

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Вітапромпт[®] B₁₂

Лікування різних форм дефіциту вітаміну B₁₂

МАКСИМУМ В КОЖНІЙ ФОРМІ



 **ДВІ ФОРМИ:
ТАБЛЕТКИ І АМПУЛИ**

 **50 ТАБЛЕТОК / 5 АМПУЛ**

 **МОЖНА ДІЛИТИ УПАКОВКУ
(5 БЛІСТЕРІВ)**



 **ЗРОБЛЕНО**
 **В**
 **НІМЕЧЧИНІ**

mib
Company of the Dermapharm Group

Вітапромпт[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить: 1000 мкг ціанокобаламіну (вітаміну B₁₂). Показання: лікування дефіциту вітаміну B₁₂ внаслідок неповноцінного харчування, недостатнього лікування синдрому дефіциту вітаміну B₁₂, непереносимості лактози, непереносимості фруктози, лікування периферичної нейропатії та дефіциту вітаміну B₁₂ у неврологічних симптомах після повної терапії дефіцитом вітаміну B₁₂ в разі за допомогою ін'єкцій вітаміну B₁₂. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції: зазначені на тлі прийому: нечасто (≥ 1/1000, до < 1/100): такі реакції: підвищеної чутливості, які можуть проявлятися у вигляді кропив'янки, висипу або свербіжу на великій ділянці тіла. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відрізняється від рецепта. Регистраційне посвідчення № 044-2017/13-01/01, наказ МОЗ України від 18.12.2024 № 2176. Вітапромпт[®]. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 млі розчину містить: 1000 мкг ціанокобаламіну (вітаміну B₁₂). Показання: дефіцит вітаміну B₁₂, який не можна компенсувати відповідною дієтою. Дефіцит вітаміну B₁₂, який може проявлятися такими захворюваннями: гіперхромна мегалобластна мегалобластна анемія (перніціозна анемія, хвороба Аддісона – Бімера), функційний мієлоз. Лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну B₁₂, який може виникнути з наступних причин: виключення з раціону продуктів тваринного походження (сир, яйця, риба, морепродукти), порушення всмоктування провітамінних речовин у тонкому кишечнику, синдром мальабсорбції через недостатнє вироблення внутрішнього фактора, захворювання кишкового відділу клубової кишки, нир., ступ. захворювання рибним сполітером, синдром сповільненої кишкової перистальтики, порушення транспортування вітаміну B₁₂. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відрізняється від рецепта. Регистраційне посвідчення № 044-2017/13-02/01, наказ МОЗ України від 03.06.2025 № 918. Інформація надана для медичних та фармацевтичних працівників відповідно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомитися з повною інструкцією. Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Том 22,
№ 5,
2026

ZASLAVSKY
Publishing house

mif-ua.com



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



International journal of endocrinology (Ukraine)

Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 22, № 5, 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, № 5, 2026

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

DOI: 10.22141/2224-0721 УДК 616.43/.45



Засновник

Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 25.06.2026 р., протокол № 11

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 13,72

Тираж 3000 прим. Зам. 2026-iej-157.

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 Юріївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

Дідушко Оксана Миколаївна
(Івано-Франківськ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)	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)
Мітченко 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.

© Заславський О.Ю., 2026



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 22, № 5, 2026

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

DOI: 10.22141/2224-0721 UDC 616.43/.45



Founder

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" (25.06.2026, Protocol № 11)

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 13,72

Circulation 3000. Order 2026-iej-157.

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)

Bondarenko V.O.

(Kharkiv, Ukraine)

Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Vlasenko M.V.

(Vinnytsia, Ukraine)

Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)

Goncharova O.A.

(Kharkiv, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.

(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.

(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.

(Kyiv, Ukraine)

Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Palamarchuk V.O.

(Kyiv, Ukraine)

Pasyechko N.V.

(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)

Serhiyenko O.O. (Lviv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Bednarczuk T.

(Warsaw, Poland)

Prof. Brenta G.

(Buenos Aires, Argentina)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas M.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Ständl E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.

(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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

© Zaslavsky O.Yu., 2026

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Караченцев Ю.І., Гопкалова І.В., Дубовик В.М., Гончарова О.А., Ашуров Е.М., Герасименко Л.В., Македонська В.О.</i> Вплив хронічного стресу, пов’язаного з активним збройним конфліктом в Україні, на стан імунітету у хворих з автоімунним тиреоїдитом	8	<i>Yu.I. Karachentsev, I.V. Gopkalova, V.N. Dubovik, O.A. Goncharova, E.M. Ashurov, L.V. Gerasimenko, V.A. Makedonska</i> The impact of chronic stress associated with active armed conflict in Ukraine on the state of immunity in patients with autoimmune thyroiditis	8
<i>Zahraa Salman Hashim, Sharara Fadhil Abbood, Hameed Hussein Al-Jameel</i> Рівень аспрозину як біомаркер прогресування глікемії при системних метаболічних розладах	15	<i>Zahraa Salman Hashim, Sharara Fadhil Abbood, Hameed Hussein Al-Jameel</i> Circulating asprosin as a biomarker for glycemc progression in systemic metabolic disorders	15
<i>Дроник І.С., Дутка Р.Я., Чмир Н.В., Пшик Р.С., Івасівка Р.С., Новосад А.Б., Матушчак О.М., Базилевич А.Я.</i> Динаміка показників антиоксидантного захисту під впливом дозованого фізичного навантаження на фоні зміни рівня кортизолу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією	21	<i>I.S. Dronyk, R.Ya. Dutka, N.V. Chmyr, R.S. Pshyk, R.S. Ivasivka, A.B. Novosad, O.M. Matushchak, A.Ya. Bazylevych</i> Dynamics of antioxidant protection indicators under the influence of graded exercise against the background of changes in cortisol levels in patients with arterial hypertension	21
<i>Дербак М.А., Мотильчак Е.М., Блецкан М.М., Ростока Л.М., Сіткар А.Д.</i> Рівні гастрину-17 при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі з урахуванням ожиріння та респіраторних коморбідностей	26	<i>M.A. Derbak, E.M. Motylchak, M.M. Bletskan, L.M. Rostoka, A.D. Sitkar</i> Gastrin-17 levels in gastroesophageal reflux disease considering obesity and respiratory comorbidities	26
<i>Fadhil Adhab Hameed, Nibras S. Al-Ammar, Dheyaa Kadhim J. Al-Waeli</i> Оцінка прозапальних цитокінів IL-15, IL-18 та IFN-γ як діагностичних біомаркерів та їх зв’язок із глікемічним контролем при цукровому діабеті 1-го типу	31	<i>Fadhil Adhab Hameed, Nibras S. Al-Ammar, Dheyaa Kadhim J. Al-Waeli</i> Evaluation of pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-18, and IFN-γ as diagnostic biomarkers and their relationship with glycemc control in type 1 diabetes mellitus	31
<i>Євстрат’єва Ю.В.</i> Взаємозв’язок між забезпеченістю організму вітаміном D та концентрацією фракталкіну у хворих на первинний гіпотиреоз	37	<i>Yu.V. Yevstratieva</i> Relationship between vitamin D levels and fractalkine in patients with primary hypothyroidism	37
<i>Калашников А.В., Гребенніков Ю.К., Савосько С.І., Коноваленко С.В., Гребенніков К.О., Тихонов В.Г., Терновий М.К., Проценко В.В.</i> Гістологічні патерни репаративного остеогенезу: визначна роль кальцитоніну	42	<i>A.V. Kalashnykov, Y.K. Hrebennikov, S.I. Savosko, S.V. Konovalenko, K.O. Hrebennikov, V.G. Tikhonov, M.K. Ternovyi, V.V. Protsenko</i> Histological patterns of reparative osteogenesis: the prominent role of calcitonin	42

<i>Михайлов І.Ф., Михайлов А.І., Селюкова Н.Ю., Негодуйко В.В., Місюра К.В.</i>	
Про застосування портативної рентгенівської апаратури в діагностиці та клінічному моніторингу цукрового діабету	49

<i>Zainab Qassim Mohammed Hilo, Ghadeer Hamid AL-Ardhi, Osama A. Mohsein</i>	
Профілі цитокінів та гормональних біомаркерів як предикторів інвазії пухлини у хворих на рак шийки матки та цукровий діабет 2-го типу	59

<i>Сидоренко Є.В., Дуда О.К., Голуб А.П.</i>	
Оцінка прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та системної генотоксичності у пацієнтів з аутоімунними ендокринопатіями та хронічними асоціаціями лімфотропних герпесвірусів	64

<i>Maryam I. Salman, Fiham Jassim Al-Obaidi, Ibraheem A. Shabeeb</i>	
Роль іризину, інсулінорезистентності та печінкових ферментів у жінок із безпліддям	72

Огляд

<i>Білокий О.В., Говорнян С.Л., Білокий В.В.</i>	
Можливості та перспективи застосування сучасних методів у діагностиці захворювань щитоподібної залози	78

<i>Маркевич М.Ю., Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.</i>	
Патофізіологічні та морфофункціональні зміни підшлункової залози при експериментальному цукровому діабеті та ожирінні	88

<i>Ждан В.М., Кітура Є.М., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В., Кир'ян О.А., Ткаченко М.В., Іваницький І.В., Лебідь В.Г.</i>	
Серцева недостатність та метаболічний синдром: роль інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у клінічній практиці	99

<i>Нішкумай О.І., Яременко О.Б., Кондратюк В.Є., Mike K.S. Chan, Руденко І.В., Коляденко Д.І.</i>	
Ендокринні та метаболічні детермінанти остеопорозу, асоційованого з хронічною хворобою нирок: діагностичні аспекти й клінічні наслідки	105

<i>Беліков О.Б., Рошук О.І., Белікова Н.І., Бірюк І.Г., Дікал М.В.</i>	
Хронічний стрес під час війни та його ендокринно-метаболічні і стоматогнатичні наслідки (огляд літератури)	110

<i>I.F. Mikhailov, A.I. Mikhailov, N.Yu. Seliukova, V.V. Nehoduiko, K.V. Misiura</i>	
On the use of portable X-ray equipment in the diagnosis and clinical monitoring of diabetes	49

<i>Zainab Qassim Mohammed Hilo, Ghadeer Hamid AL-Ardhi, Osama A. Mohsein</i>	
Cytokine and hormonal biomarker profiles as predictors of tumor invasion in cervical cancer patients with type 2 diabetes mellitus	59

<i>Ye.V. Sydorenko, O.K. Duda, A.P. Golub</i>	
Evaluation of prooxidant-antioxidant imbalance and systemic genotoxicity in patients with autoimmune endocrine diseases and chronic associations of lymphotropic human herpesviruses	64

<i>Maryam I. Salman, Fiham Jassim Al-Obaidi, Ibraheem A. Shabeeb</i>	
The role of irisin, insulin resistance and liver enzymes in women with infertility	72

