікемії, яку виявляли методом фіксації при добовому моніторингу глікемії. У пацієнтів з фіксованими гіпоглікеміями спостерігаються вищі бали за опитувальником ГШТД щодо підшкал тривоги та депресії (табл. 2). У той же час ми не спостерігали вірогідної різниці між показниками нейрокогнітивних тестів у пацієнтів з МС із фіксованими гіпоглікеміями та без них (p > 0,05).


Рисунок 3. Взаємозв'язок між ТМТ ratio, що оцінює стан виконавчих функцій, і балом за опитувальником депресії RHQ-9 у пацієнтів з МС без ЦД
Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників психоемоційного стану пацієнтів з метаболічним синдромом залежно від наявності гіпоглікемії

Показники	Без гіпоглікемії (n = 83)	З гіпоглікеміями (n = 17)	p
Тривога, бали	5,76	7,41	0,041
Депресія, бали	5,17	8,23	0,002

При проведенні аналізу даних щодо показників олігомерів β -амілоїду в спинномозковій рідині в пацієнтів з МС у 35 % спостерігалось зниження рівня $A\beta_{1-42}$, у 8,0 % обстежених виявлено зниження співвідношення $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, що вказує на підвищене утворення токсичних олігомерів і фібрил $A\beta$ у спинномозковій рідині пацієнтів з метаболічним синдромом. Серед пацієнтів із ЦД2 зниження співвідношення $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ виявлено у 12,5 % обстежених, а зниження рівня $A\beta_{1-42}$ — у 44,6 % хворих. У той же час лише у 2,3 % пацієнтів з МС без ЦД спостерігали зниження співвідношення $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ у спинномозковій рідині. Зниження рівня $A\beta_{1-42}$ у лікворі пацієнтів із ЦД може свідчити про підвищене накопичення його в амілоїдних бляшках головного мозку. Отже, вища кількість осіб зі зниженим рівнем $A\beta_{1-42}$ серед пацієнтів із ЦД підтверджує більш виражений можливий негативний вплив наявності ЦД 2-го типу на виникнення когнітивних порушень в обстежених нами хворих. Також в обстежених нами пацієнтів із ЦД2 виявлено зв'язок між рівнем $A\beta_{1-42}$ і варіативністю глікемії — B (95% ДІ) = 22,983 (2,67–43,28), $p = 0,028$; між коефіцієнтом співвідношення $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$ і часом у діапазоні нижче від нормальних значень — B (95% ДІ) = $-0,003$ ($-0,004... -0,002$), $p = 0,0001$. Отримані нами результати в пацієнтів з метаболічним синдромом і ЦД вказують на те, що варіативність глікемії та наявність гіпоглікемії є негативними факторами впливу на рівень олігомерів, а саме зниження $A\beta_{1-42}$ у спинномозковій рідині та зниження коефіцієнта співвідношення $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$, що свідчить про підвищення накопичення олігомерів у головному мозку, що може призвести до подальшого прогресування когнітивних порушень.

Нами проведено аналіз обстежених пацієнтів з МС за генотипуванням АРОЕ. АРОЕ — це ліпопротеїн, який бере участь у транспорті ліпідів, метаболізм та модуляції запальних процесів. Відомо, що генетична варіація аполіпропротеїну Е впливає на ризик розвитку хвороби Альцгеймера. Аallel АРОЕ $\epsilon 4$ є найсильнішим генетичним фактором ризику розвитку пізньої спорадичної ХА. Ризик розвитку ХА залежить від дози, оскільки в носіїв одного алеля АРОЕ $\epsilon 4$ ризик збільшується у 2–3 рази, а в носіїв двох алелів $\epsilon 4$ — у 10–15 разів. Особи, які мають алелі АРОЕ $\epsilon 2$, мають нижчий ризик розвитку ХА, а ті, хто має алелі АРОЕ $\epsilon 3$, мають нейтральний ризик [23]. Специфічні ефекти ізоформ АРОЕ в мозку включають зміни $A\beta$, тау, нейрозапалення та метаболізму.

Серед усіх обстежених нами пацієнтів з МС за генотипом $\epsilon 2/\epsilon 3$ було виявлено 27 % осіб, $\epsilon 3/\epsilon 3$ — 64 % пацієнтів, $\epsilon 2/\epsilon 4$ — 9 %. При дослідженні пацієнтів з МС без ЦД2 за генотипом $\epsilon 2/\epsilon 3$ було виявлено 26,8 % осіб, $\epsilon 3/\epsilon 3$ — 69,6 % пацієнтів, $\epsilon 2/\epsilon 4$ — 3,6 % осіб. Серед пацієнтів із ЦД2 за генотипом $\epsilon 2/\epsilon 3$ було виявлено 27,3 % осіб, $\epsilon 3/\epsilon 3$ — 56,8 % пацієнтів, $\epsilon 2/\epsilon 4$ — 15,9 % осіб. Також ми вивчали взаємозв'язок між варіативністю глікемії, часом у цільовому діапазоні, часом нижче від цільового діапазону і часом вище від цільового діапазону і генотипом АРОЕ. Цікавим виявився факт впливу виду генотипування АРОЕ на час у діапазоні нижче від

граничних значень, тобто зв'язок з наявністю гіпоглікемії у пацієнтів з метаболічним синдромом — B (95% ДІ) = 0,033 (0,011–0,054), $p = 0,004$. Отже, знайдено зв'язок між генотипуванням АРОЕ та ризиком гіпоглікемії в пацієнтів з метаболічним синдромом.

Обговорення

У результаті проведеного нами дослідження в 48 % пацієнтів зі 100 обстежених з МС виявлено легкий когнітивний розлад, при цьому найбільше страждали домени пам'яті, швидкість обробки інформації та виконавчі функції. Негативний вплив МС на когнітивні функції виявлено також і в інших дослідженнях [24–26]. У той же час Н.У. Yen та співавт. [27] у своєму дослідженні вказують, що МС не є значним фактором, що сприяє когнітивному зниженню в людей середнього та похилого віку. У своєму дослідженні ми спостерігали в пацієнтів з МС за наявності ЦД вірогідно гірші, порівняно з обстеженими без ЦД, показники негайної пам'яті та виконавчих функцій і показники за шкалою МоСА. Отримані результати узгоджуються з даними літератури. Зокрема, у дослідженні А.С. Orgescu та співавт. [28] показано, що показник бала за МоСА вірогідно корелював з параметрами глікемічного контролю та лептину, у той же час параметри контролю діабету і показник MMSE продемонстрували статистично значущу негативну кореляцію (HbA1c і глікемія). У дослідженнях попередніх років за участю пацієнтів із ЦД також показано взаємозв'язок між когнітивною дисфункцією, оціненою за шкалами MMSE та МоСА, і показниками глікемії [29]. У хворих з МС і фіксованими гіпоглікеміями нами виявлено вищі бали за підшкалами тривоги та депресії за опитувальником ГШТД. Отримані результати щодо впливу гіпоглікемії на психоемоційний стан пацієнтів із ЦД узгоджуються з даними інших досліджень. Зокрема, Y. Kikuchi та співавт. [30] спостерігали позитивний зв'язок гіпоглікемії з тяжкістю депресивних симптомів у японських пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Зв'язок між депресивними симптомами та частотою гіпоглікемії підтверджений у дослідженні А. Biggers та співавт. [31]. Видаються цікавими дані щодо виявленого нами вірогідного негативного кореляційного зв'язку між рівнем депресії та показниками короткотривалої пам'яті й виконавчих функцій у пацієнтів з МС. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень [13, 32]. У дослідженні Н. Gong та співавт. [33] показано, що депресія може призвести до ожиріння та гіпертонії, що може мати негативний вплив на когнітивні функції. Ці висновки підкреслюють важливість своєчасного виявлення й лікування депресії в пацієнтів з когнітивними порушеннями та свідчать про те, що лікування, спрямоване на зниження ваги й артеріального тиску, може допомогти запобігти когнітивним порушенням.

У дослідженнях попередніх років отримано зв'язок між показниками олігомерів β -амілоїду в лікворі та когнітивним зниженням у пацієнтів з ХА [34]. Крім того, відповідно до сучасних уявлень, олігомери β -амілоїду в спинномозковій рідині пов'язані з метаболічною дис-

функцією, що спостерігається при метаболічному синдромі, і спричиняють центральні зміни, які погіршують периферичний контроль глюкози, утворюючи порочне коло, у якому МС збільшує ризик розвитку ХА [35, 36], що не суперечить отриманим в нашому дослідженні результатам.

Нами отримано дані щодо впливу генотипу АРОЕ на час у діапазоні нижче від граничних значень у пацієнтів з МС і ЦД. Цікаві дані щодо носіїв генотипу АРОЕ4 описані в дослідженні В. Sarkota та співавт. [37], зокрема, виявлено, що носії генотипу АРОЕ4 мали вищий діастолічний артеріальний тиск ($p = 0,022$) і нижчий рівень холестерину ЛПВЩ ($p = 0,026$) порівняно з носіями Е4. У той же час стратифікація даних пацієнтів з діабетом за генотипами АРОЕ та антигіперглікемічними препаратами виявила значне зниження рівня глюкози через 2 години ($p = 0,004$) і зниження систолічного артеріального тиску ($p < 0,001$) серед носіїв АРОЕ4 порівняно з носіями, які отримували комбіновану терапію. У дослідженні J.Y. Wang та співавт. [38] пацієнти з МС порівняно з контрольною групою мали гірші когнітивні функції та знижену здатність брати участь у повсякденній діяльності ($P = 0,001$ і $0,046$ відповідно). Пацієнти з когнітивною дисфункцією мали більшу поширеність МС (62,1 проти 36,4 %, $P < 0,001$) і частіше були носіями алеля АРОЕ $\epsilon 4$ (22,3 проти 10,1 %, $P = 0,019$). Аналіз дисперсії з повторними вимірюваннями, проведений на основі даних, зібраних під час однорічного спостереження, виявив постійний вплив МС та алеля АРОЕ $\epsilon 4$ на погіршення когнітивних функцій ($p < 0,001$). Отже, у літературі не відзначено прямого зв'язку генотипу АРОЕ з ризиком гіпоглікемії при метаболічному синдромі, однак варіанти АРОЕ впливають на метаболізм глюкози й чутливість до інсуліну, причому АРОЕ4 часто пов'язаний з гіршими результатами (такими як інсулінорезистентність і ризик ЦД2), тоді як АРОЕ2 може мати захисний ефект [39, 37].

З огляду на наведені вище дані питання щодо психоемоційного стану, когнітивних функцій, вмісту олігомерів β -амілоїду в спинномозковій рідині та генотипування аполіпропротеїну Е в пацієнтів з метаболічним синдромом залежно від наявності ЦД, стану глікемії потребують подальшого поглибленого вивчення на більших вибірках пацієнтів.

Висновки

1. Легкий когнітивний розлад діагностовано в майже половини обстежених пацієнтів з МС. При цьому у пацієнтів із ЦД порівняно з обстеженими без ЦД були вірогідно гіршими показники негайної пам'яті та виконавчих функцій і бал за шкалою МоСА, що вказує на можливий негативний вплив ЦД на стан когнітивних функцій у пацієнтів з МС.

2. Виявлено негативний вплив гіпоглікемії на психоемоційний стан пацієнтів з МС.

3. Серед усіх пацієнтів з МС у 9,0 % осіб виявлено генетичний ризик розвитку ХА. Крім того, виявлено зв'язок генотипів АРОЕ $\epsilon 2/\epsilon 4$ з ризиком гіпоглікемії в пацієнтів з метаболічним синдромом.

4. У результаті дослідження показано, що варіативність глікемії та наявність гіпоглікемії виявилися негативними факторами впливу на рівень олігомерів, а саме зниження рівня $A\beta 1-42$ в спинномозковій рідині та зниження коефіцієнта співвідношення $A\beta 1-40/A\beta 1-42$ у пацієнтів з МС.

5. Отже, метаболічний синдром асоціюється з когнітивними порушеннями і змінами в рівні олігомерів β -амілоїду. Виділені негативні фактори ризику (ЦД, гіпоглікемія) когнітивних порушень при МС є модифікованими, що дає нам змогу не тільки лікувати вже існуючі когнітивні порушення, а й проводити профілактику цих станів з метою покращання якості життя наших пацієнтів.

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

Інформація про фінансування: конкурсна робота за рахунок державних коштів.

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

- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009 May-Jun;2(5–6):231–7. doi: 10.1242/dmm.001180. PMID: 19407331; PMCID: PMC2675814.
- Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, Yu JT. 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.
- Sonnino R, Ciccarelli G, Moffa S, Soldovieri L, Di Giuseppe G, Brunetti M, et al. Exploring nutraceutical approaches linking metabolic syndrome and cognitive impairment. *iScience.* 2025 Jan 23;28(2):111848. doi: 10.1016/j.isci.2025.111848. PMID: 40008362; PMCID: PMC11850164.
- Bezrukov VV, Bachinskaya NY, Kopchak OO, Kholin VO, Pulyk OR. Age related characteristics of cognitive changes in patients with metabolic syndrome. *Wiad Lek.* 2018;71(8):1515–1523. PMID: 30684334.
- Ceccarelli D, Solerte SB. Unravelling Shared Pathways Linking Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Sarcopenia. *Metabolites.* 2025 Feb 27;15(3):159. doi: 10.3390/metabo15030159. PMID: 40137124; PMCID: PMC11943464.
- Mullins RJ, Diehl TC, Chia CW, Kapogiannis D. Insulin Resistance as a Link between Amyloid-Beta and Tau Pathologies in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017 May 3;9:118. doi: 10.3389/fnagi.2017.00118. PMID: 28515688; PMCID: PMC5413582.
- Abdalla MMI. Insulin resistance as the molecular link between diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2024 Jul 15;15(7):1430–1447. doi: 10.4239/wjd.v15.i7.1430. PMID: 39099819; PMCID: PMC11292327.
- 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.
9. Verhulst CEM, Fabricius TW, Nefs G, Kessels RPC, Pouwer F, Teerenstra S, et al. Consistent Effects of Hypoglycemia on Cognitive Function in People With or Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2103-2110. doi: 10.2337/dc21-2502. PMID: 35876660; PMCID: PMC9472511.
10. 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.
11. 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.
12. Al-Khatib Y, Akhtar MA, Kanawati MA, Muccheke R, Mahfouz M, Al-Nufoury M. Depression and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 2022 Feb 12;14(2):e22153. doi: 10.7759/cureus.22153. PMID: 35308733; PMCID: PMC8920832.
13. Kopchak O, Pulyk O. Association between depressive symptoms and cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. *Wiad Lek*. 2017;70(4):737-741. PMID: 29064796.
14. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, Gheshlagh RG. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar 2;7(1):4. doi: 10.1186/s40842-021-00117-8. PMID: 33648597; PMCID: PMC7923824.
15. Khawagi WY, Al-Kuraishy HM, Hussein NR, Al-Gareeb AI, Atef E, Elhussieny O, et al. Depression and type 2 diabetes: A causal relationship and mechanistic pathway. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug;26(8):3031-3044. doi: 10.1111/dom.15630. Epub 2024 May 27. PMID: 38802993.
16. Reitan RM. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955;19(5):393-394. doi: 10.1037/h0044509.
17. Egeland J, et al. Working memory: Development, test-retest reliability, and sensitivity of the Digit Span task. *J Int Neuropsychol Soc*. 2025; doi: 10.1080/23279095.2025.2504565.
18. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*. 2006 Mar;13(1):62-79. doi: 10.1177/1073191105283427. PMID: 16443719.
19. van den Berg E, Nys GMS, Brands AMA, Ruis C, van Zandvoort MJE, Kessels RPC. The Brixton Spatial Anticipation Test as a test for executive function: Validity in patient groups and norms for older adults. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(5):695-703. doi: 10.1017/S1355617709990269.
20. Schroeder RW, Twumasi-Ankrah P, Baade LE, Marshall PS. Reliable Digit Span: a systematic review and cross-validation study. *Assessment*. 2012 Mar;19(1):21-30. doi: 10.1177/1073191111428764. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22156721.
21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
22. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001 Sep;16(9):606-13. doi: 10.1046/j.15251497.2001.016009606.x.
23. Troutwine BR, Hamid L, Lysaker CR, Strobe TA, Wilkins HM. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Feb;12(2):496-510. doi: 10.1016/j.apsb.2021.10.002.
24. Mehra A, Suri V, Kumari S, Avasthi A, Grover S. Association of mild cognitive impairment and metabolic syndrome in patients with hypertension. *Asian J Psychiatr*. 2020 Oct;53:102185. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102185.
25. Yang Y, Li Z, Wang Y, Pan G, Wang J, Fu L, Hu T, Gao J. Analysis of the relationship between MCI and metabolic syndrome-related factors in community residents over 50 years old. *Alzheimers Dement*. 2020;16(Suppl 6):e037839. doi: 10.1002/alz.037839.
26. 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: 10.1177/13872877251326553. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40111916.
27. Yen HY, Lin Y, Wang YF, et al. The association between metabolic syndrome components and cognitive function in community-dwelling middle-aged and older adults: the first wave result of a cohort study. *J Health Popul Nutr*. 2025;44:94. doi: 10.1186/s41043-025-00824-3.
28. Oprescu AC, Grosu C, Bild W. Correlations between Cognitive Evaluation and Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2023 Apr 17;13(4):570. doi: 10.3390/metabo13040570. PMID: 37110228; PMCID: PMC10144927.
29. Botnariu G, Popa A, Mitrea G, Manole M, Păcurar M, Anghel M, Curis C, Teodorescu E. Correlation of glycemic and lipid control parameters with cognitive dysfunction scores in type 2 diabetic persons: results from a cross-sectional study. *Rev Chim*. 2018;69:3486-3489. doi: 10.37358/RC.18.12.6775.
30. Kikuchi Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Kaizu S, Ide H, Jodai T, Idewaki Y, Nakamura U, Kitazono T. Association of severe hypoglycemia with depressive symptoms in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015 May 16;3(1):e000063. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000063. PMID: 26019877; PMCID: PMC4442133.
31. Biggers A, Sharp LK, Nimitphong H, Saetung S, Siwasaranond N, Manodpitpong A, et al. Relationship between depression, sleep quality, and hypoglycemia among persons with type 2 diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;15:62-64. doi: 10.1016/j.jcte.2018.12.007.
32. Chang TT, Lung FW, Yen YC. Depressive symptoms, cognitive impairment, and metabolic syndrome in community-dwelling elderly in Southern Taiwan. *Psychogeriatrics*. 2015 Jun;15(2):109-115. doi: 10.1111/psyg.12080. Epub 2014 Dec 17. Erratum in: *Psychogeriatrics*. 2016 Nov;16(6):387. doi: 10.1111/psyg.12228. PMID: 25521171.
33. Gong H, Wang Z, Chen Y, Mi T, Wang Y. Depression reduces cognitive function partly through effects on BMI and hypertension: a large observational study and Mendelian randomization analysis. *BMC Psychiatry*. 2025 Apr 17;25(1):393. doi: 10.1186/s12888-025-06846-9. PMID: 40247239; PMCID: PMC12007223.
34. Santos AN, Ewers M, Minthon L, et al. Amyloid- β oligomers in cerebrospinal fluid are associated with cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(1):171-176. doi: 10.3233/JAD-2012-111361.
35. Ullah R, Park TJ, Huang X, Kim MO. Abnormal amyloid beta metabolism in systemic abnormalities and Alzheimer's pathology: Insights and therapeutic approaches from periphery. *Ageing Res Rev*. 2021 Nov;71:101451. doi: 10.1016/j.arr.2021.101451. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34450351.
36. Brkic M, Balusu S, Van Wonterghem E, Gorlé N, Benilova I, Kremer A, et al. Amyloid β Oligomers Disrupt Blood-CSF Barrier

Integrity by Activating Matrix Metalloproteinases. J Neurosci. 2015 Sep 16;35(37):12766–78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0006-15.2015. PMID: 26377465; PMCID: PMC6795210.

37. Sapkota B, Subramanian A, Priamvada G, Finely H, Blac-kett PR, Aston CE, Sanghera DK. Association of APOE polymorphisms with diabetes and cardiometabolic risk factors and the role of APOE genotypes in response to anti-diabetic therapy: results from the AIDHS/SDS on a South Asian population. *J Diabetes Complications. 2015 Nov–Dec;29(8):1191–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.025. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26318958; PMCID: PMC4656127.*

38. Wang JY, Zhang L, Liu J, Yang W, Ma LN. Metabolic syn-drome, ApoE genotype, and cognitive dysfunction in an elderly popula-

tion: A single-center, case-control study. World J Clin Cases. 2021 Feb 16;9(5):1005–1015. doi: 10.12998/wjcc.v9.i5.1005. PMID: 33644164; PMCID: PMC7896651.

39. Keeney JT, Ibrahim S, Zhao L. Human ApoE Isoforms Differentially Modulate Glucose and Amyloid Metabolic Pathways in Female Brain: Evidence of the Mechanism of Neuroprotection by ApoE2 and Implications for Alzheimer's Disease Prevention and Early Intervention. *J Alzheimers Dis. 2015;48(2):411–24. doi: 10.3233/JAD-150348. PMID: 26402005; PMCID: PMC5485924.*

Отримано/Received 26.01.2026

Рецензовано/Revised 06.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 21.04.2026 ■

Information about authors

Nadiia Zherdova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovative Medical Technologies of NASU, 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, Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; Chief Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovative Medical Technologies of NASU, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2666-0616>

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

Oleksandr Perekhrestenko, MD, DSc, PhD, Deputy Director for Science, Center for Innovative Medical Technologies of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: a.perekhrestenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8240-7095>

Kateryna Hrynevych, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovative Medical Technologies of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: k.hrynevych@kmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-2289-3046>

Olena Stepura, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovative Medical Technologies of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: stepura@nas.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2445-9927>

Olha Orlyk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases, Center for Innovative Medical Technologies of NASU, 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

¹Center for Innovative Medical Technologies of NASU, Kyiv, Ukraine

²Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Assessment of psychoemotional state and cognitive functions in patients with metabolic syndrome

Abstract. Background. Metabolic syndrome is associated with an increased risk of cognitive impairment due to common pathogenic mechanisms, including insulin resistance, inflammation, and oxidative stress. Impaired glycemic control, glycemic variability, and depressive symptoms may further exacerbate cognitive dysfunction, forming a complex interaction between metabolic, psychoemotional and neurodegenerative processes. The aim of this study was to assess cognitive functions in patients with metabolic syndrome; to analyze the psychoemotional state, cognitive functions, the content of amyloid- β oligomers in the cerebrospinal fluid and genotyping of apolipoprotein E (APOE) in patients with metabolic syndrome depending on the presence of diabetes mellitus, glycemic status. **Materials and methods.** The study included 100 patients with metabolic syndrome (50 men and 50 women) aged 18–79 years (mean age 55.27 ± 1.26 years), with a mean body mass index of 33.34 ± 0.62 kg/m². Laboratory and instrumental examinations were performed, including assessment of carbohydrate and lipid metabolism, hormonal profile, and inflammatory markers. Daily glycemic variability was evaluated using continuous glucose monitoring, while body composition was assessed by bioimpedance analysis. Levels of amyloid- β oligomers were assessed in the cerebrospinal fluid. APOE genotyping was performed using polymerase chain reaction. Cognitive functions and psychoemotional status were assessed using standardized neuropsychological tests and validated questionnaires.

Results. Mild cognitive impairment was detected in 48.0 % of patients with metabolic syndrome according to the Montreal Cognitive Assessment. The most prevalent deficit was impaired information processing speed (70–88 % of participants), with additional impairments in executive functions, as well as short- and long-term memory. Patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus also exhibited significantly poorer cognitive performance compared to those without diabetes. Furthermore, a significant negative correlation was identified between the severity of depressive symptoms and cognitive performance, in particular memory and executive functions. Patients with hypoglycemic episodes demonstrated higher levels of anxiety and depression. Moreover, reduced cerebrospinal fluid levels of A β 1–42 and decreased A β 42/A β 40 ratio were more frequently observed in patients with type 2 diabetes mellitus and were associated with glycemic variability and hypoglycemia. An additional association was also found between APOE genotype and the risk of hypoglycemic episodes in patients with metabolic syndrome. **Conclusions.** Metabolic syndrome is associated with cognitive impairment and alterations in amyloid- β metabolism. These changes were more pronounced in the presence of type 2 diabetes mellitus and hypoglycemia. Targeted correction of modifiable metabolic factors may play a key role in preventing cognitive decline.

Keywords: metabolic syndrome; cognitive impairment; depression; glycemic variability; amyloid- β oligomers; apolipoprotein E

Expression of EMT transcription factors Twist1 and Slug in benign and malignant thyroid tumors

Abstract. Background. Papillary thyroid carcinoma (PTC) usually has a favorable prognosis; however, lymph node metastases, extrathyroidal extension, and radioiodine refractoriness significantly contribute to recurrence and reduced survival. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a key mechanism driving invasive and metastatic behavior in PTC, yet its central transcriptional regulators remain incompletely defined. The purpose of the study was to compare the levels of the EMT-associated transcription factors Twist1 and Slug in histologically unchanged conditionally normal (CN) tissue, nodular goiter, PTC tissues, and metastases. **Materials and methods.** Western blotting was used to evaluate the expression of EMT transcription factors Twist1 and Slug (SNAI2) in tissues of nodular goiter, PTC and metastasis. **Results.** No differences in Slug expression were found between CN tissue and nodular goiter. A small but significant increase in Slug concentration was observed in PTC tissues without metastases. In PTC tissues with metastases, Slug expression in the primary tumor was more than 12-fold higher than in CN tissue and more than 4-fold higher than in PTC tissues without metastases. Extremely high levels of Slug were also detected in metastatic tissues. In PTC tissues with and without metastases, Twist1 expression was higher than in CN tissue. **Conclusions.** Current evidence identifies Twist1 and Slug as central regulators of EMT-driven invasion and metastases in PTC. Mechanistically, a Twist1/Slug-EMT-lymph node metastases axis underlies loss of epithelial differentiation, acquisition of invasive traits, and metastatic spread in PTC. Our data demonstrate significant differences in Slug concentration between PTC tissues with and without metastases. Slug expression in PTC tumor tissue with metastases may serve as a biomarker of metastatic potential and as a diagnostic marker for distinguishing benign from malignant thyroid neoplasms.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; Twist1; Slug (SNAI2); epithelial-mesenchymal transition; metastases

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for approximately 80–85 % of all thyroid malignancies and generally exhibits favorable prognosis. However, up to 30–40 % of patients develop cervical lymph node metastases, which are associated with increased recurrence risk and the need for repeated surgical and radioiodine treatments [1–4].

Metastases remains the principal cause of cancer-related mortality. Among the molecular drivers of metastatic dissemination, epithelial-mesenchymal transition (EMT)-associated transcription factors (EMT-TFs) play a central role by reprogramming tumor cells toward a motile, invasive, and therapy-resistant phenotype. Central to EMT are transcription factors such as Twist1, Snail (SNAI1), Slug (SNAI2), ZEB1, and ZEB2, which repress epithelial genes and activate mesenchymal programs. Twist1 and Slug (SNAI2) are

two key EMT-inducing transcription factors that orchestrate cytoskeletal remodeling, cell-cell junction dissolution, extracellular matrix (ECM) degradation, and survival in hostile microenvironments. EMT has emerged as a central biological program enabling invasive growth and lymphatic dissemination in PTC [5–7].

Twist1 and Slug have attracted particular attention due to their strong association with aggressive tumor behavior, metastatic spread, and poor clinical outcomes across multiple cancer types. Although both factors promote EMT, they differ in structure, regulation, and functional specialization, suggesting both overlapping and distinct roles during metastatic progression [8].

Twist1 is a basic helix-loop-helix (bHLH) transcription factor originally identified as a regulator of mesodermal development and neural crest migration. In cancer, Twist1 is

aberrantly reactivated and functions as a master regulator of EMT. Twist1 forms homo- or heterodimers with E-proteins, enabling binding to E-box motifs within target gene promoters. Its oncogenic activity is tightly regulated by post-translational modifications, including phosphorylation, acetylation, and ubiquitination, which influence its stability and transcriptional activity [8–11].

Slug belongs to the Snail family of zinc-finger transcription factors and contains multiple C2H2-type zinc-finger domains that mediate DNA binding. Slug primarily functions as a transcriptional repressor by recruiting co-repressors and chromatin-modifying complexes to epithelial gene promoters. Compared with Snail, Slug often induces a partial or hybrid EMT state, characterized by the coexistence of epithelial and mesenchymal features, which is increasingly recognized as highly metastatic [12–17].

The expression of Twist1 and Slug is regulated by a complex network of signaling pathways and microenvironmental cues. Growth factors such as TGF- β , EGF, FGF, and HGF strongly induce their transcription via SMAD-dependent and MAPK/PI3K/Akt pathways. Hypoxia, through HIF-1 α activation, is a potent inducer of Twist1, linking tumor microenvironmental stress to metastatic competence [11, 14]. Inflammatory cytokines, including TNF- α and IL-6, further enhance Slug expression via NF- κ B and STAT3 signaling in PTC. In addition, epigenetic mechanisms such as promoter methylation, histone modifications, and regulation by microRNAs fine-tune Twist1 and Slug levels, contributing to tumor heterogeneity and phenotypic plasticity [18].

Twist1 and Slug are multifunctional TFs involved in many biological processes and are among the most important regulators of the EMT process in tumor cells, which leads to the formation of metastases [7, 14]. However, controversies surround EMT and EMT-TFs in cancer. The role of EMT-TFs in metastases was challenged by studies using genetically modified mouse models of breast cancer, and in the model of pancreatic cancer with depleted Snail or Twist1, in which EMT was reported to be dispensable for metastases. In addition, concerns were raised that EMT activation is mainly observed under experimental conditions, particularly in cell culture models, but not consistently in human tumors [19]. These conflicting findings indicate that, although EMT and EMT-TFs are key drivers of tumor progression toward metastases, tissue context and the specific attributes of individual EMT-TFs determine their precise functions in cancer biology [20].

Thus, the **purpose** of the study was to compare the levels of the EMT-associated transcription factors Twist1 and Slug in histologically unchanged conditionally normal (CN) tissue, nodular goiter (NG), papillary thyroid carcinoma (PTC) tissues, and metastases (Mts).

Materials and methods

The study protocol was approved by the Institute's Ethics Committee. All patients signed informed consent for further diagnostic and scientific studies of their biomaterials. Post-operative samples of tumor tissue, Mts and CN, obtained from the surgical department of the IEM clinic, were used for the studies. Patients with PTC, MTC and NG participated in the study.

The expression of the EMT transcription factors Twist1 and Slug was determined by Western blotting. Snap-frozen tissue specimens were homogenized with using tissue grinder kit (KONTES #884900) in lysis buffer (25 mM Tris HCl pH 7.4, 1% Triton X100, 150 mM NaCl, 0.1% SDS, 1 mM EDTA, 1% sodium deoxycholate) with 50 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM PMSF and Protease Inhibitor Cocktail Complete Mini (Roche). Lysate aliquots were mixed with Laemmli buffer (30% glycerol, 3% SDS, 125 mM Tris HCl, pH 6.8), resolved by 12% SDS-PAGE, and transferred to nitrocellulose membrane (GVS North America #1212602). The nitrocellulose membranes were stained with Ponceau S (Sigma), blocked with TBST (150 mM NaCl, 50 mM Tris-Cl, Tween 20, pH 7.4) containing 5% BSA (Gold Bio A-421-50) or 5% nonfat dried milk and incubated with primary antibodies diluted in 5% BSA in TBST. After washing and incubation with horseradish peroxidase-coupled secondary antibodies, detection was performed with Western Blotting Luminol Reagent (Santa Cruz, sc-2048).