Review

<i>O.V. Bilookyi, S.L. Hovornyan, V.V. Bilookyi</i>	
Possibilities and prospects of application of modern methods in the diagnostics of thyroid diseases	78

<i>M.-Y. Markevych, V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko</i>	
Pathophysiological and morphofunctional changes in the pancreas in experimental diabetes and obesity	88

<i>V.M. Zhdan, Ye.M. Kitura, M.Yu. Babanina, H.V. Volchenko, M.V. Tkachenko, O.A. Kyrian, I.V. Ivanitsky, V.G. Lebid</i>	
Heart failure and metabolic syndrome: the role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice	99

<i>O.I. Nishkumay, O.B. Iaremenko, V.E. Kondratiuk, Mike K.S. Chan, I.V. Rudenko, D.I. Koliadenko</i>	
Endocrine and metabolic determinants of CKD-associated osteoporosis: diagnostic insights and clinical implications	105

<i>O.B. Belikov, O.I. Roschuk, N.I. Belikova, I.G. Biryuk, M.V. Dikal</i>	
Chronic stress during war and its endocrine-metabolic and stomatognathic consequences (a literature review)	110

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.5.2026.1734>



На початку травня 2026 року столиця Чехії стала справжнім епіцентром ендокринології, прийнявши European Congress of Endocrinology (ECE 2026). Науковий форум організувало Європейське товариство з ендокринології. Форум ECE 2026 зібрав провідних фахівців з усього світу. Понад 4500 делегатів взяли участь у цьому заході, представники 111 країн Європи, Америки, Азії та Австралії долучились до дискусій впродовж роботи конгресу. Приємно відзначити, що 169 делегатів з України представляли вітчизняну медичну спільноту на міжнародному рівні.

Офіційна наукова програма містила 8 пленарних лекцій, 16 симпозіумів, 17 сесій Meet the Expert, 3 сесії дебатів, 12 усних доповідей, 8 лекцій лауреатів різних премій, а також спільні сесії з партнерськими ендокринологічними товариствами.

Програма ECE 2026 охопила широке коло напрямків — від фундаментальної науки до клінічної практики. Значна частина доповідей була присвячена молекуляр-

но-генетичним дослідженням. Науковці розглядали, як аналіз генетичних поліморфізмів та епігенетичних маркерів може допомогти прогнозувати ризики метаболічних та аутоімунних захворювань задовго до появи клінічних симптомів. Окремі сесії стосувалися ранньої верифікації пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз та гіпофіза. На конгресі обговорювались підходи до точної та своєчасної діагностики, що дозволяють уникати надмірних хірургічних втручань на користь органозберігаючих стратегій. Широку увагу привернула пленарна лекція професора Lotte Bjerre Knudsen (Данія) на тему «Глюкагоноподібний пептид-1 і не тільки: терапія наступного покоління для лікування ожиріння та метаболічних захворювань».

Провідні клініцисти обговорювали необхідність розвитку профілактичних підходів, ранньої діагностики ендокринних порушень та впровадження доказової медицини у повсякденну практику. Результати ECE 2026 підкреслюють, що сучасна ендокринологія

рухається у напрямку персоналізованої та превентивної медицини шляхом від лікування вже наявних розладів до їх прогнозування на молекулярному рівні. Глибока лабораторна інтеграція, молекулярно-генетичні тести та профілактичні алгоритми поступово повинні стати невід'ємною частиною клінічної практики.

Вітання з Південної Моравії, де майже на самому кордоні Чехії та Австрії розташований неоготичний замок Ледніце!

Це казковий палац, який вражає своєю архітектурою англійської готики, багатовіковою історією та величним парком. Замок пережив кілька перебудов — від середньовічної фортеці до ренесансного палацу (близько 1570 року) та розкішної резиденції в стилі бароко наприкінці XVII століття. Ажурні вежі, різьблені дерев'яні стіни, розкішні парадні зали та витончені фасадні деталі роблять замок схожим на декорацію до дивовижної казки. Мрія відвідати цей чарівний куточок в центрі Європи виникла з того моменту, як мої друзі тут побували і показали фото. І враження перевершили сподівання! Замки пам'ятають століття, легенди й тисячі людських історій. Але справжніми вони стають тоді, коли їх бачать...

Ледніцько-Валтицький комплекс — шедевр паркового дизайну в стилі англійських ландшафтних парків. Це найбільший у Європі парковий комплекс, занесений до списку всесвітньої спадщини ЮНЕСКО. Парк був створений між двома резиденціями панів з роду Ліхтенштейнів — замком Ледніце і замком Валтіце. Липова алея, яка по прямій з'єднує два замки, має довжину 7 км.

Ліхтенштейни — один з найстаріших дворянських родів Центральної Європи. Помилково вважати, що їхнє родове гніздо знаходиться в державі імені них самих — Ліхтенштейн. Родовий замок Burg Liechtenstein, від якого походить їхнє прізвище, знаходиться під Віднем. А от найбільші родинні маєтки були саме в Моравії. За 700 років Ліхтенштейни побудували тут один з найбільших штучно створених ландшафтних ансамблів у світі. Фантастичний «сад Європи» — це 283 км² комплексу Ледніце-Валтіце.

І досі триває судово-тяганина між владою держави Ліхтенштейн та Чехією. Влада Чехословаччини на підставі декретів Едварда Бенеша конфіскувала наприкінці Другої світової війни землі Ліхтенштейнів, а самі князі були оголошені колаборантами. Йдеться майже про дві тисячі квадратних кілометрів території — площу, що більш ніж у десять разів перевищує сучасну територію держави-князівства. Історики, однак, вважають, що докази за цими звинуваченнями доволі суперечливі, адже члени сім'ї не підтримували нацистів і захищали євреїв. Ще одним із доказів була відсутність у членів князівського роду чехословацького громадянства. Це дивна річ і напівправда, адже Ліхтенштейни ніколи не могли мати чехословацького громадянства, оскільки вони були володарями незалежного князівства.

**З побажанням читачам любити відкривати
нові місця, зустрічати світанки й ловити моменти,
які назавжди залишаться в пам'яті,**

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

Караченцев Ю.І.^{1,2}, Гопкалова І.В.¹, Дубовик В.М.¹, Гончарова О.А.^{1,2},
Ашуров Е.М.¹, Герасименко Л.В.¹, Македонська В.О.¹

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

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вплив хронічного стресу, пов'язаного з активним збройним конфліктом в Україні, на стан імунітету у хворих з автоімунним тиреоїдитом

Резюме. Актуальність. В умовах тривалого воєнного стресу в Україні зростає частота психоемоційних розладів, що мають виражений вплив на перебіг автоімунних захворювань. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) поєднує ендокринну дисфункцію з хронічним імунним запаленням, яке чутливо реагує на стресові фактори. Однак особливості змін імунного статусу у хворих на АІТ за умов тривалого воєнного стресу залишаються недостатньо вивченими. **Мета дослідження:** визначити вплив тривалого воєнного стресу на показники імунного статусу у хворих на автоімунний тиреоїдит з різним рівнем ситуативної тривожності. **Матеріали та методи.** Обстежено пацієнтів з АІТ, які протягом чотирьох років перебували в умовах воєнного стресу. Хворі були поділені на дві групи — із середнім (СР) та високим (ВР) рівнем ситуативної тривожності (СТ); контрольну групу становили практично здорові особи з високим рівнем тривожності. Досліджували рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$ лімфоцитів, індекс імунорегуляції ($IPI = CD4^+/CD8^+$) та титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). **Результати.** У пацієнтів з АІТ виявлено вірогідне зниження $CD3^+$ і $CD4^+$ клітин порівняно з контролем ($p < 0,05$). У групі із середнім рівнем тривожності відмічене зниження $CD8^+$ і IPI , що вказує на стрес-індуковане пригнічення Т-клітинної ланки імунітету. Рівень $CD22^+$ В-клітин був нижчим, ніж у контролі, що може відображати їх міграцію до тканини щитоподібної залози. Показники $CD16^+$ (NK-клітини) вірогідно не відрізнялися. Підсумовуючи аналіз наших досліджень, можна дійти висновку, що автоімунний тиреоїдит викликає значно більше вірогідних змін у Т-клітинному імунітеті, ніж стрес. Було виявлено вірогідне зниження кількості $CD3^+$, $CD4^+$ та $CD22^+$ порівняно з контролем в обох групах з АІТ. Стрес викликав більший відсоток зниження цих параметрів від референтних значень у групі із СТ ВР ($CD3^+$ — 17 %, $CD4^+$ — 42,5 %, $CD22^+$ — 25,3 %) і одночасно стимулював підвищення від референтних значень $CD8^+$ на 10,6 % і $CD16^+$ — на 12,8 %. **Висновки.** Хронічний психоемоційний стрес у хворих на АІТ супроводжується субклінічним зниженням $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD22^+$ клітин при збереженні рівнів $CD16^+$ NK-клітин. Отримані результати свідчать про поєднаний вплив автоімунного процесу і тривалого стресу на імунний гомеостаз, що може сприяти дестабілізації перебігу АІТ за додаткового навантаження.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; хронічний стрес; ситуативна тривожність; $CD3^+$; $CD4^+$; $CD8^+$; $CD16^+$; $CD22^+$; NK-клітини

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є найпоширенішим органоспецифічним автоімунним захворюванням щитоподібної залози, що супроводжується складними взаємодіями клітинного та гуморального імунітету [1, 2]. Ключовими ланками імунопатогенезу є пору-

шення у субпопуляціях Т-лімфоцитів ($CD4^+$, $CD8^+$), природних кілерів ($CD16^+$) і В-лімфоцитів ($CD22^+$), які формують хронічне запалення, деструкцію тиреоцитів і продукування автоантитіл [3–5]. Маркером абсолютної більшості зрілих Т-лімфоцитів є $CD3^+$ клітини.

Провідну роль у координації імунної відповіді при АІТ відіграють $CD4^+$ Т-хелпери. Після активації хелперні ($CD4^+$) Т-клітини можуть бути поділені щонайменше на чотири основні функціональні підтипи відповідно до синтезованих цитокінів: субпопуляцію Th1 (сприяє розвитку клітинної імунної відповіді та активації макрофагів за участі основного цитокіну — інтерферону γ), субпопуляцію Th2 (забезпечує протипаразитарний імунітет, регулює продукцію IgE і може сприяти розвитку алергічних реакцій, переважно локалізується у тканинах), субпопуляцію Th3 (Т-хелпери 3, або регуляторні Т-клітини, Treg — головні регулятори імунної відповіді, які пригнічують надмірну імунну реакцію) та субпопуляцію Th17 (беруть участь у протиінфекційних реакціях і підтриманні аутоімунних процесів). Клітини Th1 продукують фактор некрозу пухлини β (TNF- β), інтерферон γ (IFN- γ) та інтерлейкін (IL) 2. Клітини Th2 секретують переважно IL-4, IL-5, IL-6 і IL-13, а Th17 — IL-17 [4, 5].