Rabbit polyclonal antibody against Slug (Invitrogen, PA5-85522) and rabbit polyclonal IgG anti-Twist1 (Merck, T6451) were used. All primary antibodies were used at dilution 1 : 1000. Secondary goat anti-rabbit antibodies conjugated to horseradish peroxidase (Cell signaling, #7074S) were used at dilution 1 : 3500.

All data were visualized using the Invitrogen™ iBright™ FL1000 imaging system. The signal obtained for housekeeping proteins should be linear over a wide concentration range to be used as a reliable reference for normalization. The linear range of these proteins was assessed using a dilution series of the tissue extracts tested. The linear range of β -actin was tested in tissue extracts using a 2-fold dilution series starting at 92 and 88 μ g for normal tissue and metastases, respectively. Under the experimental conditions used, the β -actin signal was found to be linear up to 44–46 μ g of lysate using an exposure time of 1 minute and a primary antibody dilution of 1 : 1000.

Quantitative assessment of Western blotting results in conventional units (integrated optical density) was performed with GelPro 4.0 software.

Results

EMT transcription factor Twist1 expression was studied using biomaterials from patients with PTC without metastases (Mts) and PTC with Mts. Group 1 included 6 samples with 6 samples of PTC without Mts, group 2 included 15 samples of PTC with Mts. Conditionally normal (histologically unchanged) thyroid tissue in each group was used as a control.

Fig. 1 shows the results of Twist1 expression study. In tumor tissue without metastases, the expression of the factor in carcinoma tissue significantly higher than in the conditionally normal tissue. In carcinoma tissue with metastases, Twist1 expression is also higher than in the conditionally normal tissue, but the amplitude of changes is significantly lower than in carcinoma without metastases. The level of Twist1 expression in metastases did not differ from the conditionally normal tissue and lower that in primary tumor (Fig. 1). This can be explained by necessity of Twist1 inhibition for EMT suppression and mesenchymal-epithelial transition (MET) process, which is required in colonization or clonal outgrowth at metastatic sites [7].

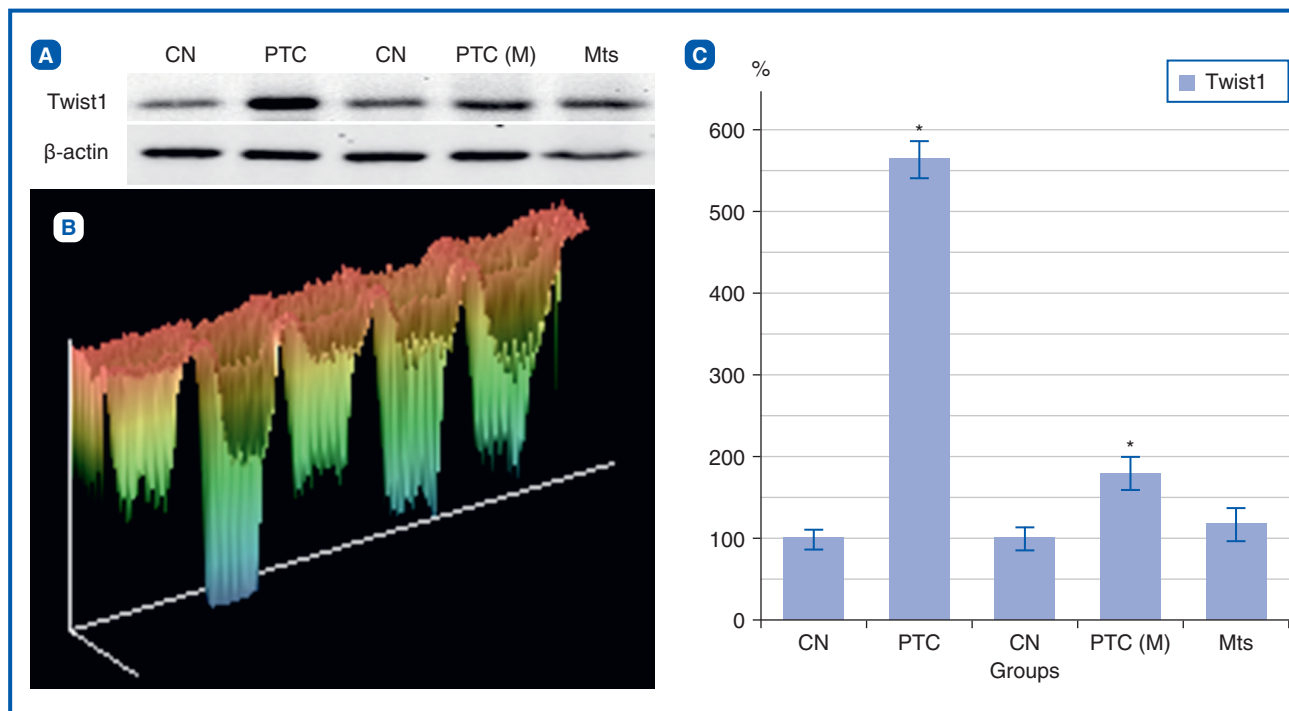


Figure 1. The expression of Twist1 in the thyroid tissue of patients with tumor tissue without metastases and with metastases: A — Western blotting result; B — three-dimensional diagram, the result of protein band scanning; C — graphical assessment of Western blotting results in percentages relative to conventionally normal tissue

Notes: molecular mass of β -actin — 42 kDa, Twist1 ~ 26 (21–30) kDa; CN — conventionally normal (histologically unchanged) tissue (100 %); PTC — carcinoma without metastases; PTC (M) — carcinoma with metastases; Mts — metastases; * — differences from Twist1 expression in conventionally normal tissue and Mts are significant, $P \leq 0.05$.

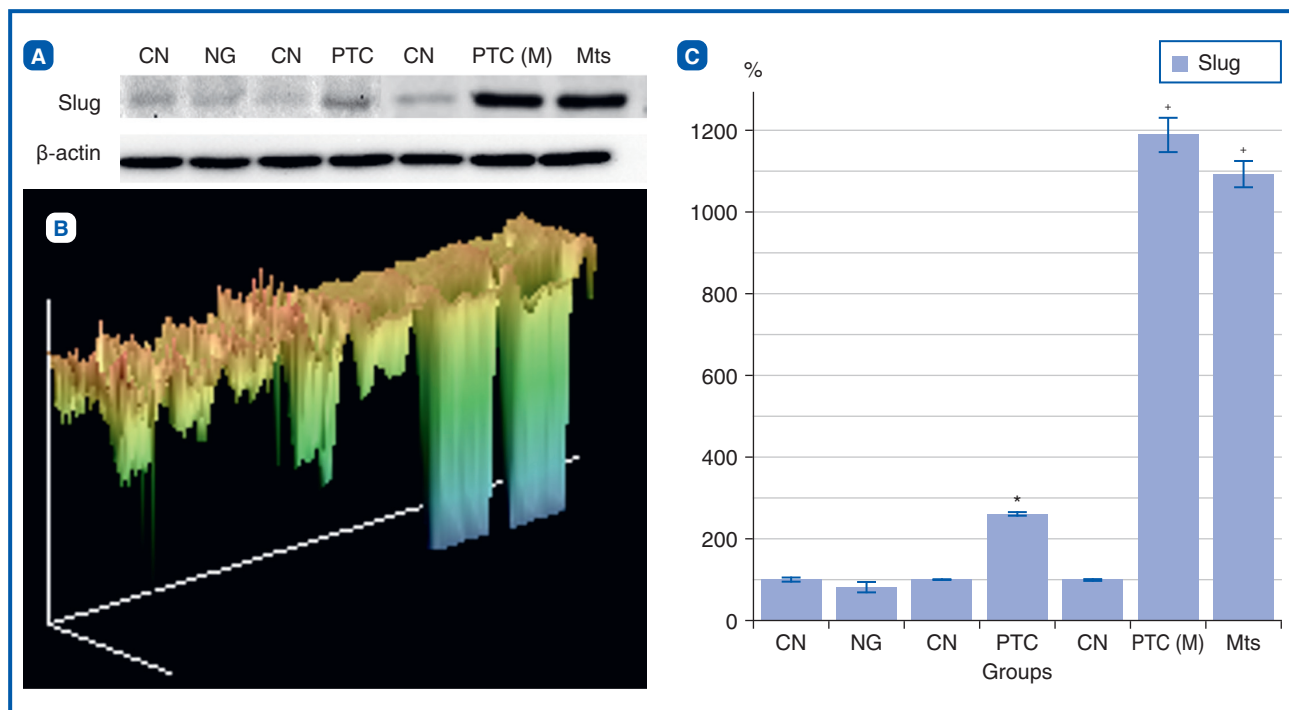


Figure 2. The expression of Slug transcription factor in thyroid tissue of patients with nodular goiter, PTC and PTC with metastases: A — Western blotting result; B — three-dimensional diagram, the result of protein band scanning; C — graphic assessment of Western blotting results in percentages relative to conditionally normal tissue (100 %)

Notes: molecular mass of β -actin — 42 kDa, Slug ~ 30 kDa; CN — conditionally normal (histologically unchanged) tissue (100 %); NG — nodular goiter, PTC — carcinoma without metastases; PTC (M) — carcinoma with metastases; Mts — metastases; * — differences from Slug expression in conditionally normal tissue are significant, $P \leq 0.05$; + — significantly different from CN, NG and PTC tissues without Mts, $P \leq 0.05$.

Slug expression was studied using biomaterials from patients with nodular goiter, PTC without metastases (Mts) and PTC with Mts. Group 1 included 6 samples with nodular goiter, group 2 included 6 samples of PTC without Mts, group 3 included 15 samples of PTC with Mts. Conditionally normal (histologically unchanged) thyroid tissue was used as a control.

No differences of the Slug quantity were found between normal tissue and nodular goiter. A small but significant increase in the concentration of the transcription factor Slug was observed in the PTC tissues without metastases compared with the adjacent normal tissue (Fig. 2). In the tissues of PTC with metastases, the level of Slug expression in the primary tumor was more than 12 times higher than in conditionally normal tissue and more than 4 times higher than in tissues of PTC without metastases. Also, extremely high levels of Slug were observed in the tissues of metastases (Fig. 2).

Discussion

The EMT is regulating by several signaling pathways, including TGF- β , NOTCH, Wnt, TNF- α , Hedgehog, and receptor tyrosine kinases (RTKs). These pathways converge on the main TFs, such as Snail1, Slug, Twist1/2, and ZEB1/2 [14, 21]. The NF- κ B signaling pathway is another mechanism that regulates TFs expression through different mechanisms [18, 22]. EMT-TFs are regulated at transcriptional and posttranslational levels, such as protein phosphorylation, ubiquitination, and RNA modification. Moreover, EMT-TFs can regulate each other through complex feedback networks [23]. Activated Slug inhibit E-cadherin expression by directly binding to E-box sequences within the *CDH1* promoter, thereby blocking transcription and causing epithelial cells to lose intercellular junctions — an initial step toward acquiring mesenchymal characteristics [24].

Twist proteins can both repress and activate transcription and play a crucial role in EMT by repressing epithelial genes and activating mesenchymal gene expression. The interaction between Twist and Slug demonstrates that Twist proteins cannot activate EMT in mammary cells in the absence of Slug, suggesting that Twist may not directly repress E-cadherin transcription but acts indirectly through other regulators [24, 25]. This suggests that Twist proteins may not directly repress the transcription of E-cadherin, but rather act indirectly. Interestingly, Twist has also been reported to suppress colonization and metastatic outgrowth in distant organs, highlighting its context-dependent role in cancer progression [7].

The core set of EMT-TFs comprises Zeb1/2, Snail1/2, and Twist1/2, however information concerning their expression profile and clinical utility during thyroid cancer (TC) progression is still incomplete. Baldini et al. showed that among EMT-TFs, Twist1 plays a prominent role in the partial EMT phenotype observed in PTC, being significantly associated with high-risk clinicopathological features and inversely correlated with E-cadherin expression. Although multivariate analysis did not confirm its independent prognostic value, Twist1 may represent a promising therapeutic target in aggressive TC [26].

Other studies have shown that Twist1 is a key transcription factor promoting thyroid cancer metastases by driving EMT, leading to increased tumor cell invasion, migration, stemness, and resistance to apoptosis. Twist1 is overexpressed in aggressive TC, particularly anaplastic thyroid carcinoma (ATC) and advanced PTC, and is associated with poor prognosis and LNM. Twist1 induces EMT by repressing E-cadherin and upregulating mesenchymal markers such as vimentin, thereby enhancing migratory capacity. High Twist1 expression in PTC is specifically associated with invasive and metastatic patterns in differentiated thyroid carcinomas. Twist1 overexpression has also been linked to increased resistance to chemotherapy drugs such as cisplatin, paclitaxel, and vincristine in thyroid cancer cells [27].

A positive correlation between Twist1 and vimentin expression in PTC has been reported, with high levels of both markers associated with lymph node metastases. Thus, Twist1 plays an important role in inducing EMT in PTC. TNF- α has been shown to induce Twist1 and promote metastases via NF- κ B signaling in PTC [22, 27]. After TNF- α treatment of the PTC cell line TPC-1, Snail and ZEB2 mRNA levels did not change significantly, whereas Slug, Twist1, and ZEB1 expression increased; these effects were reversed by NF- κ B inhibitors [18].

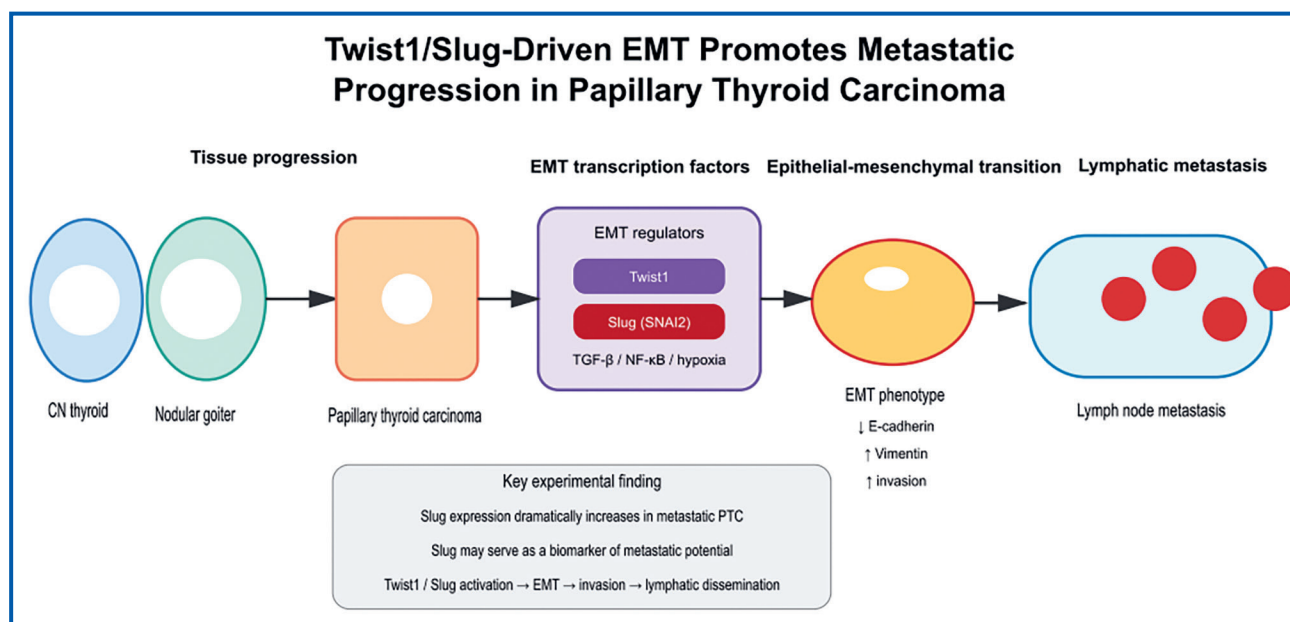
In ATC cells, Twist1 directly binds to the promoters of multiple upregulated genes. HS6ST2, COL1A1, F2RL1, LEPREL1, PDZK1, and PDZK1IP1 were shown to be overexpressed in thyroid carcinoma samples compared with normal thyroid tissue [28].