При АІТ спостерігається зсув балансу у бік Th1- і Th17-відповіді з гіперпродукцією IFN- γ та IL-17, що супроводжується зниженням активності Т-регуляторних лімфоцитів (Treg) [1, 3, 6]. Такі зміни підсилюють активацію цитотоксичних $CD8^+$ клітин і сприяють гіперактивації гуморальної ланки імунітету. Цитотоксичні лімфоцити ($CD8^+$) інфільтрують тканину щитоподібної залози та реалізують пошкодження тиреоцитів через Fas/FasL-сигнальний шлях і секрецію перфोरину та гранзимів [4, 7].

Співвідношення $CD4^+/CD8^+$ (імунорегуляторний індекс, IPI) відображає баланс між Т-хелперами (з маркером $CD4^+$) і цитотоксичними Т-клітинами (з маркером $CD8^+$). У периферичній крові здорових дорослих це співвідношення становить близько 2 : 1, тоді як значення нижче за 1 : 1 вказує на ослаблену імунну систему; навпаки, підвищене співвідношення $CD4^+/CD8^+$ відповідає підвищеній імунній активності та корелює з вираженістю гіпотиреозу [5].

В останні роки особлива увага приділяється $CD16^+$, натуральним кілерам (NK-клітини). $CD16$ (Fc γ RIII) є ключовим рецептором, що забезпечує взаємодію NK-клітин з імуноглобулінами класу G та реалізацію цитотоксичних реакцій. При АІТ цей механізм бере участь у пошкодженні тиреоцитів через антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC). Сучасні дані підтверджують, що при АІТ вроджений імунітет активно залучається до патогенезу захворювання. Відзначається дисбаланс імунних субпопуляцій, зокрема зміни NK-клітин, що супроводжується посиленням цитотоксичних механізмів на ранніх етапах захворювання [1–2, 7]. Водночас при тривалому перебігу захворювання розвивається феномен імунного виснаження, що характеризується зниженням функціональної активності цитотоксичних клітин за відносної стабільності їхньої кількості. Це підтверджує концепцію двофазної зміни NK-клітин при АІТ: від активації до функціональної недостатності [1, 7].

Істотним модифікуючим фактором є хронічний психоемоційний стрес, особливо в умовах воєнних дій. Його вплив реалізується через гіпоталамо-гіпофі-

зарно-наднирникову вісь, що призводить до тривалої гіперсекреції глюкокортикоїдів та подальшої імунної дисрегуляції. Хронічний стрес викликає пригнічення клітинного імунітету, зокрема зниження цитотоксичної активності NK-клітин, при цьому їх кількісні показники можуть залишатися в межах референсних значень. Показано, що тривала стресова дія призводить до формування стану імунного виснаження, що супроводжується зниженням функціональної активності $CD16^+$ клітин та порушенням регуляції цитокінової відповіді [8, 9].

Молекула $CD22$ є інгібуючим рецептором, що експресується на зрілих В-лімфоцитах та регулює силу сигналу через В-клітинний рецептор (BCR). Зміна рівня $CD22^+$ клітин може відображати як активацію В-клітинної ланки імунітету, так і компенсаторні механізми імунорегуляції. В-лімфоцити ($CD22^+$) є центральними елементами гуморальної ланки імунної системи. При АІТ порушується інгібувальна функція $CD22^+$, що призводить до гіперпродукції аутоантитіл (anti-TPO, anti-Tg) і хронізації запального процесу [9, 10].

Оксидативний стрес визнано важливим модулятором імунної відповіді при АІТ. Підвищення продукції активних форм кисню та зниження активності антиоксидантних ферментів асоціюється з дисбалансом між Th17/Treg і посиленням цитотоксичності $CD8^+$ клітин [11–15]. Порушення redox-гомеостазу також впливає на цитотоксичну активність NK-клітин ($CD16^+$) і активацію В-клітин ($CD22^+$), створюючи умови для прогресування аутоімунного запалення [16–18].

Психоемоційні фактори, зокрема ситуативна тривожність, значно підсилюють зазначені процеси. Хронічний стрес, пов'язаний з воєнними діями, призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, гіперпродукції кортизолу та катехоламінів, що індукуює оксидативний стрес і модифікує імунні реакції [19]. У хворих на АІТ, які понад чотири роки перебувають у стані воєнного стресу, виявлено позитивні кореляції між рівнями ситуативної тривожності, активацією Th17 та $CD8^+$ клітин, зниженням активності NK-клітин і підвищенням титрів аутоантитіл [20–26].

Таким чином, взаємодія субпопуляцій лімфоцитів ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$) з маркерами оксидативного стресу та психоемоційними факторами формує єдину патогенетичну мережу. Вивчення зв'язків цих параметрів у пацієнтів з АІТ, які перебувають у стані тривалого воєнного стресу, має високу актуальність для розуміння механізмів прогресування захворювання та пошуку нових діагностичних і терапевтичних підходів.

Мета дослідження: визначити вплив хронічного стресу, викликаного тривалим активним збройним конфліктом, на стан імунітету у хворих на аутоімунний тиреоїдит.

Матеріали та методи

Після початку широкомасштабної російської збройної агресії (2022–2026 рр.) в клініці ДУ «ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено

84 хворі на АІТ віком 22–82 роки ($52,28 \pm 1,16$) з Харкова та Харківської області. Це частина України, яка наражається на воєнну агресію щодня, майже п'ять років. Пацієнтам проведено оцінку ситуативної тривожності за шкалою Спілберґера (STAI) [27, 28]. Ситуативна тривожність визначалася за формулою:

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

Хворих на АІТ поділено на дві групи:
— група 1 — середній рівень тривожності (СТ СР, 31–45 балів, $n = 37$);
— група 2 — високий рівень тривожності (СТ ВР, > 45 балів, $n = 47$).

Хворі на АІТ у цих групах не відрізнялися за віком (група 1, АІТ, СТ СР — $52,40 \pm 12,76$ року, група 2, АІТ, СТ ВР — $55,08 \pm 9,99$ року, $P = 0,547$).

Контрольну групу (група 3) становили 22 особи без супутніх захворювань ($54,68 \pm 11,29$ року).

Для характеристики імунного гомеостазу визначали відносні (%) рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ та $CD22^+$ за допомогою еритроцитарних діагностиків «Анти-СД3», «Анти-СД4», «Анти-СД8», «Анти-СД16» та «Анти-СД22» виробництва ТОВ «Лабораторія Гранум» (м. Харків, Україна). Облік результатів проводився за допомогою композиційно-морфологічного аналізу на світловому мікроскопі з імерсійною системою Granum W 10 Віпо (ТОВ «Лабораторія Гранум», м. Харків, Україна).

За допомогою імуноферментних тест-наборів фірми «Хема» (Київ) визначали рівні ТТГ (ТТГ-ІФА/ТSH-EIA (REF K201)), вільного Т3 (Т3в-ІФА/тТ3-EIA (REF K213)), вільного Т4 (Т4в-ІФА/тТ4-EIA (REF K214)), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО; АТ-ТПО-ІФА/аТРО-EIA (REF K131)), кортизолу (ІФА/Cortisol-EIA (REF K210)).

Усі статистичні розрахунки зроблені із застосуванням програми Statistica 6.0, Copyright® StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897. Статистична вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу t (Ст'юдента). Для опису вибірок застосовували середнє та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності вважалися статистично значущими за $p < 0,05$.

У дослідження були включені хворі на автоімунний тиреїдит з компенсованим еутиреїдним станом, однак, хоча рівень ТТГ у групі із ситуативною тривожністю високого рівня був в інтервалі референтних значень ($0,3\text{--}4,0$ мМО/л), він залишався значно вищим, ніж у

групі із СТ середнього рівня. Рівень кортизолу у цих групах був у межах норми ($140\text{--}600$ нмоль/л), відмінностей у його рівнях між групами виявлено не було. Середнє та стандартне відхилення ($M \pm SD$) цих параметрів наведено в табл. 1.

Результати

Було досліджено рівень АТ-ТПО, а також показники $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$ лімфоцитів. Групи АІТ порівнювали між собою та з контролем (табл. 1).

Рівень АТ-ТПО в обох групах хворих залишався підвищеним (норма < 35), проте вірогідно не відрізнявся через значну варіабельність даних. Однак у групі хворих з АІТ та середнім рівнем СТ низький рівень АТ-ТПО (до 100 МО/мл) був виявлений у 54,1 % хворих, тоді як у групі з високим рівнем СТ — лише у 17 %. Водночас високий рівень АТ-ТПО (> 400 МО/мл) у групі із СТ СР був лише у 13,5 % хворих, а при СТ ВР — у 32 %. Таким чином, незважаючи на те, що не було виявлено вірогідної різниці в рівні АТ-ТПО в середньому по групах з АІТ, можна дійти висновку, що автоімунна агресія в ЩЗ була більш виражена при високому рівні ситуативної тривожності.

У пацієнтів з АІТ, які перебували в умовах воєнного стресу протягом чотирьох років, виявлено вірогідні зміни субпопуляцій лімфоцитів порівняно з контрольною групою здорових осіб із високим рівнем ситуативної тривожності.

Так, рівень $CD3^+$ у підгрупі АІТ із середнім рівнем ситуативної тривожності був вірогідно нижчим, ніж у контролі ($p < 0,05$). Однак лише у групі з високим рівнем СТ було виявлено виснаження резерву зрілих Т-лімфоцитів у 17 % хворих на АІТ. Їх значення $CD3^+$ були нижчими за референтний інтервал (50–80 %).

Показники $CD4^+$ були зниженими як у групі СТ СР, так і у групі СТ ВР порівняно з контролем ($p < 0,05$). При цьому високий рівень СТ викликав зменшення $CD4^+$ нижче від референтних значень (33–46 %) у 42,5 % хворих з АІТ, тоді як при середньому рівні СТ цей показник знизився лише у 18,9 % хворих.

Рівень $CD8^+$ у пацієнтів з АІТ і СТ СР був вірогідно нижчим, ніж у групі СТ ВР та у контрольній групі ($p < 0,05$). У групі АІТ із СТ СР так само було виявлено у 10,8 % випадків зменшення рівня $CD8^+$ нижче за референтні значення (17–30 %), а у групі з АІТ і СТ ВР — лише у 2,1 % хворих. Однак у хворих на АІТ на тлі вірогідного зниження $CD8^+$ у 5,4 % із СТ СР і 10,6 % із СТ ВР виявлено підвищення $CD8^+$ від референтних значень.