High protein expression of HIF-1 α , metallothionein, and Slug in PTC is significantly correlated with advanced TNM stage, and concomitant high expression of all three markers is strongly associated with lymph node metastases. These findings suggest that combined evaluation of HIF-1 α , metallothionein, and Slug expression may be useful for predicting the risk of LNM and advanced disease stage [29].

Slug overexpression has also been implicated in promoting migration and invasion of thyroid cancer cells, including ATC. Evidence strongly supports the pro-metastatic role of Slug in ATC in vitro and in vivo. Knockdown of Slug may represent a therapeutic strategy to restore E-cadherin expression and inhibit invasion and metastases, suggesting that targeted Slug suppression could provide new treatment approaches for ATC [30].

Slug also promote chemoresistance by antagonizing p53-mediated apoptosis and by regulating genes involved in cell death and stem cell maintenance [31].

Twist1 and Slug are consistently upregulated in invasive and metastatic PTC, follicular thyroid carcinoma (FTC), and particularly ATC compared with normal thyroid tissue. Their expression correlates with loss of epithelial differentiation, enhanced migratory capacity, and adverse clinicopathological features, including extrathyroidal extension and LNM [13–16]. In PTC, Twist1 and Slug repress epithelial junction proteins, most notably E-cadherin (CDH1), leading to disruption of follicular architecture and loss of apical-basal polarity. This repression is accompanied by upregulation of mesenchymal markers such as vimentin and N-cadherin and increased matrix metalloproteinase expression, facilitating basement membrane degradation and stromal invasion.



Increasing expression of EMT regulators (Twist1, Slug, and Snail) has been reported in follicular tumors across a spectrum of morphological subtypes from low- to high-risk malignancy. EMT regulator expression was higher in widely invasive FTC, poorly differentiated FTC, and ATC, and lower in follicular adenomas and minimally invasive FTC. Differential expression between the tumor center and invasive front was observed. Loss of E-cadherin and EMT regulator expression were significantly correlated with distant metastases and vascular invasion in well-differentiated FTC [16].

Conclusions

Current evidence identifies Twist1 and Slug as central regulators of EMT-driven invasion and metastases in papillary thyroid carcinoma. Mechanistically, a Twist1/Slug-EMT-LNM axis underlies loss of epithelial differentiation, acquisition of invasive traits, and metastatic spread in PTC. Our data indicate significant differences in Slug concentration between PTC tumor tissues with and without metastases. Twist1 levels in PTC tissues with and without metastases were largely comparable, although the magnitude of expression changes differed. Our data demonstrate significant differences in Slug concentration between PTC tissues with and without metastases. Slug expression in PTC tumor tissue with metastases may serve as a biomarker of metastatic potential and as a diagnostic marker for distinguishing benign from malignant thyroid neoplasms.

References

1. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Mar;13(3):184-99. doi: 10.1038/nrc3431.
2. 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.
3. Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the patho-

genesis 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).

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. Debnath P, Huiem RS, Dutta P, Palchaudhuri S. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors. *Biosci Rep*. 2022 Jan 28;42(1):BSR20211754. doi: 10.1042/BSR20211754.
6. Zynych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko M. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. 2024;20(7):517-28. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451 (in Ukrainian).
7. Ghafoor S, Garcia E, Jay DJ, Persad S. Molecular Mechanisms Regulating Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) to Promote Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 2025 May 3;26(9):4364. doi: 10.3390/ijms26094364.
8. Singh S, Chakrabarti R. Consequences of EMT-Driven Changes in the Immune Microenvironment of Breast Cancer and Therapeutic Response of Cancer Cells. *J Clin Med*. 2019 May 9;8(5):642. doi: 10.3390/jcm8050642.
9. Tseng JC, Chen HF, Wu KJ. A twist tale of cancer metastasis and tumor angiogenesis. *Histol Histopathol*. 2015 Nov;30(11):1283-94. doi: 10.14670/HH-11-638.
10. Zhu QQ, Ma C, Wang Q, Song Y, Lv T. The role of TWIST1 in epithelial-mesenchymal transition and cancers. *Tumour Biol*. 2016 Jan;37(1):185-97. doi: 10.1007/s13277-015-4450-7.
11. Zhao Z, Rahman MA, Chen ZG, Shin DM. Multiple biological functions of Twist1 in various cancers. *Oncotarget*. 2017 Mar 21;8(12):20380-20393. doi: 10.18632/oncotarget.14608.
12. Zhang J, Cheng Q, Zhou Y, Wang Y, Chen X. Slug is a key mediator of hypoxia induced cadherin switch in HNSCC: correlations with poor prognosis. *Oral Oncol*. 2013 Nov;49(11):1043-50. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.08.003.
13. Hardy RG, Vicente-Dueñas C, González-Herrero I, Anderson C, Flores T, et al. Snail family transcription factors are implicated in thyroid carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2007 Sep;171(3):1037-46. doi: 10.2353/ajpath.2007.061211.

14. Xiang J, Lv N, Yin S, et al. TGF- β induces EMT in thyroid cancer cells by regulating transcription factors. *Thyroid Res.* 2025 Jun 10;18(1):25. doi: 10.1186/s13044-025-00243-w.
15. Buehler D, Hardin H, Shan W, et al. Expression of epithelial-mesenchymal transition regulators SNAI2 and TWIST1 in thyroid carcinomas. *Mod Pathol.* 2013 Jan;26(1):54-61. doi: 10.1038/modpathol.2012.137.
16. Wu J, Zhang Y, Cheng R, et al. Expression of epithelial-mesenchymal transition regulators TWIST, SLUG and SNAI1 in follicular thyroid tumors may relate to widely invasive, poorly differentiated and distant metastasis. *Histopathology.* 2019 Apr;74(5):780-791. doi: 10.1111/his.13778.
17. Pawlicka M, Gumbarewicz E, Błaszczak E, Stepulak A. Transcription Factors and Markers Related to Epithelial-Mesenchymal Transition and Their Role in Resistance to Therapies in Head and Neck Cancers. *Cancers (Basel).* 2024 Mar 29;16(7):1354. doi: 10.3390/cancers16071354.
18. Lv N, Liu F, Cheng L, Liu F, Kuang J. The Expression of Transcription Factors is Different in Papillary Thyroid Cancer Cells during TNF- α induced EMT. *J Cancer.* 2021 Mar 10;12(9):2777-2786. doi: 10.7150/jca.53349.
19. Ledford H. Cancer theory faces doubts. *Nature.* 2011 Apr 21;472(7343):273. doi: 10.1038/472273a.
20. Stemmler MP, Eccles RL, Brabletz S, Brabletz T. Non-redundant functions of EMT transcription factors. *Nat Cell Biol.* 2019 Jan;21(1):102-112. doi: 10.1038/s41556-018-0196-y.
21. Buyuk B, Jin S, Ye K. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Signaling Pathways Responsible for Breast Cancer Metastasis. *Cell Mol Bioeng.* 2021 Sep 2;15(1):1-13. doi: 10.1007/s12195-021-00694-9.
22. Lv N, Shan Z, Gao Y, et al. Twist1 regulates the epithelial-mesenchymal transition via the NF- κ B pathway in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2016 Mar;51(3):469-77. doi: 10.1007/s12020-015-0714-7.
23. Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis. *J Hematol Oncol.* 2022 Sep 8;15(1):129. doi: 10.1186/s13045-022-01347-8.
24. Bustamante A, Baritaki S, Zaravinos A, Bonavida B. Relationship of Signaling Pathways between RKIP Expression and the Inhibition of EMT-Inducing Transcription Factors SNAIL1/2, TWIST1/2 and ZEB1/2. *Cancers (Basel).* 2024 Sep 17;16(18):3180. doi: 10.3390/cancers16183180.
25. Casas E, Kim J, Bendesky A, Ohno-Machado L, Wolfe CJ, Yang J. Snail2 is an essential mediator of Twist1-induced epithelial mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Res.* 2011 Jan 1;71(1):245-54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2330.
26. Baldini E, Tuccilli C, Pironi D, et al. Expression and Clinical Utility of Transcription Factors Involved in Epithelial-Mesenchymal Transition during Thyroid Cancer Progression. *J Clin Med.* 2021 Sep 9;10(18):4076. doi: 10.3390/jcm10184076.
27. Calangiu CM, Mărgăritescu C, Cernea D, Stepan A, Simionescu CE. The expression of twist in differentiated thyroid carcinomas. *Curr Health Sci J.* 2014 Jul-Sep;40(3):184-9. doi: 10.12865/CHSJ.40.03.05.
28. Di Maro G, Orlandella FM, Bencivenga TC, et al. Identification of targets of Twist1 transcription factor in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):E1617-26. doi: 10.1210/jc.2013-3799.
29. Wang N, Dong CR, Jiang R, et al. Overexpression of HIF-1 α , metallothionein and SLUG is associated with high TNM stage and lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Dec 15;7(1):322-30.
30. Sun W, Yang S, Ma Q, et al. SLUG promotes invasion and metastasis of anaplastic thyroid cancer cells through repression of E-cadherin. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* 2016;9(8):8373-8379.
31. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Feb;20(2):69-84. doi: 10.1038/s41580-018-0080-4.

Received 23.12.2025

Revised 06.04.2026

Accepted 24.04.2026

Information about authors

Petro P. Zynych, PhD in Medicine, Researcher, Department of Endocrine Glands Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: zynchpiter@gmail.com; phone: +380 (97) 405-53-03; <https://orcid.org/0000-0001-8890-4343>

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: levnaty@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0482-5176>

Yevhenii A. Shelkovi, Ultrasound Diagnostician, Junior Research Fellow, Department of Reproductive Endocrinology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: shelkovoy.e.a@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-2255-5773>

Mykhailo Yu. Bolhov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Glands Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: mikebolgov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9011-9982>

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 according to the plan of research work of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine".

Authors' contribution. P.P. Zynych — collection of tumor tissues, data analysis, writing the text; V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk — conducting experiments, data analysis, writing the text; Ye.A. Shelkovi, M.Yu. Bolhov — analysis of literary sources, editing the text.

Зінич П.П., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Шелковой Е.А., Болгов М.Ю.

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

Експресія транскрипційних факторів EMT Twist1 і Slug у доброякісних та злоякісних пухлинах щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) зазвичай має сприятливий прогноз, однак метастазування в лімфатичні вузли, екстратиреоїдне поши-

рення та рефрактерність щодо радіоїодтерапії значною мірою обумовлюють рецидиви і зниження виживання. Епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) є ключовим механізмом,

який керує інвазивною та метастатичною поведінкою при ПКЩЗ, проте його центральні транскрипційні регулятори залишаються не до кінця визначеними. **Мета:** зіставити рівні транскрипційних факторів Twist1 та Slug (SNAI2), пов'язаних з ЕМП, у гістологічно незмінній умовно нормальній (УН) тканині, вузловому зобі, тканині ПКЩЗ і метастазах. **Матеріали та методи.** Для оцінки експресії транскрипційних факторів ЕМП Twist1 та Slug у тканині вузлового зоба, ПКЩЗ та метастазах використано вестерн-блотинг. **Результати.** Не виявлено відмінностей в експресії Slug між УН тканиною та вузловим зобом. Невелике, але вірогідне збільшення концентрації Slug спостерігалось в тканинах ПКЩЗ без метастазів. Експресія Slug у первинних пухлинах ПКЩЗ із метастазами була більше ніж у 12 разів вищою порівняно з УН тканиною та перевищувала рівень у ПКЩЗ без метастазів більше ніж у 4 рази. Надзвичайно високі рівні Slug також виявлено в ме-

тастатичних тканинах. У тканинах ПКЩЗ із метастазами та без них експресія Twist1 була вищою, ніж в УН тканині. **Висновки.** Сучасні дані ідентифікують Twist1 та Slug як центральні регулятори інвазії та метастазування, зумовлених ЕМП, при ПКЩЗ. Механістично вісь Twist1/Slug — ЕМП — метастази лімфатичних вузлів лежить в основі втрати епітеліальної диференціації, набуття інвазивних ознак і поширення метастазів при ПКЩЗ. Наші дані демонструють значні відмінності в концентрації Slug між тканинами ПКЩЗ із метастазами та без них. Експресія Slug у пухлинній тканині ПКЩЗ із метастазами може слугувати біомаркером метастатичного потенціалу й діагностичним маркером диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень щитоподібної залози.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози; Twist1; Slug (SNAI2); епітеліально-мезенхімальний перехід; метастазування

Сергієнко О.О., Гоцько М.Є., Олійник А.Ю., Сергієнко В.О.
ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

Кверцетин і серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті 2-го типу (нарративний огляд)

Резюме. Основним чинником у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу є синергетична взаємодія між оксидативним стресом (ОС), спричиненим гіперглікемією, та хронічним запаленням низької інтенсивності (ХЗНІ). Метаболічна дисрегуляція, мітохондріальна дисфункція, стрес ендоплазматичного ретикулуму та епігенетичне перепрограмування взаємодіють і зумовлюють активацію ОС та каскадів ХЗНІ. Вторинні метаболіти рослинного походження, особливо флавоноїди, на відміну від традиційних синтетичних препаратів із вузьконаправленою дією, демонструють синергичний вплив на кілька біологічних мішеней. Вони здатні одночасно модулювати низку ключових патофізіологічних процесів, що сприяє відновленню окисно-відновної рівноваги та пригніченню запальних реакцій. Це сприяє поліпшенню функціонування судин і уповільненню розвитку ССЗ при ЦД 2-го типу. Попри перспективні експериментальні результати, що свідчать про потенційно позитивний вплив кверцетину на стан серцево-судинної системи при ЦД 2-го типу, дані клінічних досліджень залишаються суперечливими. Це переважно пов'язано з обмеженою кількістю рандомізованих клінічних досліджень (РКД), спрямованих на вивчення ефектів флавоноїду та його похідних. З огляду на це необхідно провести РКД із більш досконалим дизайном і розширеним обсягом вибірки, що дозволить випробувати різні концентрації кверцетину. Такий підхід сприятиме глибшому розкриттю його терапевтичного потенціалу в лікуванні ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Основною метою огляду є аналіз ролі кверцетину у лікуванні ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Додатково висвітлюються сучасні тенденції та визначаються перспективні напрями для майбутніх досліджень у цій галузі. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «цукровий діабет 2-го типу», «серцево-судинні захворювання», «кверцетин». Для виявлення результатів досліджень, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; серцево-судинні захворювання; кверцетин; огляд літератури

Вступ

Патогенез серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу значною мірою зумовлений порушеннями функціонального стану взаємозв'язаної осі «оксидативний стрес (ОС) — хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ)» [1, 2]. Хронічна гіперглікемія водночас активує і запускає кілька взаємопов'язаних патофізіологічних механізмів, зокрема поліоловий та гексозаміновий шляхи, сигнальний механізм протеїнкінази С (Protein kinase C, PKC), а також взаємодію між кінцевими продуктами глікування (Advanced

glycation end products, AGEs) та їх рецептором (Receptor for advanced glycation end products, RAGE) [3, 4]. Такі порушення зумовлюють мітохондріальну дисфункцію, стрес ендоплазматичного ретикулуму (ER) і епігенетичне перепрограмування, що призводить до активації процесів ОС та запальних каскадів [5, 6].