Таблиця 1. Гормональний статус хворих на АІТ

Показник	Група 1, n = 37	Група 2, n = 47	P
ТТГ, мМО/л	$1,55 \pm 0,87$	$3,72 \pm 2,89$	0,010
Т ₄ вільний, пмоль/л	$18,58 \pm 4,62$	$21,36 \pm 9,97$	0,341
Т ₃ вільний, пмоль/л	$3,72 \pm 0,83$	$3,99 \pm 1,18$	0,494
Кортизол, нмоль/л	$388,26 \pm 162,96$	$351,00 \pm 150,26$	0,537

Таблиця 2. Стан імунітету у хворих на АІТ залежно від рівня ситуативної тривожності порівняно з групою контролю, $M \pm SD$

Показник	Група 1, n = 37	Група 2, n = 47	Контроль, n = 22	P
АТ–ТПО (МО/мл) До 100 Від 100 до 200 Від 201 до 400 > 400	195,15 $\pm$ 207,49 (n = 20) 54,1 % (n = 6) 16,2 % (n = 6) 16,2 % (n = 5) 13,5 %	282,65 $\pm$ 229,39 (n = 8) 17,0 % (n = 16) 34,0 % (n = 8) 17,0 % (n = 15) 32,0 %	5,83 $\pm$ 2,35	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
CD3 ⁺ (50–80 %) < 50 > 80	56,82 $\pm$ 4,68 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	58,00 $\pm$ 6,12 (n = 8) 17,0 % (n = 0) 0 %	61,27 $\pm$ 4,48 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
CD4 ⁺ (33–46 %) < 33 > 46	36,86 $\pm$ 3,90 (n = 7) 18,9% (n = 0) 0 %	36,70 $\pm$ 5,31 (n = 20) 42,5% (n = 0) 0 %	41,45 $\pm$ 2,61 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
CD8 ⁺ (17–30 %) < 17 > 30	22,20 $\pm$ 5,02 (n = 4) 10,8 % (n = 2) 5,4 %	24,94 $\pm$ 5,13 (n = 1) 2,1 % (n = 5) 10,6 %	26,00 $\pm$ 2,94 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
CD16 ⁺ (12–23 %) < 12 > 23	17,14 $\pm$ 5,34 (n = 3) 8,1 % (n = 4) 10,8 %	19,03 $\pm$ 3,64 (n = 4) 8,5 % (n = 6) 12,8 %	18,27 $\pm$ 3,61 (n = 1) 4,5 % (n = 1) 4,5 %	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-1} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
CD22 ⁺ (17–31 %) < 17 > 31	22,20 $\pm$ 5,25 (n = 4) 10,8 % (n = 0) 0 %	21,52 $\pm$ 5,22 (n = 12) 25,3 % (n = 0) 0 %	25,22 $\pm$ 3,19 (n = 0) 0 % (n = 0) 0 %	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
IPI (CD4 ⁺ /CD8 ⁺) (1,4–2,0)	1,78 $\pm$ 0,47	1,53 $\pm$ 0,38	1,64 $\pm$ 0,27	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{3-1} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$

Показники CD16⁺ вірогідних відмінностей між групами не мали ($p > 0,05$). Однак параметри нижче від референтних значень було виявлено у 8,1 % при СТ СР та у 8,5 % випадків при СТ ВР. Було виявлено і підвищення CD16⁺ від референтних значень. У групі СТ СР — 10,8 % та у групі СТ ВР — 12,8 %.

Концентрації CD22⁺ у хворих на АІТ (незалежно від рівня тривожності) були нижчими, ніж у контролі ($p < 0,05$). Проте частка CD22⁺ менше ніж 17 %, тобто менше референтних значень, була у групі АІТ з СТ ВР у 25 % випадків, а групі із СТ СР — лише у 10 % випадків.

Обговорення

Хронічний стрес зазвичай зумовлює тенденцію до імуносупресії, що проявляється апоптозом тимочитів, зменшенням загальної кількості периферичних лімфоцитів і перерозподілом субпопуляцій Т- та В-клітин. Отримані результати свідчать, що у хворих на АІТ в умовах тривалого психоемоційного стресу спостерігається відносно зниження основних Т-лімфоцитарних субпопуляцій (CD3⁺, CD4⁺), а також В-клітинного маркера CD22⁺ порівняно з контрольною групою.

Зниження CD3⁺ в обох групах хворих з АІТ свідчить про виснаження пулу зрілих Т-лімфоцитів, а той факт, що при СТ ВР у 17 % хворих він був нижчим за референтні значення, доводить комплексний вплив стресу та АІТ.

Зменшення кількості CD4⁺ в обох групах АІТ порівняно з контролем більшою мірою відображає вплив автоімунного процесу (вогнищева інфільтрація

щитоподібної залози лімфоцитами з переміщенням Т- та В-клітин у тканину). Вплив хронічного стресу (АІТ із СТ ВР) на популяцію CD4⁺ клітин у даному випадку проявився більшим відсотком CD4⁺ (42,5 %) нижче за референтні значення порівняно з 18,9 % при СТ СР. Це узгоджується з даними, отриманими на експериментальних моделях хронічного стресу, у яких виявлено зменшення загального пулу Т-лімфоцитів, особливо CD4⁺ субпопуляції [1, 2]. У клінічних дослідженнях також встановлено, що тривожність і депресія асоціюються з дисбалансом Т-клітинної ланки імунітету, включно зі зниженням CD3⁺ та CD4⁺ [4, 8, 9].

Цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8⁺) беруть участь у руйнуванні тиреоцитів. Цікавою особливістю стало зниження CD8⁺ у підгрупі хворих з АІТ із середнім рівнем ситуативної тривожності порівняно як із пацієнтами з високим рівнем тривожності, так і з групою контролю з високим ступенем СТ. Зниження CD8⁺ може бути зумовлене хронічним перебігом АІТ з виснаженням імунної відповіді або зрушеннями в регуляторних механізмах імунітету (наприклад, посилення Трег-активності) [3, 4]. Це призвело до підвищення IPI (CD4⁺/CD8⁺) у групі СТ СР.

Підвищення CD8⁺ у 10,6 % у групі АІТ із СТ ВР може відображати активну фазу автоімунного запалення та пов'язане з посиленням клітинної імунної відповіді проти щитоподібної залози, супроводжується вірогідним зниженням IPI (CD4⁺/CD8⁺) порівняно з групою АІТ із СТ СР [7, 20]. CD16⁺ (НК-клітини) зазвичай швидко реагують на гострий стрес, проявляючи тим-

часове підвищення активності, тоді як при хронічному стресі ефекти є менш передбачуваними. Відсутність вірогідних відмінностей за рівнем CD16⁺ свідчить про збереження цитотоксичного потенціалу лімфоцитів. Однак необхідно враховувати, що CD16⁺ є динамічним компонентом імунної відповіді при АІТ. Їхні зміни залежать як від стадії захворювання, так і від зовнішніх стресорних факторів.

Хронічний стрес, пов'язаний із воєнними умовами, переважно призводить до зниження функціональної активності НК-клітин, що може маскувати або модифікувати імунологічні прояви АІТ [19–26]. Це відповідає отриманим нами даним про зниження CD16⁺ у 8 % хворих з АІТ в обох групах. Підвищення CD16⁺ спостерігається при активній фазі АІТ, при високих титрах анти-ТПО/анти-ТГ та при посиленій цитотоксичній активності. У наших дослідженнях це було виявлено в групах хворих з АІТ при СТ СР у 10,8 % і у 12,8 % — при СТ ВР. Ці дані свідчать про те, що в середньому у 8 % хворих на АІТ спостерігається виснаження популяції CD16⁺, а у 10–12 % хворих — активація.

CD22⁺ регулюють поріг активації В-лімфоцитів та запобігають розвитку автоімунних реакцій шляхом рекрутування SHP-1 та пригнічення внутрішньоклітинного сигналіну [10]. Експериментальні дані показують, що дефіцит CD22⁺ супроводжується посиленням В-клітинної активації та розвитком автоімунних феноменів [29], що вказує на їх ключову роль у підтримці імунного гомеостазу. Отримане нами значне зниження CD22⁺ в обох групах хворих на АІТ узгоджується з літературними даними [3, 10, 20, 21]. Вплив хронічного стресу у хворих на АІТ із СТ ВР проявився вищою часткою CD22⁺ (25,3 %) нижче від референтних значень, ніж при СТ СР (10,8 %).

Підсумовуючи аналіз наших досліджень, можна дійти висновку, що автоімунний тиреоїдит викликає значно більше вірогідних змін у Т-клітинному імунітеті, ніж стрес. Було виявлено вірогідне зниження кількості CD3⁺, CD4⁺ та CD22⁺ порівняно з контролем в обох групах з АІТ. Стрес викликав більший відсоток зниження цих параметрів від референтних значень у групі з СТ ВР (CD3⁺ — 17 %, CD4⁺ — 42,5 %, CD22⁺ — 25,3 %) і водночас стимулював підвищення від референтних значень CD8⁺ на 10,6 % і CD16⁺ — на 12,8 %. Таким чином, виявлені зміни відображають поєднаний вплив хронічного психоемоційного стресу та автоімунного процесу на імунний статус хворих. Вони можуть вказувати на приховані порушення імунного гомеостазу, які набувають клінічного значення за додаткового навантаження (інфекції, супутні захворювання, імуносупресивна терапія).

Висновки

У хворих на АІТ в умовах хронічного психоемоційного стресу спостерігається відносно зниження основних Т-лімфоцитарних субпопуляцій (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), а також В-клітинного маркера CD22⁺ порівняно з контрольною групою.

Високий рівень ситуативної тривожності як у хворих на АІТ, так і в контролі зумовлює зниження ІРІ (CD4⁺/CD8⁺) порівняно з групою із середнім рівнем тривожності внаслідок активації цитотоксичних CD8⁺ лімфоцитів. Це відображає стрес-індуковане пригнічення Т-клітинної ланки імунітету.

Зниження CD22⁺ В-клітин у периферичній крові хворих з АІТ підтверджує перерозподіл В-клітинного пулу та їхню міграцію до тканини щитоподібної залози, що узгоджується з механізмами локального автоімунного запалення при АІТ.

Збереження рівнів CD16⁺ НК-клітин свідчить про стабільність цитотоксичного та функціонального потенціалу імунних клітин у стані тривалого хронічного стресу.

Виявлені кількісні зрушення відображають субклінічні зміни імунного гомеостазу, що можуть підвищувати ризик дестабілізації перебігу АІТ під дією додаткових стресових факторів.

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

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

Список літератури

- Rydżewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, Stożek K, Bossowski A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res.* 2018;11:2. doi: 10.1186/s13044-018-0046-9.
- Wrońska K, Hałasa M, Szczuko M. The Role of the Immune System in the Course of Hashimoto's Thyroiditis: The Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):6883. doi: 10.3390/ijms25136883.
- Batóg G, Dołoto A, Bąk E, et al. The interplay of oxidative stress and immune dysfunction in Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2023 Jul 31;14:1211231. doi: 10.3389/fimmu.2023.1211231.
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174–180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells.* 2023, 12(6):918. doi: 10.3390/cells12060918.
- Gao Y, Liu W, Liu P, Li M, Ni B. Effects of Psychological Stress on Multiple Sclerosis via HPA Axis-mediated Modulation of

Natural Killer T Cell Activity. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024;23(12):1450-1462. doi: 10.2174/0118715273315953240528075542.

9. Rudak PT, Choi J, Parkins KM, et al. Chronic stress physically spares but functionally impairs innate-like invariant T cells. *Cell Rep*. 2021 Apr 13;35(2):108979. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108979.

10. Taher TE, Bystrom J, Ong VH, Isenberg DA, et al. Intracellular B Lymphocyte Signalling and the Regulation of Humoral Immunity and Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017, 53(2):237-264. doi: 10.1007/s12016-017-8609-4.

11. Clark EA, Giltiay NV. CD22: A Regulator of Innate and Adaptive B Cell Responses and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018, 28:9:2235. doi: 10.3389/fimmu.2018.02235.

12. Tywanek E, Michalak A, Świrski J, Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 26;25(9):4703. doi: 10.3390/ijms25094703.

13. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154.

14. Wang Y, Fang S, Zhou H. Pathogenic role of Th17 cells in autoimmune thyroid disease and their underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(2):101743. doi: 10.1016/j.beem.2023.101743.

15. Morawska K, Maciejczyk M, Popławski Ł, Popławska-Kita A, Kretowski A, Zalewska A. Enhanced Salivary and General Oxidative Stress in Hashimoto's Thyroiditis Women in Euthyrosis. *J Clin Med*. 2020;9(7):2102. doi: 10.3390/jcm9072102.

16. da Silva GB, Yamauchi MA, Bagatini MD. Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: possible adjuvant therapies to attenuate deleterious effects. *Mol Cell Biochem*. 2023 Apr;478(4):949-966. doi: 10.1007/s11010-022-04564-4.

17. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008;9(5):503-510. doi: 10.1038/ni1582.

18. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017;64:208-219. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011.

19. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58(2-3):193-210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.

20. Bookwalter DB, Kimberly AR, Cynthia A, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 15;20(1):23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9.

21. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol. Psychiatry*. 2022;27(1):1-12. doi: 10.1038/s41380-021-01224-9.

22. Chatzitolmaris A, Hoermann R, Midgley JE, et al. Thyroid allostasis-adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming. *Front. Endocrinol*. 2017 Jul;20(8):163. doi: 10.3389/fendo.2017.00163.

23. Grill E, Strong M, Sonnad SS, et al. Altered thyroid function in severely injured patients. *J. Surg. Res*. 2013 Jan;179(1):132-137. doi: 10.1016/j.jss.2012.09.008.

24. Vyunytska LV, Yuzvenko TYu, Dashuk TI, et al. Stress-induced urgent conditions in endocrinology. 2024.20(1):81-87. doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1360.

25. Amsalem D, Haim-Nachum S, Lazarov A, et al. The effects of war-related experiences mental health symptoms of individuals living in conflict zones: a longitudinal study. *Sci Rep*. 2025 Jan 6;15(1):889. doi: 10.1038/s41598-024-84410-3.

26. Agayev NA, Kokun OM, Pishko IO, et al. Collection of methods for diagnosing negative mental states of military personnel: methodological manual. Research and Development Center of the Armed Forces of Ukraine; 2016. P. 97-103. (In Ukrainian).

27. Dikiy BV, Tovt VA, Dulo OA. Assessment of non-specific adaptive reactions of the body during rehabilitation procedures: methodological recommendations. Uzhgorod; 2013. 41 p. (In Ukrainian).

28. Ballet R, Brennan M, Brandl C, Feng N, Berri J, Cheng J, et al. A CD22-Shp1 phosphatase axis controls integrin $\beta 7$ display and B cell function in mucosal immunity. *Nat Immunol*. 2021;22:381-390. doi: 10.1038/s41590-021-00862-z.

29. Jellusova J, Nitschke L. Regulation of B cell functions by the sialic acid-binding receptors Siglec-G and CD22. *Front Immunol*. 2012;2:96. doi: 10.3389/fimmu.2011.00096.

Отримано/Received 04.03.2026

Рецензовано/Revised 28.05.2026

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2026 ■

Information about authors

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

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

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

Olga Goncharova, MD, DSc, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Endocrine Surgery, State Institution "Institute of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danylevskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine; e-mail: oaggoncharova18@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5864-5686

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

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

Valentina Makedonska, PhD in Medicine, junior research associate Department of Endocrine Surgery, State Institution "Institute of Endocrine Pathology named after V.Ya. Danylevskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: Valentyna.mh2014@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3256-8939

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

Authors' contribution. Yu.I. Karachentsev — final approval of the article; I.V. Gopkalova — data analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; V.N. Dubovik — concept and design of the study, data analysis, critical review; O.A. Goncharova — data analysis; E.M. Ashurov — conducting biochemical studies; L.V. Gerasimenko, V.A. Makedonska — data collection.

Yu.I. Karachentsev^{1,2}, I.V. Gopkalova¹, V.N. Dubovik¹, O.A. Goncharova^{1,2}, E.M. Ashurov¹, L.V. Gerasimenko¹, V.A. Makedonska¹

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

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The impact of chronic stress associated with active armed conflict in Ukraine on the state of immunity in patients with autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. In the context of prolonged war-related stress in Ukraine, the prevalence of psychoemotional disorders has markedly increased, significantly influencing the course of autoimmune diseases. Autoimmune thyroiditis (AIT) combines endocrine dysfunction with chronic immune inflammation that is highly sensitive to stress exposure. However, the immunological consequences of long-term military stress in AIT patients remain poorly understood. The purpose was to determine the effect of prolonged war-induced stress on immune parameters in patients with autoimmune thyroiditis with different levels of situational anxiety. **Materials and methods.** Patients with AIT who had been exposed to chronic military stress for four years were examined. They were divided into two groups, with moderate and high levels of situational anxiety. The control group included apparently healthy individuals with high anxiety. Levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, and CD22⁺ lymphocytes, the immunoregulatory index (IRI = CD4⁺/CD8⁺) and anti-thyroid peroxidase antibodies were analyzed. **Results.** Patients with AIT demonstrated a significant decrease in CD3⁺ and CD4⁺ cells compared to controls ($p < 0.05$). In the moderate anxiety group, CD8⁺ levels and IRI

were reduced, suggesting stress-induced suppression of T-cell immunity. CD22⁺ B-cell counts were lower than in controls, possibly reflecting their migration into thyroid tissue. No significant differences were observed in CD16⁺ (NK-cells). Summarizing analysis of our studies, we can conclude that autoimmune thyroiditis causes more significant changes in T-cell immunity than stress. There was a significant decrease in CD3⁺, CD4⁺, and CD22⁺ counts compared to controls in both groups with AIT. Stress caused a greater percentage of decreases in these parameters below reference values in the group with high situational anxiety (CD3⁺ — 17 %, CD4⁺ — 42.5 %, CD22⁺ — 25.3 %) and simultaneously stimulated an increase in CD8⁺ by 10.6 % and CD16⁺ by 12.8 % above reference values. **Conclusions.** Chronic psychoemotional stress in patients with AIT is associated with a subclinical decrease in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD22⁺ while maintaining CD16⁺ NK-cell levels. The findings indicate a combined effect of autoimmune inflammation and long-term stress on immune homeostasis, which may contribute to AIT destabilization under additional adverse factors.

Keywords: autoimmune thyroiditis; chronic stress; situational anxiety; CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; CD16⁺; CD22⁺; NK-cells

Zahraa Salman Hashim, Sharara Fadhil Abbood, Hameed Hussein Al-Jameel
College of Medicine, University of Karbala, Iraq

Circulating asprosin as a biomarker for glycemic progression in systemic metabolic disorders

Abstract. Background. Metabolic syndrome is a cluster of conditions, including insulin resistance and central obesity, that significantly increase the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Asprosin, a novel fasting-induced adipokine, is implicated in glucose homeostasis and appetite regulation; however, its role across the glycemic continuum in metabolic syndrome remains unclear. This study purposed to evaluate serum asprosin levels in patients with metabolic syndrome stratified by glycemic status and to assess its diagnostic potential for identifying dysglycemia. **Materials and methods.** A case-control study was conducted with 120 participants divided into four groups: healthy controls, metabolic syndrome without diabetes, metabolic syndrome with prediabetes, and metabolic syndrome with type 2 diabetes mellitus. Anthropometric data and biochemical indices (fasting glucose, glycated hemoglobin, lipid profile, and HOMA-IR) were collected. Serum asprosin levels were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analyses included Kruskal-Wallis tests, Spearman's correlations, and ROC curve analyses. **Results.** Serum asprosin levels were significantly elevated in all metabolic syndrome cohorts compared to controls ($p < 0.001$). Asprosin levels correlated positively with body mass index, waist circumference, fasting glucose, HbA1c, HOMA-IR, and atherogenic lipids, and inversely correlated with high-density lipoprotein cholesterol. ROC analysis indicated strong diagnostic performance for metabolic syndrome in prediabetes (AUC = 0.863), metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus (AUC = 0.839), and isolated metabolic syndrome (AUC = 0.807). **Conclusions.** Elevated circulating asprosin levels are intrinsically linked to the progressive deterioration of glucose homeostasis and adverse lipid profiles, positioning it as a promising predictive indicator for cardiometabolic risk stratification and glycemic impairment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; adipokines; asprosin; insulin resistance; prediabetes; obesity

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is a complicated group of metabolic disorders, primarily identified by insulin resistance (IR), body system obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension [1]. A distinct clinical-pathophysiological state, MetS is a world-wide health problem and importantly increases the risk for multiple chronic diseases including cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and certain cancers. This specific syndrome has been associated with an up to 50 % increase in cardiovascular-related mortality when compared to individuals not affected by this syndrome [2]. Given its estimated prevalence of around 20 to 30 % among the adult population worldwide, there is a pressing demand for integrative research aimed at developing new diagnostic biomarkers and enhancing our understanding of MetS' pathophysiological mechanisms [3].