Сучасні підходи до лікування ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу зосереджені на контролі рівня ліпідів, глюкози в крові та артеріального тиску за допомогою медикаментозної терапії, корекції харчування і регулярних фізичних навантажень [7, 8]. Традиційні методи, які

застосовуються в клінічній практиці, як-от інсуліно-сенсibilізатори (бігуаніди і тiazолідиндіони) та інсуліно-носекретагоги (сульфонілсечовини і глініди), демонструють свою ефективність у зниженні рівня глікемії, проте не здатні впливати на складну мережу стресових механізмів [9, 10]. Сучасні цільові препарати, такі як активатори ядерного фактора еритроїдного 2-пов'язаного фактора (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs) були розроблені для подолання обмежень традиційних методів лікування, що фокусуються лише на зниженні рівня глюкози. Водночас ці інноваційні засоби виявляють локалізований вплив на стан осі ОС — ХЗНІ. Проте їхня ефективність залишається обмеженою через одновузловий підхід, який не дозволяє впливати на множинні взаємопов'язані патофізіологічні механізми, характерні для ССЗ при ЦД 2-го типу [11, 12].

Водночас вторинні метаболіти рослинного походження (такі як поліфеноли, терпеноїди та алкалоїди) забезпечують синергетичний вплив на декілька мішеней. Вони можуть одночасно активувати Nrf2-опосередкований антиоксидантний захист, інгібувати сигналізацію ядерного фактора каппа-бі (Nuclear factor kappa-B, NF-κB) та збірку інфламасоми, а також модулювати епігенетичні регулятори. У результаті вторинні метаболіти рослинного походження часто забезпечують більш виражений захист, а саме підвищують антиоксидантну здатність та зменшують вміст маркерів ХЗНІ. Цей багатогранний підхід пропонує різноманітні терапевтичні варіанти у лікуванні ССЗ при ЦД 2-го типу [13].

Поліфеноли є найпоширенішими антиоксидантами в раціоні людини та містяться у великій кількості у фруктах, овочах, а також продуктах, виготовлених на їх основі, таких як зернові культури, напої [14]. Ці вторинні метаболіти поділяють на фенольні кислоти, флавоноїди та нефлавоноїди залежно від їх хімічної будови [15]. Флавоноїди належать до підкласу поліфенолів, однак їх виділяють окремо через значну терапевтичну цінність, особливо у контексті лікування ССЗ при ЦД 2-го типу [16, 17].

На основі вищезазначеного в огляді систематично аналізується значення перехресної взаємодії між ХЗНІ і ОС у патогенезі ССЗ при ЦД 2-го типу та можливість використання кверцетину в їх лікуванні.

1. Перехресна взаємодія між оксидативним стресом і хронічним запаленням низької інтенсивності

Взаємодія гіперактивованого ОС і прозапальних шляхів посилює опосередковані гіперглікемією пошкодження клітини. Оксидативний стрес, індукований реактивними формами кисню (РФК), і різноманітні прозапальні процеси взаємодіють на різних рівнях та викликають безліч патофізіологічних порушень [4, 18]. Гіперглікемія, як відомо, збільшує транспорт глюкози в мітохондрії, що призводить до неефективного переносу електронів через окиснювально-відновні центри і, отже,

генерації супероксид-аніона [19, 20]. Надмірна продукція супероксид-аніона сприяє утворенню інших РФК, зокрема таких як H_2O_2 , OH^- . Взаємодія супероксид-аніона з оксидом азоту (Nitric oxide, NO) супроводжується продукцією пероксинітриду ($ONOO^-$) — потужної сполуки, яка зумовлює нітрузування кількох важливих білків і призводить до функціональних та структурних ушкоджень. Продукти розпаду некротизованих клітин сприяють появі прозапальних клітин у пошкодженій ділянці і, отже, активують локальний запальний процес [21, 22]. Опосередкований гіперглікемією ОС активує також інші метаболічні шляхи клітини, зокрема білок Nrf2, який отримав назву «транскрипційний фактор», і NF-κB. Відомо, що білок Nrf2 є ключовим регулятором у сигнальному шляху, який включає першу лінію захисту проти ОС і підвищення концентрації РФК, завдяки полегшенню активації Nrf2-шляху, що сприяє експресії антиоксидантів і таких цитопротекторних ферментів, як супероксиддисмутаза (СОД), глутатіонпероксидаза (ГПО) та глутатіон-S-трансфераза [23]. Активація Nrf2-шляху є одним із гомеостатичних механізмів захисту клітин від токсичної дії ОС [24, 25]. Проте постійна активація Nrf2 в умовах хронічної гіперглікемії опосередковує дисбаланс окисно-відновного гомеостазу [26, 27]. Оксидативний стрес за участі NF-κB, активатора протеїну-1 (Activating protein-1, AP-1) і сигнальний шлях протеїнкінази, що активується мітогенами (mitogen-activated protein kinase, MAPK), сприяє маніфестації прозапальних процесів. АФК активують ІκB-кіназу (I kappa-B kinase, ІκK), що викликає фосфорилювання інгібітора каппа-бі (Inhibitor kappa-B, ІκB), активацію NF-κB і, як наслідок, загибель клітин [28]. Взаємодія вільного гетеродимера NF-κB з ІκB дозволяє йому долати ядерну мембрану і зв'язуватися з ділянкою хромосоми, що кодує κ-ланцюг імуноглобулінів [29, 30]. Індукція процесів транскрипції цієї ділянки посилює продукцію цитокінів — фактора некрозу пухлини α (ФНП-α), інтерлейкіну (ІЛ)-6 та інших [31, 32]. Оксидативний стрес стимулює стресактивовані протеїнкінази, зокрема, c-Jun N-термінальну кіназу (c-Jun N-terminal kinase, JNK), яка в подальшому активує Jun-субодиницю AP-1 і, отже, стимулює AP-1-опосередковану колагеназу, продукцію трансформуючого фактора росту β1 (Transforming growth factor beta 1, TGF-β1) та цитокінів [33, 34]. Активація AP-1 може сприяти локальному запаленню в судинах і, таким чином, підтримувати прогресування нейрозапальних процесів. Перехресна взаємодія між Nrf2 і NF-κB є фізіологічно і фармакологічно необхідною [4]. Зокрема, стимуляція Nrf2-шляху, як відомо, уповільнює активацію NF-κB за рахунок зниження РФК-опосередкованої активації ІκK та шляхом пригнічення деградації ІκB. Подальша активація NF-κB безпосередньо або опосередковано завдяки використанню гістондеацетилази 3 (Histone deacetylase 3, HDAC3) конкурує з Nrf2 [4, 35]. Взаємодія двох шляхів забезпечує підтримку гомеостазу клітини [36]. Проте ЦД 2-го типу, пов'язаний з надлишковою активацією ОС, може призвести до дисбалансу в осі Nrf2-NF-κB і супроводжуватися фатальними наслідками для клітин [37, 38].

2. Синергетична модифікація оксидативного стресу та хронічного запалення низької інтенсивності за допомогою вторинних метаболітів рослинного походження

Природні сполуки, на відміну від синтетичних препаратів, які переважно впливають на один молекулярний шлях, мають істотну перевагу завдяки багатокомпонентній синергічній дії. Вторинні метаболіти рослинного походження, такі як поліфеноли, флавоноїди, терпеноїди й алкалоїди, здатні одночасно регулювати ключові сигнальні мережі, зокрема АМФ-активовану протеїнкіназу (AMP-activated protein kinase, AMPK)/сіртуїн 1 (Sirtuin, SIRT1), Nrf2 і NF-κB. Це забезпечує потужні антиоксидантні та протизапальні ефекти з мінімальним рівнем токсичності. Сучасні дослідження показують, що окремі природні сполуки можуть прямо впливати на епігенетичні регулятори, змінювати експресію генів і підтримувати їх захисні властивості. Завдяки своєму багатоцільовому механізму дії природні сполуки, порівняно із вузькоспрямованими синтетичними агентами, здатні більше впливати на патологічні процеси, пов'язані з ССЗ при ЦД 2-го типу. Це відкриває перспективи для розробки ефективних і малотоксичних лікувальних стратегій [7]. Проте клінічне використання таких речовин значно ускладнюється через їх низьку біодоступність, варіативність ефективності та індивідуальні особливості пацієнтів [5].

3. Кверцетин

Флавоноїди є природними поліфенольними вторинними метаболітами, що формують одну з найпоширеніших груп поліфенольних сполук у раціоні людини [39]. Їх поділяють на шість основних підкласів: флавоноли, флаволи, флаванони, ізофлаволи, флаваноли та антоціани [40]. Численні дослідження, включно з експериментами *in vitro*, дослідями на тваринах та клінічними випробуваннями, свідчать про здатність флавоноїдів впливати на різні метаболічні процеси при ЦД 2-го типу. Зокрема, флавоноїди сприяють зниженню активності ОС, регулюють стресорні сигнальні шляхи та знижують інтенсивність запальних реакцій [5]. Кверцетин, представник класу флавонолів, є поширеним компонентом у раціоні людини [41]. Кверцетин є найпоширенішим флавонолом, потужним поглиначем РФК, який запобігає спричиненню ОС макромолекулярним пошкодженням, таким як перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Крім того, кверцетин запобігає утворенню РФК, інгібуючи NADPH-оксидазу 2 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase 2, NOX2). Ще однією антиоксидантною дією кверцетину є хелатування Cu^{2+} і Fe^{2+} . Кверцетин також посилює ендогенну антиоксидантну здатність, сприяючи експресії СОД, каталази (КАТ) та ГПО [42].

3.1. Антиоксидантні ефекти кверцетину

Антиоксидантні властивості кверцетину значною мірою реалізуються завдяки його здатності нейтралізувати РФК, хелувати іони металів та зменшувати інтенсивність окисного пошкодження ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [43, 44]. Як природний антиоксидант кверцетин здатен усувати гідроксильні ра-

дикали, пероксид водню (H_2O_2) та супероксидні аніони, що накопичуються в клітинах як *in vivo*, так і *in vitro*. Це забезпечує стабілізацію структури бензольного кільця шляхом збільшення кількості атомів кисню [45, 46]. Крім того, кверцетин стимулює синтез гемоксигенази-1 (Heme oxygenase-1, HO-1), ферменту з антиоксидантними властивостями, який сприяє захисту клітин від ОС [47]. Отже, основна антиоксидантна дія кверцетину пов'язана з його здатністю поглинати вільні радикали [48]. Оксидативний стрес, спричинений РФК, негативно впливає на клітини, і цей процес здебільшого пов'язаний із активацією таких сигнальних шляхів: Nrf2, AMPK, MAPK, позаклітинно сигнал-регульовані протеїнкінази (extracellular regulated protein kinases, ERKs), а також p38 і JNK [5]. Кверцетин ефективно абсорбує РФК, що сприяє підтримці внутрішньоклітинного окиснювально-відновного балансу [49]. Кверцетин здатен очищати РФК у фібробластах серця і пригнічувати їхню проліферацію через блокування активації сигнального шляху MAPK та зниження рівнів фосфорилування ERK, p38 і JNK [50]. Також було показано, що кверцетин активує каспазу-3 (caspase-3, CASP3) і регулює NF-κB через сигнальний шлях фосфатидилінозитол-3-кіназа (Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/протеїнкіназа В (Akt), що сприяє зменшенню продукції РФК і тим самим поліпшенню перебігу атеросклеротичних ССЗ та нейродегенеративних захворювань [51].

У моделі H_2O_2 -індукованого ОС попередня обробка кверцетином істотно знижувала внутрішньоклітинний рівень РФК [52]. Це демонструє потенціал кверцетину у зменшенні накопичення РФК у клітинах, що сприяє захисту від окиснювально-модифікованих пошкоджень [48]. Крім того, кверцетин поліпшує життєздатність клітин за рахунок зниження рівня ОС, спричиненого H_2O_2 . Це супроводжується зменшенням експресії білків, які асоціюються з ОС [53]. Імовірно, антиоксидантний ефект кверцетину зумовлений його хімічною структурою, зокрема наявністю фенольних гідроксильних груп, які здатні забезпечувати антиоксидантну активність [54]. Фенольні гідроксильні групи можуть проявляти антиоксидантну дію і забезпечувати активний водень (H_2) для інактивації вільних радикалів, одночасно окиснюючись до високостабільних вільних радикалів ЛПНЩ [49].

Окрім цього, ключову роль в захисті від ОС відіграють антиоксидантні ферменти, такі як КАТ та СОД [55]. Продемонстровано здатність кверцетину запобігати пошкодженню серця за рахунок підвищення активності СОД, КАТ і ГПО у щурів з гострим інфарктом міокарда [56]. Встановлено, що кверцетин значно знижує концентрацію біомаркерів ОС, таких як малоновий діальдегід та індуцибельна синтаза оксиду азоту (Nitric oxide synthase, iNOS), у тканинах міокарда за умов гіпоксії. Одночасно кверцетин підвищував активність СОД і КАТ [49]. У моделях з Cd-індукованими ССЗ кверцетин забезпечував кардіопротекторний ефект через стимулювання активності СОД, КАТ і ГПО [57].

Окиснення іонів заліза та міді в організмі є одним із чинників підвищення рівня вільних радикалів. У цьому контексті кверцетин демонструє високу здатність до

хелатування іонів металів, що сприяє блокуванню реакції Фентона, зниженню утворення РФК [58, 59]. Дослідження показали, що у стабільних хелатних комплексах з іонами металів кверцетин проявляє більш виражені антиоксидантні властивості [43]. Зокрема, в умовах експериментального моделювання алкогольної хвороби печінки встановлено, що кверцетин інгібує Fe^{2+} -індуковане ПОЛ, активно хелатує іони Fe^{2+} , що сприяє запобіганню переважанню організму залізом та пригніченню окиснювальних пошкоджень [58]. Крім того, кверцетин здатний окиснюватися під дією Cu^{2+} з утворенням стабільних похідних бензохінону. У результаті каталітична активність Cu^{2+} щодо опосередкування ПОЛ знижується. Також було продемонстровано, що хелатування кверцетину з міддю значно пригнічує її здатність індукувати утворення гідроксильних радикалів, а сам кверцетин може захищати ДНК від ушкодження РФК [59, 60].

Підвищений рівень окиснених ЛПНЩ *in vivo* не лише спричиняє некроз або апоптоз ендотеліоцитів, запальних клітин, фібробластів та гладких міоцитів, а й сприяє прогресуванню атеросклеротичних ССЗ [61, 62]. Відомо, що кверцетин може досягати антиоксидантного ефекту шляхом інгібування окиснення ЛПНЩ та зниження внутрішньоклітинної концентрації РФК [49]. Продемонстровано, що підвищення рівня кверцетину у плазмі крові зумовлює зниження показників загального холестерину та холестерину ЛПНЩ (ХС ЛПНЩ). Це пояснюється здатністю кверцетину активізувати фосфорилування MAPK і ERK, що сприяє автофагії та збільшує виживаність клітин. Крім того, кверцетин пригнічує ОС, індукований окисненими ЛПНЩ, через зниження експресії Toll-подібного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) у сигнальному шляху РФК/TLR4. Таким чином, кверцетин ефективно стримує кальцифікацію клітин та остеогенну диференціацію міоцитів, індуковану окисненими ЛПНЩ [49].

3.2. Кверцетин і хронічне запалення низької інтенсивності

Макрофаги відіграють ключову роль у розвитку ХЗНІ. Вони активно продукують прозапальні цитокіни, простагландин E2 (prostaglandin E2, PGE2) і NO, які істотно впливають на перебіг і наслідки ХЗНІ [63]. Попри складність клітинних сигнальних механізмів, регуляція запалення значною мірою залежить від шляхів MAPK і NF- κ B. Ці шляхи визначаються як основні механізми контролю експресії медіаторів запалення [28]. Надмірна активація NF- κ B запускає експресію генів широкого спектру прозапальних цитокінів і хемокінів, молекул клітинної адгезії та білків гострої фази (С-реактивного білка (СРБ), прокальцитоніну, феритину, церулоплазміну та ін.) [64, 65]. При активації макрофагів бактеріальним ліпополісахаридом (Lipopolysaccharide, LPS) MAPK сприяє посиленню вивільнення таких медіаторів запалення, як циклооксигеназа-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2), iNOS і різноманітні цитокіни [66, 67].

Нещодавні дослідження засвідчили, що поліфенольні сполуки здатні зв'язуватися з білками MAPK, що дозволяє знижувати активність сигнальних кіназних шляхів [68]. Одним із найважливіших ефектів кверце-

тину є його здатність модулювати запальні процеси. Він ефективно знижує рівень прозапальних медіаторів, зокрема простагландинів і лейкотрієнів, а також інгібує активність ліпоксигенази та COX-2 [69].

У клітинних лініях гепатоцитів людини продемонстровано, що кверцетин сприяє вираженому зменшенню рівня медіаторів запалення, таких як NOS, COX-2 і СРБ [70]. Численні дослідження *in vitro* підтверджують, що кверцетин здатен пригнічувати LPS-індуковану активацію ІЛ-8 у клітинах A549 (епітеліальні клітини аденокарциноми легень людини), а також зменшувати LPS-стимульовану продукцію ФНП- α у макрофагах [71]. Окрім цього, цей флавоноїд сприяє зниженню рівнів ІЛ-1 α і ФНП- α , що утворюються під впливом LPS. Це, своєю чергою, призводить до зменшення апоптотичної загибелі нейронів, зумовленої активованою мікроглією [72]. У моделях щурів із гострим панкреатитом, індукованим гіпертригліцеридемією, кверцетин виявив протизапальні властивості, знижуючи рівні ФНП- α , ІЛ-1 β , NF- κ B та ІЛ-6, що сприяло зменшенню ступеня гістопатологічних змін [73]. Також встановлено, що кверцетин позитивно впливає на активність шляху AMPK, що сприяє збільшенню синтезу глюкозного транспортера 4-го типу (GLUT4) [74]. Досліди на тваринах продемонстрували зниження рівня глюкози в крові після введення кверцетину у дозах 10, 25 та 50 мг/кг маси тіла [50]. Крім того, було виявлено, що флавоноїд сприяє зниженню GLUT2-опосередкованого всмоктування глюкози в тонкому кишечнику, зменшує ПОЛ і пригнічує інсулінозалежну активацію PI3K [68, 75].

Протизапальні механізми кверцетину включають пригнічення кріопіріну (Cryopyrin, nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3, NLRP3), інфільтрації нейтрофілів, а також шляхів NF- κ B і РФК/AMPK [76]. Кверцетин здатен пригнічувати TLR4-опосередковану експресію медіаторів запалення та цитокінів шляхом блокування активації TLR4 [77]. Крім того, флавоноїд знижує надмірну експресію молекул адгезії та хемокінів [68]. Кверцетин запобігає розвитку LPS-індукованої системної запальної відповіді шляхом інгібування Src і Syk-опосередкованого фосфорилування PI3K [78].

Запальні процеси, пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями (НДЗ), як-от хвороба Паркінсона (ХП) або хвороба Альцгеймера (ХА), характеризуються активацією гліальних клітин, утворенням вільних радикалів і підвищенням рівня маркерів запалення [79, 80]. Дослідження підтверджують протизапальну активність кверцетину при НДЗ [81]. У випадку з ХП кверцетин знижує нейрозапалення шляхом пригнічення експресії ІЛ-6, ІЛ-1 β , iNOS і зменшення продукції РФК [45]. Аналогічно, при ХА запалення, спричинене оксистеролами, зменшується завдяки регулюванню сигнальних шляхів TLR4 і COX-2 під дією кверцетину [68]. Крім того, позитивний вплив флавоноїду досліджувався у контексті захворювань, пов'язаних зі старінням [82]. Зокрема, було висунуто припущення щодо його здатності впливати на SIRT1 як потенційну терапевтичну мішень для лікування таких вікових захворювань, як ХП, ХА та хвороба Гантінгтона [83, 84].

Кверцетин проявляє протизапальну дію шляхом зменшення експресії прозапальних генів, як-от ІЛ-1 β , СОХ-2, ІЛ-6 і ФНП- α в адипоцитах і макрофагах. Ефект досягається шляхом пригнічення активації ядерного фактора NF- κ B і JNK. TLR відіграють ключову роль в імунній системі, забезпечуючи розпізнавання патогенних мікроорганізмів і запуск імунної відповіді. Активація сигнальних шляхів TLR стимулює вироблення прозапальних цитокинів завдяки збільшеній експресії факторів транскрипції, таких як NF- κ B та транскрипційний фактор AP-1 (activating protein-1) [50]. Дослідження демонструють, що кверцетин здатний модулювати запальні процеси через вплив на сигнальний шлях TLR4/NF- κ B [77]. У новонароджених щурів із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи (ЦНС) застосування кверцетину пом'якшувало перебіг патологічних процесів у корі головного мозку шляхом інгібування зазначеного шляху [85]. Крім цього, за фізіологічних умов цей флавоноїд значно посилював експресію інтерферону γ у Т-хелперах 1-го типу (Т helper 1, Th1) і знижував рівень ІЛ-4 у Th2-клітинах мононуклеарної фракції периферичної крові [72]. Додатково кверцетин знижував концентрацію прозапальних молекул, включаючи СОХ-2, NF- κ B, AP-1, MAPK, NOS та СРБ [68, 72].

3.3. Епігенетичне таргетування за допомогою кверцетину

Епігенетичне таргетування за допомогою вторинних метаболітів рослинного походження ґрунтується на їх здатності впливати на механізми епігенетичної регуляції організму. Природні сполуки, такі як рослинні екстракти та їх активні компоненти, можуть впливати на ключові процеси, зокрема метилювання ДНК, модифікації гістонів та інші механізми, з метою регуляції експресії генів і клітинних функцій [86]. Кверцетин забезпечує ацетилювання гістону H3, виступає потенційним інгібітором HDAC3 та стимулює поглинання глюкози через MAPK-залежний механізм [72]. Такі епігенетичні модифікації впливають на основні патофізіологічні процеси, сприяють поліпшенню стану інсулінорезистентності (ІР), захисту функції β -клітин, пригніченню ХЗНІ, а також регуляції глюконеогенезу і продукції глюкози. Це підвищує терапевтичну ефективність кверцетину при комплексному лікуванні ЦД 2-го типу та ССЗ при ЦД 2-го типу [87].

3.4. Кверцетин, цукровий діабет 2-го типу і серцево-судинні захворювання

Результати низки випробувань продемонстрували, що *in vitro* кверцетин пригнічує активність ферментів, залучених у метаболізм вуглеводів, зокрема α -глюкозидази та панкреатичної α -амілази. Це уповільнює гідроліз крохмалю, знижує швидкість абсорбції глюкози та сприяє регуляції постпрандіальної гіперглікемії [88, 89]. Дослідження на щурах із стрептозотодин (СТЦ)-індукованим діабетом показали здатність кверцетину знижувати рівень глюкози в крові та поліпшувати толерантність до неї [90].

Нещодавні дослідження підтвердили, що кверцетин у дозуванні 150 мг/кг сприяє поліпшенню перебігу ретинопатії у щурів зі СТЦ-індукованим діабетом. Ефект досягається завдяки зниженню експресії моноцитар-

ного хемоатрактантного протеїну-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), матричної металопротеїнази-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) і фактора росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor, VEGF), а також зменшенню пошкодження білків, зумовленого ОС [75, 90]. Дослідження *in vitro* на ендотеліальних клітинах сітківки ока людини демонструють, що кверцетин здатний пригнічувати клітинну проліферацію, спричинену високим рівнем глюкози, шляхом зниження вироблення VEGF [91]. Крім того, продемонстровано, що кверцетин блокує сигнальний шлях Sphingosine kinase 1 (SPHK1)-Sphingosine-1-phosphate (S1P) і, отже, пригнічує розвиток фіброзу нирок [13].

Клінічні дослідження підтверджують, що прийом добавок кверцетину (≥ 500 мг на день протягом щонайменше 8 тижнів) сприяє значному поліпшенню рівня глюкози натще, показників гомеостатичної моделі індексу інсулінорезистентності Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) і зниженню концентрації маркерів запалення (наприклад, ФНП- α та ІЛ-6) у пацієнтів із ЦД 2-го типу та метаболічним синдромом (МС). Подібні позитивні зміни метаболічних процесів були зафіксовані у жінок із синдромом полікістозних яєчників [13]. Більше того, кверцетин активує інсулінозалежний сигнальний шлях MAPK і сприяє фосфорилуванню сигнального каскаду PI3K/Akt, що пояснює його антидіабетичні властивості на молекулярному рівні [75]. Загалом цей багатодіючий механізм дії кверцетину забезпечує антиоксидантний захист, знижує запальні процеси та порушення метаболізму глюкози. Таким чином, кверцетин має значний потенціал для профілактики і лікування ЦД 2-го типу та його ускладнень [13, 92].

Кверцетин був визнаний ефективним у зменшенні ознак МС [93, 94]. Ефективне управління метаболічними розладами за допомогою кверцетину опосередковується кількома механізмами, зокрема шляхом збільшення рівня адипонектину, зниження вмісту лептину, ІР, підвищення антиоксидантної активності, рівня інсуліну та блокування Ca^{2+} -каналів [93]. Крім того, кверцетин виявляє кардіопротекторну дію в різних культурах клітин і тваринних моделях ССЗ завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям [95]. До основних особливостей кверцетину при ожирінні належать його участь у процесах термогенезу, потемніння білої жирової тканини (white adipose tissue, WAT) та регуляції запалення коричневої жирової тканини (Brown adipose tissue, BAT) [42].

Результати рандомізованого подвійного сліпого перекресного дослідження за участю 24 пацієнтів з ЦД 2-го типу показали, що застосування 400 мг кверцетину сприяє ефективному зниженню постпрандіальної гіперглікемії. Автори вважають, що механізм дії кверцетину пов'язаний із пригніченням активності α -глюкозидази в кишечнику, що може зробити його перспективним природним засобом для контролю постпрандіальної глікемії [96]. Інше клінічне дослідження, проведене за участю 47 пацієнтів із ЦД 2-го типу, мало на меті оцінити антиоксидантний вплив кверцетину у дозі 250 мг на добу протягом 8 тижнів. У ході дослідження було встановле-

но, що порівняно з плацебо кверцетин значно підвищував загальну антиоксидантну здатність і знижував рівень окиснених ЛПНЩ у сироватці крові. Однак жодного впливу на глікемічні показники, такі як рівень інсуліну у крові, препрандіальна глікемія або вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c), не спостерігалось. Параметри ліпідного профілю також залишилися без змін. На основі отриманих результатів автори зазначають, що кверцетин позитивно впливає на антиоксидантний статус організму, проте не впливає на глікемічний і ліпідний статус [97]. Водночас висновки метааналізу та систематичного огляду, які включили дані 9 РКД, свідчать про те, що призначення пацієнтам з метаболічним синдромом кверцетину у дозуванні ≥ 500 мг на добу протягом ≥ 8 тижнів здатне знижувати рівень препрандіальної глікемії та значно зменшувати концентрацію інсуліну [98].

Антигіпертензивні, антиатеросклеротичні та судинорозширювальні ефекти кверцетину, а також його участь у процесах селективного видалення старіючих ендотеліальних клітин вказують на те, що цей флавоноїд має кардіопротекторні властивості [76, 93]. У хворих на ЦД 2-го типу продемонстровано, що харчові добавки, які містять антоціани, поліпшують метаболізм глюкози та ліпідів, а також перебіг ХЗНІ [99]. Застосування кверцетину сприяє позитивним змінам ліпідограми, зниженню маси тіла та ІМТ. Отже, цей антиоксидант може пригнічувати механізми, пов'язані з ожирінням, що беруть участь у патогенезі МС [99]. Результати систематичного огляду, проведеного Н. Gouveia et al. (2022), свідчать про те, що флавоноїди можуть значно модулювати кілька метаболічних параметрів, зокрема ліпідний профіль, АТ і рівень глюкози в крові. У клінічному дослідженні за участю жінок із ЦД 2-го типу було показано значне зниження рівня систолічного АТ при застосуванні добавок кверцетину [100], тому є підстави розглядати вживання флавоноїдних дієтичних добавок як стратегію для поліпшення деяких метаболічних параметрів і, як наслідок, зниження ризику захворювань, пов'язаних із МС [101].

Кверцетин підвищує кардіопротекцію шляхом стимуляції активності ендотелінових рецепторів і збільшення синтезу NO при моделюванні СТЦ-індукованого діабету [75]. У тварин із гіперліпідемією флавоноїд пригнічував активність 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази, що сприяло зменшенню рівня тригліцеридів, загального холестерину, а також ХС ЛПНЩ і ліпопротеїнів дуже низької щільності. Водночас спостерігалось підвищення рівнів адипонектину та ХС ліпопротеїнів високої щільності [90]. Також було відзначено, що кверцетин здатний пригнічувати надмірну експресію фактора росту сполучної тканини (Connective tissue growth factor, CTGF) і TGF- β 1. Це сприяло поліпшенню функціонального стану нирок у щурів з діабетичною хворобою нирок [102].

Дослідження засвідчили, що кверцетин може ефективно запобігати та полегшувати перебіг ССЗ при ЦД 2-го типу [103]. Корисні ефекти кверцетину зумовлені потужними антиоксидантними та протизапальними властивостями. Кверцетин впливає на різноманітні молекулярні мішені, зокрема ФНП- α , NF- κ B, АМПК, Akt

та Nrf2. Кверцетин стимулює експресію Nrf2 і сприяє його переміщенню до ядра, що забезпечує активацію антиоксидантних генів [104]. Водночас кверцетин пригнічує підвищену експресію iNOS через інгібування запальних сигнальних шляхів, таких як NF- κ B. Це призводить до зменшення надмірного вироблення NO і зниження активності ОС [50]. Кверцетин впливає на активність COX-2, що послаблює вивільнення прозапальних цитокінів, як-от ФНП- α , IL-6, IL-1 β та IL-8 [68]. Крім того, було доведено, що кверцетин сприяє секреції протизапального цитокіну IL-10 [72].

Основною метою проспективного РКД була оцінка клінічної ефективності застосування кверцетину у групі зі 100 хворих, які страждають на ЦД 2-го типу. Пацієнти були рандомізовані в контрольну або інтервенційну групи. Контрольна група отримувала лише стандартне лікування, тоді як у інтервенційній групі хворі додатково вживали кверцетин у дозі 500 мг щодня протягом 12 тижнів. Після цього був 8-тижневий період вимивання, який завершувався ще одним 12-тижневим етапом прийому кверцетину. Загальна тривалість дослідження становила 32 тижні, кверцетин застосовувався як доповнення до стандартного лікування. Встановлено, що порівняно з контролем вміст HbA1c значно знизився. Крім того, кверцетин сприяв суттєвому поліпшенню показників систолічного АТ, тривалості нічного сну, рівня тривожності та загальної якості життя, включно з фізичними та психологічними складниками. Таким чином, кверцетин демонструє перспективність як добавка для підтримки способу життя при лікуванні ЦД 2-го типу [105].

Оксидативний стрес, зумовлений хронічною гіперглікемією, є ключовим фактором у розвитку ускладнень, що впливають на ЦНС, та може спричиняти НДЗ, такі як ХП і ХА [106, 107]. Результати останніх досліджень демонструють, що введення кверцетину сприяє поліпшенню когнітивних функцій, зокрема пам'яті, а також нормалізації енергетичного обміну в мозку щурів з СТЦ-індукованим діабетом [90]. В роботі Р. Bellavite (2023) розглядаються нейропротекторні ефекти флавоноїдів (особливо гесперидину та кверцетину, які є найбільш поширеними) на прикладі тваринних моделей депресії, нейротоксичності, ХА і ХП. Вони свідчать про зниження активності ферментів, що продукують РФК і фероптоз, інгібування моноаміноксидази, стимуляцію системи «транскрипційний фактор Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент» (Antioxidant response element, ARE), індукцію синтезу нейротрофічного фактора мозку (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), а при ХА — запобігання агрегації бета-амілоїду (A β). Встановлено, що інгібування нейрозапальних процесів зменшує продукцію цитокінів, зокрема ФНП- α та IL-1 β , мікроглію та астроцитами через модуляцію регуляторних білків, таких як NF- κ B та NLRP3-інфламасом [108, 109].