Adipose tissue acts as an active endocrine organ via the secretion of adipokines, which are key mediators in a variety of biological processes. Specific adipokines such as resistin and leptin have been shown to negatively affect the peripheral tissue insulin signaling, especially in hepatic and skeletal muscle cells, resulting in insulin resistance [4]. On the contrary, adiponectin plays a role in insulin sensitivity [5]. This dynamic equilibrium between the different adipokines is believed to be critical for insulin homeostasis [6]. Asprosin is a new adipokine, recently discovered by Romere and co-workers [7]. This hormone is produced and secreted by the adipocytes during fasting, generated from cleavage of the C-terminal portion of profibrillin [8]. Ornithine depletes asprosin and consumes its ability to rapidly stimulate hepatic glucose output mediated by the G protein-cAMP-PKA signaling cascade. Asprosin has been identified to act at the

hepatic olfactory receptor, OLFR734, that mediates its action on gluconeogenesis [9]. Using OLFR734-knockout mice as experimental models, we observe a blunted response to asprosin, marked by diminished cAMP accumulation, reduced hepatic glucose production, and variable but increased systemic insulin sensitivity [10–12].

Elevated serum asprosin concentrations have been reported in patients with metabolic syndromes. In addition, several studies have investigated the association between circulating asprosin levels and type 2 diabetes mellitus [10]. However, despite the expanding literature, there are still important gaps. Most previous studies have compared patients with MetS or diabetes to healthy controls without specifically examining glycemic stratification within the MetS population. Consequently, it remains unclear whether elevated asprosin levels primarily reflect visceral adiposity alone or whether they parallel the progressive deterioration of glucose homeostasis across the glycemic continuum (normoglycemia, prediabetes, and diabetes) within MetS. Clarifying this distinction is essential to determine whether asprosin functions merely as a marker of general metabolic dysfunction or as a biomarker of glycemic progression within the metabolic syndrome cluster.

Therefore, **the present study** **purposed** to evaluate serum asprosin levels in individuals with metabolic syndrome stratified according to glycemic status and assess its potential diagnostic value in identifying dysglycemia within MetS.

Materials and methods

Study design and participants

This case-control study was conducted at the Internal Medicine Consultant Clinic at Al-Hassan Teaching Hospital, Karbala, Iraq, from September 2025 to February 2026. A total of 120 participants were enrolled and stratified into four groups: 30 patients with metabolic syndrome (MetS) without diabetes, 30 patients with a confirmed diagnosis of metabolic syndrome with type 2 diabetes (MetS + T2DM), 30 patients with metabolic syndrome with prediabetes (MetS + PreDM), and 30 apparently healthy individuals serving as a control group. The diagnosis of MetS was based on the International Diabetes Federation (IDF) criteria, which require central obesity (waist circumference ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women) in addition to other metabolic abnormalities. Prediabetes and T2DM were classified based on glycated hemoglobin (HbA1c) levels, according to the standard diagnostic criteria.

Inclusion criteria. Adults aged 20–65 years, patients diagnosed with metabolic syndrome according to IDF criteria.

Exclusion criteria. Chronic liver or kidney disease, uncontrolled thyroid disorders, acute infections within the previous two weeks, pregnancy, chronic corticosteroid or insulin therapy, autoimmune or inflammatory diseases, history of alcohol consumption.

The body weight free in kilograms (kg) and height in centimeters (cm) were measured according to standardized procedures, and the body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight of the individual by their squared sensu metric. Blood pressure was measured, after 5 min of rest in a seated position; the average of two measurements was recorded.

Following an overnight fast (8–10 h), 5 mL of venous blood was collected from each participant under aseptic conditions. The samples were divided into EDTA tubes for HbA1c measurement and GEL tubes for serum separation. Serum was obtained by centrifugation at 4000 rpm for 10 min and stored at -20°C until analysis.

Fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, and LDL cholesterol levels were measured using automated enzymatic colorimetric methods on the Cobas INTEGRA® 400 PLUS system (Roche/Hitachi Diagnostics, Germany). Serum insulin levels were measured using an ECLIA on a Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostics, Germany). Glycated hemoglobin (HbA1c) levels were determined using a Lifotronic H8 automated HbA1c analyzer (Lifotronic, China) according to the manufacturer's instructions.

Commercially available sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (BT LAB, China) were used to quantify serum asprosin according to the manufacturer's protocols. A BioTek microplate reader (USA) was employed to read optical density at 450 nm. Human Asprosin ELISA Kit (Cat. Used: E4095hu (BT LAB, Jiaxing, China)). This assay has a detection range of 0.5–100 ng/ml, sensitivity of 0.23 ng/ml with intra- and inter-assay coefficients of variation (CV) < 8 and $< 10\%$, respectively.

Statistical analyses were performed on Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 10 (IBM SPSS 26.0, Chicago, IL, USA). Shapiro-Wilk test was conducted to evaluate data distribution. Because serum asprosin levels did not follow a normal distribution, data were reported as median and IQR. Trends across the four study groups were analyzed with the Kruskal-Wallis test, and Dunn's post-hoc test (multiple comparison procedure) was used for further comparisons. Spearman's rank correlation coefficient (r) was used to evaluate the correlations between serum asprosin levels and clinical or biochemical parameters. Using the control group as a reference, binary logistic regression analysis was performed to investigate the predictive value of serum asprosin levels for different categories of metabolic syndrome. For the analyses, odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Serum asprosin levels were tested for diagnostic performance using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and optimal cut-off values were extracted using the Youden index. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Table 1 details the baseline demographic information; anthropometric measurements; and biochemical variables of the study subject cohorts, which were classified into four categories: MetS, MetS + T2DM, MetS + PreDM, and normoglycemic healthy controls [N]. Demographic factors such as age and sex distribution did not differ significantly between groups ($p = 0.877$, $p = 0.879$, respectively), but large differences were found in all anthropometric and cardiometabolic parameters. Notably, the BMI, waist circumference, and both systolic and diastolic blood pressures were significantly increased in all patients' cohorts compared with their controls ($p < 0.001$) Asprosin levels in the circu-

Table 1. Demographic, anthropometric, and biochemical characteristics of the study groups

Characteristic	MetS (n = 30)	MetS + T2DM (n = 30)	MetS + PreDM (n = 30)	Control (n = 30)	p-value
Age (years)	46.5 (18)	53.0 (14)	48.0 (12)	42.5 (17)	0.877*
Male, n (%)	10 (33.3)	11 (36.7)	11 (36.7)	13 (43.3)	0.879**
Female, n (%)	20 (66.7)	19 (63.3)	19 (63.3)	17 (56.7)	
BMI (kg/m ²)	35.2 (10.0)	33.1 (4.0)	34.0 (7.5)	22.0 (0.9)	< 0.001*
Waist circumference (cm)	111.5 (21)	112.9 (10.7)	113.0 (17.0)	88.0 (1.77)	< 0.001*
Systolic BP (mmHg)	141 (36)	139 (16)	140 (26)	120 (1)	< 0.001*
Diastolic BP (mmHg)	90 (18)	90 (16)	90 (14)	80 (0)	< 0.001*
Asprosin (ng/ml)	32.20 (8.27)	33.28 (10.29)	34.73 (9.58)	26.80 (9.42)	< 0.001*
Triglycerides (mg/dl)	200.00 (179.30)	164.80 (104.03)	168.13 (116.54)	80.23 (32.80)	< 0.001*
HDL-C (mg/dl)	44.21 (7.45)	43.65 (8.53)	45.44 (9.50)	59.75 (4.65)	< 0.001*
LDL-C (mg/dl)	94.25 (37.78)	80.95 (55.30)	109.10 (36.78)	49.20 (27.00)	< 0.001*
Total cholesterol (mg/dl)	179.75 (48.00)	167.50 (38.20)	189.90 (29.95)	124.38 (12.89)	< 0.001*
Fasting glucose (mg/dl)	103.00 (13.22)	222.50 (115.05)	129.00 (21.05)	85.00 (5.92)	< 0.001*
HbA1c (%)	5.10 (0.63)	9.30 (2.07)	6.20 (0.35)	4.90 (0.37)	< 0.001*
HOMA-IR	3.95 (3.41)	4.90 (2.48)	3.25 (1.18)	0.32 (0.24)	< 0.001*

Notes: * — Kruskal-Wallis test, ** — chi-square test.

lation showed significant elevations across all pathological groups, especially for those exhibiting overt dysglycemia, inversely correlating with atherogenic lipoprotein mediators (triglycerides, LDL-C and total cholesterol) and most indices of glucose homeostasis (fasting glucose, HbA1c and HOMA-IR; $p = 0.001$). In contrast, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were significantly reduced in MetS, MetS + T2DM and MetS + PreDM groups compared with healthy controls.

The Spearman rank-order correlation coefficients detailing the bivariate associations between serum asprosin concentrations and significant anthropometric, hemodynamic, and glycemic variables are demonstrated in Table 2. Circulating asprosin levels were significantly positively correlated with measurements of central and total fat distribu-

tion including waist circumference ($r = 0.277$, $p = 0.002$) and BMI ($r = 0.291$, $p = 0.001$), along with systolic and diastolic blood pressure levels. Moreover, correlations of asprosin levels were strongly positively related to fasting levels ($r = 0.496$, $p < 0.001$), and HOMA-IR ($r = 0.368$, $p < 0.001$) and HbA1c levels ($r = 0.324$, $p < 0.001$). In relation to lipid profile, asprosin concentrations showed positive correlations with atherogenic lipoproteins, including triglycerides ($r = 0.472$, $p < 0.001$), total cholesterol ($r = 0.303$, $p = 0.001$) and LDL-C ($r = 0.257$, $p = 0.005$), whereas were significantly negatively correlated with the antiatherogenic HDL-C fraction ($r = -0.486$, $p < 0.001$).

Asprosin had high diagnostic accuracy in all comparative models. The AUC for asprosin to discriminate between isolated MetS and controls was 0.807 ($p < 0.001$), using ≥ 30.407 ng/ml, providing a sensitivity of 70.0 % and specificity of 83.3 %. The discriminatory ability gradually enhanced in the presence of concurrent dysglycemia, achieving an AUC of 0.839 ($p < 0.001$) for MetS + T2DM population (cut-off: ≥ 29.716 ng/ml; sensitivity: 83.3 %; specificity: 77.3 %). The diagnostic performance of the candidate isoforms was greatest for defining the MetS + PreDM phenotype (highest AUC: 0.863; $p < 0.001$) at a cut-off of ≥ 28.338 ng/ml, yielding a sensitivity of 83.3 % and specificity of 70.0 %.