Висновки

Патогенез ССЗ при ЦД 2-го типу — це надзвичайно складний процес із багатьма аспектами, які ще залишаються недостатньо з'ясованими. Відсутність повного розуміння механізмів виникнення і прогресування ССЗ

обмежує доступність адекватних методів їх лікування. Хронічна гіперглікемія є ключовим чинником, який сприяє патологічним змінам через поєднання метаболічної дисрегуляції, мітохондріальної дисфункції, стресу ЕР та епігенетичних модифікацій. Усі названі фактори призводять до ОС і ХЗНІ, що, у свою чергу, зумовлює пошкодження судинної системи. Водночас транскрипційний фактор Nrf2 є центральним регулятором механізмів антиоксидантного захисту та протизапальних реакцій, який забезпечує клітинний захист від ОС та ХЗНІ. У зв'язку з цим розробка фармакологічних агентів, здатних активувати Nrf2, є перспективною стратегією у профілактиці та терапії ССЗ при ЦД 2-го типу.

Серед перспективних речовин значну увагу привертають вторинні метаболіти рослинного походження, такі як флавоноїди. Це сполуки, які мають унікальний терапевтичний потенціал завдяки своїй багатовекторній дії. На відміну від традиційних лікарських засобів, що специфічно впливають лише на один метаболічний шлях, флавоноїди здатні одночасно активувати Nrf2-опосередковані антиоксидантні механізми, пригнічувати сигнальні шляхи NF-κB та інфлазасомної активації, а також модулювати епігенетичні процеси регуляції. Завдяки цьому флавоноїди можуть забезпечувати комплексний захист організму шляхом посилення антиоксидантних механізмів та зниження показників ХЗНІ. Цей багатовимірний терапевтичний ефект часто перевищує функціональність лікувальних підходів, орієнтованих виключно на контроль глікемії, і надає широкі можливості для лікування ССЗ при ЦД 2-го типу.

Кверцетин є поширеним флавоноїдом, який характеризується значними антиоксидантними та протизапальними властивостями. Відомо, що ця сполука взаємодіє із сигнальним шляхом Nrf2 і сприяє послабленню ОС і ХЗНІ. Крім того, кверцетин демонструє здатність регулювати функціонування мітохондрій, механізми апоптозу та автофагії, а також впливати на рівень біомаркерів клітинного ушкодження. Завдяки таким властивостям кверцетин вважається ефективною терапевтичною опцією для лікування ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Попри значний потенціал кверцетину, його ефективність обмежується низькою біодоступністю при пероральному застосуванні, як це було виявлено в низці досліджень [110, 111]. У зв'язку з цим спрямовані зусилля на вдосконалення технологій доставки кверцетину через подолання таких перешкод, як погана водорозчинність і нестабільність у фізіологічному середовищі.

Попри перспективні експериментальні результати, що свідчать про потенційно позитивний вплив кверцетину на серцево-судинну систему, дані клінічних досліджень залишаються суперечливими. Це переважно пов'язано з обмеженою кількістю РКД, спрямованих на вивчення ефектів флавоноїду та його похідних. З огляду на це необхідно провести РКД із більш досконалим дизайном і розширеним обсягом вибірки, що дозволить випробувати різні концентрації кверцетину. Такий підхід сприятиме глибшому розкриттю його терапевтичного потенціалу у лікуванні ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Крім того, слід приділити особливу увагу оцінці можливих побічних ефектів.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Етіологія, патогенез, лікування та профілактика захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної та травної систем у військових і цивільних» кафедри ендокринології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (номер держреєстрації 0125U000933).

Внесок авторів. Сергієнко О.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Гоцко М.Є. — концепція, написання тексту, редагування; Олійник А.Ю. — аналіз літератури, редагування; Сергієнко В.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Ritchie RH, Abel ED. *Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease.* *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1501-1525. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.
2. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. *Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy.* In: Saldaña JR, editor. *Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG; 2019. 825-850 pp. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_53.
3. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. *Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences.* In: Sinha RP, editor. *Circadian Rhythms and Their Importance.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274.
4. Liu S, Liu J, Wang Y, Deng F, Deng Z. *Oxidative Stress: Signaling Pathways, Biological Functions, and Disease.* *MedComm (2020).* 2025 Jul 1;6(7):e70268. doi: 10.1002/mco2.70268.
5. Liu J, Li K, Yi Z, Saqirile, Wang C, Yang R. *Oxidative-Inflammatory Crosstalk and Multi-Target Natural Agents: Decoding Diabetic Vascular Complications.* *Curr Issues Mol Biol.* 2025 Aug 4;47(8):614. doi: 10.3390/cimb47080614.
6. Yang W, Guo J, Song J, Guo S. *Studies of Foxo1 over the Past 25 Years: Mechanisms of Insulin Resistance and Glucose Dysregulation.* *Cells.* 2026 Jan 8;15(2):109. doi: 10.3390/cells15020109.
7. Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R. *Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.* *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Aug 17;14(8):806. doi: 10.3390/ph14080806.
8. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. *Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview.* *Endocr Regul.* 2022 Oct 20;56(4):284-294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
9. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. *Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus / Guide for type 2 diabetes mellitus (Review).* *Diabetes und Stoffwechsel.* 2000 Mar 20;9(2):104-136. ISSN: 09420037.
10. Gieroba B, Kryska A, Sroka-Bartnicka A. *Type 2 diabetes mellitus — conventional therapies and future perspectives in innovative treatment.* *Biochem Biophys Rep.* 2025 May 2;42:102037. doi: 10.1016/j.bbrep.2025.102037.
11. Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, et al. *Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor ago-*

- nists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2024 Mar;213:19-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.015.
12. Khattab E, Kyriakou M, Leonidou E, et al. Critical Appraisal of Pharmaceutical Therapy in Diabetic Cardiomyopathy—Challenges and Prospectives. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 Jan 20;18(1):134. doi: 10.3390/ph18010134.
13. Liu X, Liang Q, Qin Y, Chen Z, Yue R. Advances and Perspectives on the Anti-Fibrotic Mechanisms of the Quercetin. *Am J Chin Med.* 2025;53(5):1411-1440. doi: 10.1142/S0192415X25500545.
14. Saad AM, Mohammed DM, Alkafaas SS, et al. Dietary polyphenols and human health: sources, biological activities, nutritional and immunological aspects, and bioavailability — a comprehensive review. *Front Immunol.* 2025 Nov 3;16:1653378. doi: 10.3389/fimmu.2025.1653378.
15. Ciupei D, Colișar A, Leopold L, Stănilă A, Diaconeasa ZM. Polyphenols: From Classification to Therapeutic Potential and Bioavailability. *Foods.* 2024 Dec 20;13(24):4131. doi: 10.3390/foods13244131.
16. Caiati C, Jirillo E. Cellular and Molecular Bases for the Application of Polyphenols in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Diseases.* 2025 Jul 15;13(7):221. doi: 10.3390/diseases13070221.
17. Clemente-Suárez VJ, Martín-Rodríguez A, Beltrán-Velasco AI, et al. Functional and Therapeutic Roles of Plant-Derived Antioxidants in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms, Challenges, and Considerations for Special Populations. *Antioxidants (Basel).* 2025 Jun 13;14(6):725. doi: 10.3390/antiox14060725.
18. González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int J Mol Sci.* 2023 May 27;24(11):9352. doi: 10.3390/ijms24119352.
19. Hussain A. Chronic hyperglycemia and cardiovascular dysfunction: an in-depth exploration of metabolic and cellular pathways in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol Endocrinol Rep.* 2025 Dec 12;11(1):39. doi: 10.1186/s40842-025-00247-3.
20. Roy B. Pathophysiological Mechanisms of Diabetes-Induced Macrovascular and Microvascular Complications: The Role of Oxidative Stress. *Med Sci (Basel).* 2025 Jul 2;13(3):87. doi: 10.3390/medsci13030087.
21. Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Andrés Juan C, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Superoxide Anion Chemistry — Its Role at the Core of the Innate Immunity. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 17;24(3):1841. doi: 10.3390/ijms24031841.
22. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023 Oct;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
23. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul.* 2021;55(4):224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
24. Moratilla-Rivera I, Sánchez M, Valdés-González JA, Gómez-Serranillos MP. Natural Products as Modulators of Nrf2 Signaling Pathway in Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 13;24(4):3748. doi: 10.3390/ijms24043748.
25. Buttari B, Tramutola A, Rojo AI, et al. Proteostasis Decline and Redox Imbalance in Age-Related Diseases: The Therapeutic Potential of NRF2. *Biomolecules.* 2025 Jan 13;15(1):113. doi: 10.3390/biom15010113.
26. Albert-Garay JS, Riesgo-Escovar JR, Salceda R. High glucose concentrations induce oxidative stress by inhibiting Nrf2 expression in rat Müller retinal cells in vitro. *Sci Rep.* 2022 Jan 24;12(1):1261. doi: 10.1038/s41598-022-05284-x.
27. Neagu M, Constantin C, Surcel M, et al. Diabetic neuropathy: A NRF2 disease? *J Diabetes.* 2024 Sep;16(9):e13524. doi: 10.1111/1753-0407.13524.
28. Xiao K, Liu C, Tu Z, et al. Activation of the NF- κ B and MAPK Signaling Pathways Contributes to the Inflammatory Responses, but Not Cell Injury, in IPEC-1 Cells Challenged with Hydrogen Peroxide. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 21;2020:5803639. doi: 10.1155/2020/5803639.
29. Bruzeau C, Cook-Moreau J, Pinaud E, Le Noir S. Contribution of Immunoglobulin Enhancers to B Cell Nuclear Organization. *Front Immunol.* 2022 Jun 24;13:877930. doi: 10.3389/fimmu.2022.877930.
30. Desideri E, Castelli S, Ciriolo MR. MAPK Signaling in the Interplay Between Oxidative Stress and Autophagy. *Antioxidants (Basel).* 2025 May 30;14(6):662. doi: 10.3390/antiox14060662.
31. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2017. 79-154 pp.
32. Mao H, Zhao X, Sun SC. NF- κ B in inflammation and cancer. *Cell Mol Immunol.* 2025 Aug;22(8):811-839. doi: 10.1038/s41423-025-01310-w.
33. Serhiyenko V, Sehin V, Serhiyenko A. Vitamin B₁₂, depression and type 2 diabetes (literature review). *Problems of Endocrine Pathology (Ukraine).* 2025;82(4):54-69. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2025.4.07.
34. Shashikanth N, Alaidi O, Basa L, Taank S, Rao R, Seetharaman J. Role of C-Jun N-Terminal Kinases on a Stressed Epithelium: Time for Testing Isoform Specificity. *Biology (Basel).* 2025 Jun 3;14(6):649. doi: 10.3390/biology14060649.
35. Chu CT, Uruno A, Katsuoka F, Yamamoto M. Role of NRF2 in Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2024 Dec 13;13(12):1529. doi: 10.3390/antiox13121529.
36. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problems of Endocrine Pathology (Ukraine).* 2024 Mar 14;81(1):77-83. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
37. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel).* 2024 Apr 12;13(4):455. doi: 10.3390/antiox13040455.
38. Li R, Yan X, Zhao Y, et al. Oxidative Stress Induced by Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (NRF2) Dysfunction Aggravates Chronic Inflammation Through the NAD⁺/SIRT3 Axis and Promotes Renal Injury in Diabetes. *Antioxidants (Basel).* 2025 Feb 25;14(3):267. doi: 10.3390/antiox14030267.
39. Lemanowicz J, Gawlińska K, Jaskulski I, Jaskulski D, Sar M. Flavonoids in Plants and Human Health: From Biosynthesis to Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Molecules.* 2025 Dec 24;31(1):66. doi: 10.3390/molecules31010066.
40. Chen S, Wang X, Cheng Y, Gao H, Chen X. A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids. *Molecules.* 2023 Jun 25;28(13):4982. doi: 10.3390/molecules28134982.
41. Vollmannová A, Bojňanská T, Musilová J, Lidíková J, Cířřová M. Quercetin as one of the most abundant represented biological valuable plant components with remarkable chemoprotective effects —

A review. *Heliyon*. 2024 Jun 20;10(12):e33342. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33342.