Table 4 describes the results of the sets of binary logistic regression models developed to determine the independent predictive effect of serum asprosin for metabolic syndrome and its dysglycemic forms. Elevated circulating concentrations of asprosin were significantly and independently associated with increased odds of having metabolic dysfunction for each defined clinical phenotype. Quantitatively, for every single-unit increase in the serum concentration of asprosin (ng/ml), 24.1 % higher risk was seen to develop isolated metabolic syndrome (OR = 1.241; 95% CI: 1.097–1.403;

Table 2. Correlation of serum asprosin with anthropometric, glycemic, and lipid parameters

Parameter	Correlation coefficient (r)	p-value
BMI	0.291	0.001
Waist circumference	0.277	0.002
Systolic BP	0.259	0.004
Diastolic BP	0.256	0.005
Fasting glucose	0.496	< 0.001
HbA1c	0.324	< 0.001
HOMA-IR	0.368	< 0.001
Triglycerides	0.472	< 0.001
HDL cholesterol	-0.486	< 0.001
LDL cholesterol	0.257	0.005
Total cholesterol	0.303	0.001

Note: Spearman's rank correlation coefficient.

Table 3. Diagnostic performance of serum asprosin assessed by receiver operating characteristic analysis

Comparison group	AUC	p-value	Optimal cut-off (ng/ml)	Sensitivity	Specificity
MetS vs control	0.807	< 0.001	≥ 30.407	0.700	0.833
MetS + T2DM vs control	0.839	< 0.001	≥ 29.716	0.833	0.773
MetS + PreDM vs control	0.863	< 0.001	≥ 28.338	0.833	0.700

p = 0.001). Importantly, the strength of this association was exacerbated in those cohorts with progressive glycemc dysfunction as evidenced by OR = 1.316 (95% CI: 1.135–1.526; p < 0.001) within the MetS + T2DM cohort and most elevated risk estimates occurring in the MetS + PreDM cohort (OR = 1.360; 95% CI: 1.155–1.600; p < 0.001).

Discussion

This study investigated the relationship between serum asprosin concentrations and various stages of metabolic impairment, including MetS, MetS + PreDM, and MetS + T2DM. The findings demonstrated a significant elevation of circulating asprosin levels across all patient groups compared to healthy controls, with a progressive increase correlating with worsening glycemc status. Furthermore, asprosin exhibited robust positive correlations with markers of central and general adiposity, impaired glucose metabolism, and atherogenic lipid profiles. These results are consistent with the growing body of literature, which increasingly positions asprosin as a critical fasting-induced glucogenic adipokine involved in energy homeostasis, hepatic glucose release, and insulin resistance [7, 10].

Our study revealed that serum asprosin levels were highest in the MetS + PreDM and MetS + T2DM groups, highlighting its strong association with impaired glucose metabolism. This aligns with foundational research by Romere et al., who first identified asprosin as a hormone released by white adipose tissue during fasting that stimulates hepatic glucose production via the G protein-cAMP-PKA pathway [7]. Subsequent studies have consistently supported this glucogenic role. For instance, Wang et al. demonstrated that plasma asprosin concentrations are significantly increased in individuals with glucose dysregulation and correlate strongly with insulin resistance [13]. Similarly, Diao et al., reported elevated serum asprosin levels in individuals with prediabetes and newly diagnosed T2DM, suggesting its involvement in early dysglycemia [14]. The present findings are consistent with several recent human studies reporting elevated circulating asprosin concentrations in prediabetes, newly diagnosed type 2 diabetes, and obesity-associated insulin-resistant states [15, 16]. Ma et al. reported significantly higher serum asprosin levels in individuals with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes, supporting a potential relationship between asprosin and early dysglycemia [15]. This pattern suggests that circulating asprosin may reflect broader metabolic dysregulation rather than isolated disturbances in glucose metabolism. Similar multidimensional associations have been described in studies involving obesity, metabolic syndrome, and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, where elevated asprosin levels were linked to insulin resistance, dyslipidemia, and metabolically unfavorable phenotypes [15–17]. Our findings corroborate these obser-

Table 4. Logistic regression analysis for the association of serum asprosin with metabolic syndrome subtypes

Group comparison (vs. control)	OR	95% CI	p-value
MetS vs control	1.241	1.097–1.403	0.001
MetS + T2DM vs control	1.316	1.135–1.526	< 0.001
MetS + PreDM vs control	1.360	1.155–1.600	< 0.001

vations, demonstrating that asprosin is not merely a marker of general metabolic dysfunction but parallels the progressive deterioration of glucose homeostasis. The strong positive correlations we observed between asprosin and fasting plasma glucose (r = 0.496), HOMA-IR (r = 0.368), and HbA1c (r = 0.324) further substantiate its role in insulin resistance and the pathogenesis of T2DM [18].

A central finding of our study was the significant positive correlation between circulating asprosin levels and markers of adiposity, specifically BMI and waist circumference. Given that white adipose tissue is the primary source of asprosin, it is biologically plausible that increased adiposity contributes to higher circulating asprosin levels [7]. This is supported by Mirr et al., who identified asprosin as a reliable marker of obesity and insulin resistance [19]. Furthermore, a recent community-based study by Liang et al. found that in T2DM patients, asprosin levels were significantly higher in the obese group than in normal-weight individuals, and the risk of obesity increased substantially with increasing asprosin levels [16]. Our data extend these findings by showing that elevated asprosin levels are a consistent feature of MetS, independent of the specific glycemc state. The multidimensional associations we observed between asprosin and an atherogenic lipid profile (elevated triglycerides, LDL-C, and total cholesterol, alongside decreased HDL-C) mirror those reported in obesity and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) [20]. Contemporary reviews further suggest that asprosin may participate in pathways related to adipose tissue dysfunction, impaired glucose regulation, and broader cardiometabolic risk, although its precise physiological and pathophysiological roles remain unclear [21]. This suggests that asprosin reflects a broader and integrated metabolic dysregulation characterized by interconnected abnormalities in lipid and glucose metabolism.

The potential of asprosin as a biomarker for cardiometabolic risk is the subject of intense research. Our ROC analysis demonstrated moderate to good diagnostic performance for asprosin in differentiating MetS phenotypes from healthy controls, with the highest accuracy observed in the MetS + PreDM group (AUC = 0.863). This discriminative capacity suggests that asprosin may serve as an exploratory biomarker for early metabolic impairment. The recent literature supports

this potential utility. Farrag et al. comprehensively reviewed asprosin's role as a "glucose sensor" with both central and peripheral metabolic effects, emphasizing its diabetogenic properties and potential as a cardiometabolic biomarker [10]. Moreover, elevated asprosin levels have been directly linked to cardiovascular diseases. A study highlighted that elevated asprosin levels in hypertension are positively correlated with coronary artery disease, potentially mediated by insulin resistance and excessive adiposity [22]. However, it is important to contextualize these findings. A comparative study by Göze et al. evaluating adiponin, asprosin, and irisin found no significant differences in serum levels across diabetes status groups, although positive inter-correlations among these adipokines suggested underlying subclinical metabolic processes [23]. This indicates that while asprosin is a promising biomarker, its incremental clinical value beyond that of established markers (e.g., HbA1c, HOMA-IR, and lipid panels) requires further validation in large-scale prospective cohorts.

While our findings contribute valuable insights into the role of asprosin in metabolic syndrome and glycemic progression, several limitations should be acknowledged. First, the observational, case-control design precludes establishing causality; it remains unclear whether elevated asprosin is a driver of metabolic dysfunction or a compensatory response. Second, the modest sample size may limit the generalizability of our results to the general population. Third, as highlighted by a 2024 systematic review in children with obesity, which found no significant independent difference in circulating asprosin, there may be substantial phenotypic and age-related heterogeneity that our adult-focused study does not capture [24]. Furthermore, we did not measure inflammatory cytokines or oxidative stress markers, which have been shown by Kościuszko et al. to correlate with asprosin in adults with obesity [20]. Future research should employ longitudinal designs to track asprosin levels over time, investigate the mechanistic pathways linking asprosin to cardiometabolic risk, and evaluate the impact of interventions (such as exercise, which has been shown to reduce asprosin levels) on metabolic outcomes [25].

Conclusions

In conclusion, this study confirms that circulating asprosin levels are significantly elevated in metabolic syndrome and increase progressively with worsening glycemic status from prediabetes to overt type 2 diabetes. The robust correlations between asprosin and adiposity, insulin resistance, and dyslipidemia support the hypothesis that asprosin is a key player in the pathophysiology of metabolic disorders. Although it shows promise as an exploratory biomarker for cardiometabolic risk, further prospective studies are essential to fully elucidate its clinical utility and therapeutic potential.

Acknowledgements. The authors would like to express their gratitude to the Internal Medicine Consultant Clinic at Al-Hassan Teaching Hospital, Karbala, Iraq, for their cooperation and support during the sample collection. The authors also thank all the participants who voluntarily enrolled in this study.

Ethical approval. The study was approved by Scientific Research Ethics Committee of College of Medicine, Univer-

sity of Karbala, Iraq (Ref. No. 26-11, 13/01/2026) in compliance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (64th amendment). Informed consent was obtained from all participants before enrolment.

References

1. Kridin K, Lyakhovitsky K, Barhoum M, Lyakhovitsky A, Cohen AD, Weinstein O. Vitiligo and the metabolic syndrome: clarifying the inconsistent relationship by a large-scale population-based study. *Arch Dermatol Res.* 2024 Jun 15;316(7):408. doi: 10.1007/s00403-024-03117-7.
2. Zeyad M, Saudi L, Maraqa B, Musmar B, Nazzal Z. Prevalence of prediabetes and associated risk factors in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review. *BMC Public Health.* 2025 Apr 12;25(1):1382. doi: 10.1186/s12889-025-22598-3.
3. Zamil AH, Amin SS. The prevalence of metabolic syndrome among university students in Wasit, Iraq. *Saudi Med J.* 2022 Nov;43(11):1240-1247. doi: 10.15537/smj.2022.43.11.20220558.
4. Pestel J, Blangero F, Watson J, Pirola L, Eljaafari A. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases. *Biochimie.* 2023 Sep;212:48-59. doi: 10.1016/j.biochi.2023.04.008.
5. Gupta A, Gupta P, Singh AK, Gupta V. Association of adipokines with insulin resistance and metabolic syndrome including obesity and diabetes. *GHM Open.* 2023 Aug 31;3(1):7-19. doi: 10.35772/ghmo.2023.01004.
6. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Ndoadougou AL, Ngouo AT, Tounouga DN, et al. Worldwide trends in metabolic syndrome from 2000 to 2023: a systematic review and modelling analysis. *Nat Commun.* 2025 Dec 6;17(1):573. doi: 10.1038/s41467-025-67268-5.
7. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016 Apr 21;165(3):566-79. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063.
8. Jin Y, Yu B, Wang Y. Association between asprosin and metabolic syndrome in people living with human immunodeficiency virus: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2025 Oct 17;104(42):e45373. doi: 10.1097/MD.00000000000045373.
9. Zhang Z, Zhu L, Wang Z, Hua N, Hu S, Chen Y. Can the new adipokine asprosin be a metabolic troublemaker for cardiovascular diseases? A state-of-the-art review. *Prog Lipid Res.* 2023 Jul;91:101240. doi: 10.1016/j.plipres.2023.101240.
10. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordeiro-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 5;13:1101091. doi: 10.3389/fendo.2022.1101091.
11. Moradi N, Fadaei R, Roozbehkia M, Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Razzaghy-Azar M, Larijani B. Meteorin-like Protein and Asprosin Levels in Children and Adolescents with Obesity and Their Relationship with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Lab Med.* 2023 Sep 5;54(5):457-463. doi: 10.1093/labmed/lmac152.
12. Yoon J, Heo SJ, Lee JH, Kwon YJ, Lee JE. Comparison of METS-IR and HOMA-IR for predicting new-onset CKD in middle-aged and older adults. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 Nov 14;15(1):230. doi: 10.1186/s13098-023-01214-7.
13. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm.* 2018 Mar 20;2018:9471583. doi: 10.1155/2018/9471583.