42. Kábelová A, Malínská H, Marková I, Hüttl M, Chylíková B, Šeda O. Quercetin supplementation alters adipose tissue and hepatic transcriptomes and ameliorates adiposity, dyslipidemia, and glucose intolerance in adult male rats. *Front Nutr*. 2022 Sep 29;9:952065. doi: 10.3389/fnut.2022.952065.
43. Yang D, Wang T, Long M, Li P. Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec 30;2020:8825387. doi: 10.1155/2020/8825387.
44. Al-Zharani M, Mubarak M, Rudayni HA, Al-Doaiss AA, Abd-Elwahab MM, Al-Eissa MS. Quercetin as a Dietary Supplementary Flavonoid Alleviates the Oxidative Stress Induced by Lead Toxicity in Male Wistar Rats. *Nutrients*. 2023 Apr 14;15(8):1888. doi: 10.3390/nu15081888.
45. Rarinca V, Nicoara MN, Ureche D, Ciobica A. Exploitation of Quercetin's Antioxidative Properties in Potential Alternative Therapeutic Options for Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jul 13;12(7):1418. doi: 10.3390/antiox12071418.
46. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem*. 2023 May 10;11:1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
47. Li Z, Li Y, Jiang T, Wang Y, Li C, He Z. Quercetin and Its Metabolites: Mechanistic Insights as the Basis of Their Therapeutic Potential in NAFLD and HCC. *Molecules*. 2025 Nov 17;30(22):4441. doi: 10.3390/molecules30224441.
48. Qi W, Qi W, Xiong D, Long M. Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules*. 2022 Oct 3;27(19):6545. doi: 10.3390/molecules27196545.
49. Zhang W, Zheng Y, Yan F, Dong M, Ren Y. Research progress of quercetin in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Nov 16;10:1203713. doi: 10.3389/fcvm.2023.1203713.
50. Alharbi HOA, Alshebri M, Babiker AY, Rahmani AH. The Role of Quercetin, a Flavonoid in the Management of Pathogenesis Through Regulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Biological Activities. *Biomolecules*. 2025 Jan 20;15(1):151. doi: 10.3390/biom15010151.
51. Li Y, Man M, Tian Y, et al. Quercetin protects against neuronal toxicity by activating the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway in vivo models of MPTP-induced Parkinson's disease. *Inflammopharmacol*. 2025;33:4063-4076. doi: 10.1007/s10787-025-01712-2.
52. Zhang Z, Yi P, Yi M, et al. Protective Effect of Quercetin against H₂O₂-Induced Oxidative Damage in PC-12 Cells: Comprehensive Analysis of a lncRNA-Associated ceRNA Network. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec 1;2020:6038919. doi: 10.1155/2020/6038919.
53. Peng C, Li H, Mao Q, et al. Quercetin inhibits hydrogen peroxide-induced cleavage of heat shock protein 90 to prevent glutathione peroxidase 4 degradation via chaperone-mediated autophagy. *Phyto-medicine*. 2025 Jan;136:156286. doi: 10.1016/j.phymed.2024.156286.
54. Amić A, Mastil'ák Cagardová D. A DFT Study on the Kinetics of HOO \cdot , CH₃OO \cdot , and O₂ \cdot^- Scavenging by Quercetin and Flavonoid Catecholic Metabolites. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 25;12(6):1154. doi: 10.3390/antiox12061154.
55. Anwar S, Sarwar T, Khan AA, Rahmani AH. Therapeutic Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase (SOD) in Different Pathogenesis. *Biomolecules*. 2025 Aug 5;15(8):1130. doi: 10.3390/biom15081130.
56. Albadrani GM, BinMowyna MN, Bin-Jumah MN, El-Akabaw G, Aldera H, Al-Farga AM. Quercetin prevents myocardial infarction adverse remodeling in rats by attenuating TGF- β 1/Smad3 signaling: Different mechanisms of action. *Saudi J Biol Sci*. 2021 May;28(5):2772-2782. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.02.007.
57. Liu L, Zhao Q, Huang J, Lei S. Cadmium-Induced Hepatotoxicity in Mice — Prophylactic Supplementation of Quercetin Exerts Hepatoprotective Effect by Modulating PI3K/Akt/NF-kappaB Signaling Pathway. *Physiol Res*. 2024 Nov 12;73(5):703-716. doi: 10.33549/physiolres.935252.
58. Xiong F, Zhang Y, Li T, et al. A detailed overview of quercetin: implications for cell death and liver fibrosis mechanisms. *Front Pharmacol*. 2024 May 23;15:1389179. doi: 10.3389/fphar.2024.1389179.
59. Jomova K, Alomar SY, Valko R, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. The role of redox-active iron, copper, manganese, and redox-inactive zinc in toxicity, oxidative stress, and human diseases. *EXCLI J*. 2025 Jul 25;24:880-954. doi: 10.17179/excli2025-8449.
60. Jiang H, Zhou Y, Nabavi SM, et al. Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 1;9:925923. doi: 10.3389/fcvm.2022.925923.
61. Guo J, Du L. An update on ox-LDL-inducing vascular smooth muscle cell-derived foam cells in atherosclerosis. *Front Cell Dev Biol*. 2024 Oct 25;12:1481505. doi: 10.3389/fcell.2024.1481505.
62. Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, diabetic distress, and vitamin B1/benfortiamine. *International Neurological Journal (Ukraine)*. 2025;21(1):96-107. Ukrainian. doi: 10.22141/22240713.21.1.2025.1157.
63. Luo M, Zhao F, Cheng H, Su M, Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2024 Apr 10;15:1352946. doi: 10.3389/fimmu.2024.1352946.
64. Downton P, Bagnall JS, England H, et al. Overexpression of I κ B α modulates NF- κ B activation of inflammatory target gene expression. *Front Mol Biosci*. 2023 May 9;10:1187187. doi: 10.3389/fmolb.2023.1187187.
65. Serhiyenko VA, Chemerys OM, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Type 2 diabetes mellitus, cerebral small vessel disease and depressive disorders. *International Neurological Journal (Ukraine)*. 2025 May 20;21(3):226-237. Ukrainian. doi: 10.22141/22240713.21.3.2025.1178.
66. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia*. 2023 Dec;28(4):377-392. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
67. Kim M, An J, Shin SA, et al. Anti-inflammatory effects of TPI1 in LPS-induced Raw264.7 macrophages. *Appl Biol Chem*. 2024;67:16. doi: 10.1186/s13765-024-00873-y.
68. Aggarwal D, Chaudhary M, Mandotra SK, et al. Anti-inflammatory potential of quercetin: From chemistry and mechanistic insight to nanoformulations. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2025 Mar 18;8:100217. doi: 10.1016/j.crphar.2025.100217.
69. Ozorowski M, Wiciński M, Kuźmiński O, et al. The Effects of Quercetin on Vascular Endothelium, Inflammation, Cardiovascular Disease and Lipid Metabolism — A Review. *Nutrients*. 2025 May 3;17(9):1579. doi: 10.3390/nu17091579.
70. Frenç OD, Stefan L, Morgovan CM, et al. A Systematic Review: Quercetin-Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 11;25(22):12091. doi: 10.3390/ijms252212091.

71. Luo J, Luo J, Fang Z, Fu Y, Xu BB. Insights Into Effects of Natural Bioactive Components on Inflammatory Diseases in Respiratory Tract. *Phytother Res*. 2025 Sep;39(9):4199-4229. doi: 10.1002/ptr.8367.
72. Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jul 18;16(7):1020. doi: 10.3390/ph16071020.
73. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022 May 2;27(9):2901. doi: 10.3390/molecules27092901.
74. Nasrollahi Z, ShahaniPour K, Monajemi R, Ahadi AM. Effect of quercetin and *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench on lipids metabolism and blood glucose through AMPK- α in diabetic rats (HFD/STZ). *J Food Biochem*. 2022 Dec;46(12):e14506. doi: 10.1111/jfbc.14506.
75. Niziński P, Hawrył A, Polak P, et al. Potential of Quercetin as a Promising Therapeutic Agent Against Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2025 Jul 24;30(15):3096. doi: 10.3390/molecules30153096.
76. Sharebiani H, Mokaram M, Mirghani M, Fazeli B, Stanek A. The effects of antioxidant supplementation on the pathologic mechanisms of metabolic syndrome and cardiovascular disease development. *Nutrients*. 2024 May 27;16(11):1641. doi: 10.3390/nu16111641.
77. Jiang M, Wang K, Huang Y, et al. Quercetin Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Cell Oxidative Stress and Inflammatory Responses via Regulation of the TLR4-NF- κ B Signaling Pathway in Bovine Rumen Epithelial Cells. *Toxins (Basel)*. 2023 Aug 21;15(8):512. doi: 10.3390/toxins15080512.
78. Xu J, Li Y, Yang X, et al. Quercetin inhibited LPS-induced cytokine storm by interacting with the AKT1-FoxO1 and Keap1-Nrf2 signaling pathway in macrophages. *Sci Rep*. 2024 Sep 8;14(1):20913. doi: 10.1038/s41598-024-71569-y. Erratum in: *Sci Rep*. 2024 Nov 12;14(1):27708. doi: 10.1038/s41598-024-78855-9.
79. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(1):57-69. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.
80. Adamu A, Li S, Gao F, Xue G. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. *Front Aging Neurosci*. 2024 Apr 12;16:1347987. doi: 10.3389/fnagi.2024.1347987.
81. Chiang MC, Tsai TY, Wang CJ. The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 28;24(7):6328. doi: 10.3390/ijms24076328.
82. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022 Apr 13;27(8):2498. doi: 10.3390/molecules27082498.
83. Cui Z, Zhao X, Amevor FK, et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. *Front Immunol*. 2022 Jul 22;13:943321. doi: 10.3389/fimmu.2022.943321.
84. González I, Lindner C, Schneider I, Diaz E, Morales MA, Rojas A. Emerging and multifaceted potential contributions of polyphenols in the management of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2024 Feb 15;15(2):154-169. doi: 10.4239/wjd.v15.i2.154.
85. Choy KW, Murugan D, Leong XF, Abas R, Alias A, Mustafa MR. Flavonoids as Natural Anti-Inflammatory Agents Targeting Nuclear Factor-Kappa B (NF κ B) Signaling in Cardiovascular Diseases: A Mini Review. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 31;10:1295. doi: 10.3389/fphar.2019.01295.
86. Dai W, Qiao X, Fang Y, et al. Epigenetics-targeted drugs: current paradigms and future challenges. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Nov 26;9(1):332. doi: 10.1038/s41392-024-02039-0.
87. Long Y, Mao C, Liu S, Tao Y, Xiao D. Epigenetic modifications in obesity-associated diseases. *MedComm (2020)*. 2024 Feb 24;5(2):e496. doi: 10.1002/mco2.496.
88. Spinola V, Llorent-Martínez EJ, Castilho PC. Inhibition of α -amylase, α -glucosidase and pancreatic lipase by phenolic compounds of *Rumex maderensis* (Madeira sorrel). Influence of simulated gastrointestinal digestion on hyperglycaemia-related damage linked with aldose reductase activity and protein glycation. *LWT*. 2020;118:108727. doi: 10.1016/j.lwt.2019.108727.
89. Gong L, Feng D, Wang T, Ren Y, Liu Y, Wang J. Inhibitors of α -amylase and α -glucosidase: Potential linkage for whole cereal foods on prevention of hyperglycemia. *Food Sci Nutr*. 2020 Nov 4;8(12):6320-6337. doi: 10.1002/fsn3.1987.
90. Ansari P, Choudhury ST, Seidel V, et al. Therapeutic Potential of Quercetin in the Management of Type-2 Diabetes Mellitus. *Life (Basel)*. 2022 Jul 28;12(8):1146. doi: 10.3390/life12081146.
91. Liu PK, Chi YC, Chang YC, et al. Quercetin attenuates high glucose-induced VEGFA expression in ARPE-19 cells by inhibiting ROS generation, p38 MAPK phosphorylation, and NF- κ B activation. *Sci Rep*. 2026 Jan 10;16(1):4987. doi: 10.1038/s41598-026-35409-5.
92. Guo YL, Niu WJ, Jiao HR, et al. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory pathways: Natural therapeutic approaches for diabetic wound healing. *World J Diabetes*. 2025 Nov 15;16(11):111400. doi: 10.4239/wjd.v16.i11.111400.
93. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2021 Oct;35(10):5352-5364. doi: 10.1002/ptr.7144.
94. Shabbir U, Rubab M, Daliri EB, Chelliah R, Javed A, Oh DH. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 Jan 12;13(1):206. doi: 10.3390/nu13010206. PMID: 33445760; PMCID: PMC7828240.
95. Ferenczyova K, Kalocayova B, Bartekova M. Potential Implications of Quercetin and its Derivatives in Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 26;21(5):1585. doi: 10.3390/ijms21051585.
96. Mirza MA, Mahmood S, Hilles AR, et al. Quercetin as a Therapeutic Product: Evaluation of Its Pharmacological Action and Clinical Applications — A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Nov 20;16(11):1631. doi: 10.3390/ph16111631.
97. Michala AS, Pritsa A. Quercetin: A Molecule of Great Biochemical and Clinical Value and Its Beneficial Effect on Diabetes and Cancer. *Diseases*. 2022 Jun 29;10(3):37. doi: 10.3390/diseases10030037.
98. Ostadmohammadi V, Milajerdi A, Ayati E, Kolahtooz F, Asemi Z. Effects of quercetin supplementation on glycemic control among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2019 May;33(5):1330-1340. doi: 10.1002/ptr.6334.
99. Gregório BM, De Souza DB, de Moraes Nascimento FA, Pereira LM, Fernandes-Santos C. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(7):859-869. doi: 10.2174/1381612822666151209152352.
100. Noshadi N, Bonyadian A, Hojati A, et al. The effect of quercetin supplementation on the components of metabolic syndrome in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. 2025. *J Funct Foods*. 2025;115:106175. doi: 10.1016/j.jff.2024.106175.
101. Gouveia HJCB, Urquiza-Martínez MV, Manhães-de-Castro R, et al. Effects of the treatment with flavonoids on metabolic syndrome

components in humans: A systematic review focusing on mechanisms of action. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 28;23(15):8344. doi: 10.3390/ijms23158344.

102. Hu Q, Qu C, Xiao X, et al. Flavonoids on diabetic nephropathy: advances and therapeutic opportunities. *Chin Med.* 2021 Aug 7;16(1):74. doi: 10.1186/s13020-021-00485-4.

103. Yan L, Vaghari-Tabari M, Malakoti F, et al. Quercetin: an effective polyphenol in alleviating diabetes and diabetic complications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(28):9163-9186. doi: 10.1080/10408398.2022.2067825.

104. Zhang L, Xu LY, Tang F, et al. New perspectives on the therapeutic potential of quercetin in non-communicable diseases: Targeting Nrf2 to counteract oxidative stress and inflammation. *J Pharm Anal.* 2024 Jun;14(6):100930. doi: 10.1016/j.jpha.2023.12.020.

105. Mantadaki AE, Linardakis M, Tsakiri M, et al. Benefits of Quercetin on Glycated Hemoglobin, Blood Pressure, PiKo-6 Readings, Night-Time Sleep, Anxiety, and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2024 Jun 15;13(12):3504. doi: 10.3390/jcm13123504.

106. Yang DK, Kang HS. Anti-Diabetic Effect of Cotreatment with Quercetin and Resveratrol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biomol Ther (Seoul).* 2018 Mar 1;26(2):130-138. doi: 10.4062/biomolther.2017.254.

107. Dash UC, Bhol NK, Swain SK, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. *Acta Pharm Sin B.* 2025 Jan;15(1):15-34. doi: 10.1016/j.apsb.2024.10.004.

108. Xu YH, Xu JB, Chen LL, Su W, Zhu Q, Tong GL. Protective mechanisms of quercetin in neonatal rat brain injury induced by hypoxic-ischemic brain damage (HIBD). *Food Sci Nutr.* 2023 Oct 13;11(12):7649-7663. doi: 10.1002/fsn3.3684.

109. Bellavite P. Neuroprotective potentials of flavonoids: experimental studies and mechanisms of action. *Antioxidants (Basel).* 2023 Jan 27;12(2):280. doi: 10.3390/antiox12020280.

110. Zhao X, Wang J, Deng Y, et al. Quercetin as a protective agent for liver diseases: A comprehensive descriptive review of the molecular mechanism. *Phytother Res.* 2021 Sep;35(9):4727-4747. doi: 10.1002/ptr.7104.

111. Grewal AK, Singh TG, Sharma D, et al. Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin. *Biomed Pharmacother.* 2021 Aug;140:111729. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111729.

Отримано/Received 26.01.2026

Рецензовано/Revised 06.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 21.04.2026 ■

Information about authors

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

Marta Hotsko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: martahotsko@ukr.net; phone: +380 (67) 380-89-45; <https://orcid.org/0000-0003-3490-6196>

Adrian Oliinyk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Prosthetic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: adis.rian@gmail.com; phone: +380 (63) 319-74-28; <https://orcid.org/0009-0002-0582-997X>

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

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 budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work "Etiology, pathogenesis, treatment and prevention of diseases of the cardiovascular, respiratory, endocrine and digestive systems in military and civilian populations" of the Department of Endocrinology of State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University" (state registration number 0125U000933).

Authors' contribution. A.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; M.E. Hotsko — concept, writing the text, editing; A.Y. Oliinyk — literature analysis, editing; V.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

A.A. Serhiyenko, M. Ye. Hotsko, A. Yu. Oliinyk, V.A. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Quercetin and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus (narrative review)

Abstract. The main factor in the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the synergistic interaction between oxidative stress caused by hyperglycemia and low-grade chronic inflammation. Metabolic dysregulation, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and epigenetic reprogramming interact and cause the activation of oxidative stress and low-grade chronic inflammation cascades. Secondary metabolites of plant origin, especially flavonoids, unlike traditional synthetic drugs with narrow-targeted action, demonstrate a synergistic effect on several biological targets. They are capable of simultaneously modulating a number of key pathophysiological processes, which contributes to the restoration of redox balance and suppression of inflammatory reactions. As a result, this contributes to improved vascular function and slows down the development of CVD in T2DM. Despite promising experimental results indicating the potentially positive effect of quercetin on the cardiovascular system in T2DM, clinical trial data remain controversial. This is mainly due to the limited number of randomized

clinical trials aimed at studying the effects of flavonoids and their derivatives. In view of this, it is necessary to conduct randomized clinical trials with a more sophisticated design and an expanded sample size, which will allow testing different concentrations of quercetin. This approach will contribute to a deeper understanding of its therapeutic potential in the treatment of CVD in patients with T2DM. The main objective of the review is to analyze the role of quercetin in the treatment of CVD in patients with T2DM. In addition, current trends are highlighted, and promising directions for future research in this area are identified. The search was conducted in Scopus, ScienceDirect (from Elsevier), and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords "type 2 diabetes mellitus", "cardiovascular disease", and "quercetin" were used. To identify research results that could not be found during the online search, a manual search of the bibliography of publications was used.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease; quercetin; literature review

Для нотаток

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України: серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я