14. Diao H, Fan X, Li Z, Hou L, Dong Z, Pang S. Circulating asprosin concentrations in individuals with new-onset type 2 diabetes and prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Jul;213:111730. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111730.
15. Ma L, Wang Z, Sun L, Li M, Wu Q, Liu M, Xu M, et al. Association analysis between serum asprosin and metabolic characteristics, complications in type 2 diabetic patients with different durations. *J Diabetes Investig.* 2024 Dec;15(12):1781-1787. doi: 10.1111/jdi.14313.
16. Liang D, Li X, Xiang C, Xu M, Ren Y, Zheng F, et al. The correlation between serum asprosin and type 2 diabetic patients with obesity in the community. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 May 5;16:1535668. doi: 10.3389/fendo.2025.1535668.
17. Zhou J, Yuan W, Guo Y, Wang Y, Dai Y, Shen Y, Liu X. Asprosin is positively associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2220425. doi: 10.1080/0886022X.2023.2220425.
18. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, Lari Najafi M, Gohari A, Behroozikhah MR, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Jul 23;12:65. doi: 10.1186/s13098-020-00564-w.
19. Mirr M, Braszak-Cymerman A, Ludziejewska A, Kręgielska-Narożna M, Bogdański P, Bryl W, Owecki M. Serum Asprosin Correlates with Indirect Insulin Resistance Indices. *Biomedicines.* 2023 May 28;11(6):1568. doi: 10.3390/biomedicines11061568.
20. Kościuszek M, Buczyńska A, Duraj E, Adamska A, Siewko K, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Associations between asprosin, insulin resistance, and oxidative stress in adults with obesity. *Sci Rep.* 2025 Nov 19;15(1):40849. doi: 10.1038/s41598-025-24648-7.
21. Ulloque-Badaracco JR, Al-Kassab-Córdova A, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, Robles-Valcarcel P, Huayta-Cortez MA, et al. Asprosin levels in patients with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2024 Jul;18(7):103095. doi: 10.1016/j.dsx.2024.103095.
22. Alkhalidy H, Assamak A, Al-Shami I, Mukattash TL, Khashman T, Liu D. Elevated asprosin in hypertension: evidence from an exploratory case-control study. *Sci Rep.* 2026 Jan 3;16(1):2973. doi: 10.1038/s41598-025-32824-y.
23. Karapınar Göze E, Ürün Ünal B, Ünlü A, Açılan İ. Beyond glycemia: adropin, asprosin, and irisin as potential biomarkers for cardiovascular risk in diabetes and prediabetes. *Sci Rep.* 2026 Feb 16;16(1):7745. doi: 10.1038/s41598-026-37306-3.
24. Mahat RK, Jantikar AM, Rathore V, Panda S. Circulating asprosin levels in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal.* 2024;25:101502. doi: 10.1016/j.cegh.2023.101502.
25. Rahimi MR, Symonds ME, Faraji H, Golpasandi H. Systematic review and meta-analysis of the effect of exercise training on asprosin in randomized controlled trials. *Physiol Rep.* 2025 Jun;13(12):e70392. doi: 10.14814/phy2.70392.

Received 04.03.2026

Revised 04.06.2026

Accepted 08.06.2026

Information about authors

Zahraa Salman Hashim, Department of Chemistry and Biochemistry, College of Medicine, University of Karbala, Iraq; e-mail: zahraa.salman@s.uokerbala.edu.iq
Sharara Fadhil Abbood, Department of Chemistry and Biochemistry, College of Medicine, University of Karbala, Iraq; e-mail: Shararah.f@uokerbala.edu.iq
Hameed Hussein Al-Jameel, Department of Chemistry and Biochemistry, College of Medicine, University of Karbala, Iraq; e-mail: hamid.toufan@uokerbala.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. None.

Authors' contribution. Zahraa Salman Hashim — conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, original draft preparation, review and editing, visualization; Sharara Fadhil Abbood — conceptualization, methodology, validation, formal analysis, resources, data curation, review and editing, supervision, project administration, funding acquisition; Hameed Hussein Al-Jameel — methodology, software, validation, investigation, review and editing.

Zahraa Salman Hashim, Sharara Fadhil Abbood, Hameed Hussein Al-Jameel
College of Medicine, University of Karbala, Iraq

Рівень аспрозину як біомаркер прогресування глікемії при системних метаболічних розладах

Резюме. Актуальність. Метаболічний синдром — це клас тер станів, що включає інсулінорезистентність та центральне ожиріння, які значно підвищують ризик серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу. Новий адипокін аспрозин бере участь у гомеостазі глюкози та регуляції апетиту, однак його роль у глікемічному континуумі при метаболічному синдромі залишається нез'ясованою. **Мета:** оцінити рівні аспрозину в сироватці крові пацієнтів із метаболічним синдромом, стратифікованих за глікемічним статусом, та оцінити його діагностичний потенціал щодо виявлення дисглікемії. **Матеріали та методи.** Було проведено дослідження типу «випадок — контроль» за участю 120 осіб, розділених на чотири групи: здорові особи контрольної групи, пацієнти із метаболічним синдромом без цукрового діабету, метаболічним синдромом і предіабетом, метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу. Зібрано антропометричні дані й біохімічні показники (глюкоза натще, глікований гемоглобін, ліпідний профіль та HOMA-IR). Рівні аспрозину в сироватці крові були кількісно визначені за допомогою ELISA. Статистичний аналіз

включав тести Краскела — Волліса, кореляції Спірмена та аналіз ROC-кривої. **Результати.** Рівень аспрозину в сироватці крові був вірогідно підвищений у всіх когортах із метаболічним синдромом порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Уміст аспрозину позитивно корелював з індексом маси тіла, окружністю талії, рівнем глюкози натще, HbA1c, HOMA-IR та атерогенних ліпідів, а також обернено корелював із холестеринем ліпопротеїнів високої щільності. ROC-аналіз показав високу діагностичну ефективність щодо метаболічного синдрому при предіабеті (AUC = 0,863), метаболічного синдрому при цукровому діабеті 2-го типу (AUC = 0,839) та ізолюваного метаболічного синдрому (AUC = 0,807). **Висновки.** Підвищений рівень аспрозину в крові нерозривно пов'язаний із прогресуючим погіршенням гомеостазу глюкози та несприятливим ліпідним профілем, що позиціонує його як перспективний прогностичний показник у стратифікації осіб із кардіометаболічним ризиком та глікемічними порушеннями.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; адипокіни; аспрозин; інсулінорезистентність; предіабет; ожиріння

Дроник І.С., Дутка Р.Я., Чмир Н.В., Пшик Р.С., Івасівка Р.С.,
Новосад А.Б., Матушак О.М., Базилевич А.Я.

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

Динаміка показників антиоксидантного захисту під впливом дозованого фізичного навантаження на фоні зміни рівня кортизолу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається провідним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Хронічний стрес і зміни нейроендокринної регуляції, зокрема активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі, відіграють ключову роль у патогенезі АГ. Фізичне навантаження є стресором, що активує гормональну відповідь і впливає на окисно-антиоксидантний статус. **Мета дослідження:** порівняти вплив стандартизованого велоергометричного навантаження на рівні кортизолу, активність антиоксидантних ферментів і концентрацію газотрансмітерів (сірководню й оксиду азоту) в здорових осіб і пацієнтів з АГ II стадії. **Матеріали та методи.** Досліджено 10 практично здорових осіб і 30 хворих на АГ II стадії. Учасники виконували двоступеневе навантаження на велоергометрі. У сироватці крові визначали рівень кортизолу (ELISA), активність каталази й супероксиддисмутази, у плазмі — концентрацію сірководню та суму нітратів і нітритів. Статистичну обробку проводили в IBM SPSS Statistics 25.0. **Результати.** Виявлено різноспрямовану динаміку кортизолу: у здорових осіб рівень зріс на 20,3 %, тоді як у пацієнтів з АГ відзначено зниження на 2,2 % ($p < 0,05$). У контрольній групі після навантаження вірогідно знизилася активність каталази та зменшилася сума нітратів і нітритів. У хворих на АГ ці зміни були менш вираженими, проте вихідні рівні нітрат-нітрит-аніону були значно вищими. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнями кортизолу та сірководню після навантаження ($r = 0,72$ у здорових). Двоступеневе дозоване фізичне навантаження спричинило різноспрямовані зміни рівня кортизолу: у здорових осіб кортизол зростав (відповідна активація ГГН-осі), у пацієнтів з АГ — знижувався. Реакції антиоксидантних ферментів різнилися: у контрольній групі після навантаження вірогідно впала активність каталази і супероксиддисмутази, тоді як у хворих на АГ ці зміни були незначними. **Висновки.** Спостережені прямі кореляції між рівнями кортизолу та сірководню (особливо в здорових осіб після навантаження) підкреслюють роль сірководню як медіатора стрес-реакції та регулятора судинного тону. Дані свідчать про те, що при АГ зміщуються механізми адаптації до фізіологічного стресу, при цьому важливим є ендогенний сірководень. Дозоване фізичне навантаження викликає адекватну активацію стрес-системи в здорових осіб і пригнічену реакцію в пацієнтів з АГ. **Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; кортизол; антиоксидантний захист; фізичне навантаження; сірководень; оксидативний стрес

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини, будучи провідним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті [1]. Патогенез АГ тісно пов'язаний з порушенням нейроендокринної

регуляції, у якій ключову роль відіграє гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) вісь. Глюкокортикоїди, зокрема кортизол, не лише регулюють адаптацію до стресу, а й безпосередньо впливають на судинний тонус та окисно-антиоксидантний статус організму [3, 4].

Фізичне навантаження є потужним фізіологічним стресором, що активує ГГН-вісь і може викликати короточасне посилення продукції активних форм кисню [2]. У здорових осіб така активація є частиною адаптивного механізму, що підвищує стійкість організму до окиснювального стресу [7, 8]. Проте при артеріальній гіпертензії ці механізми часто виявляються виснаженими або спотвореними.

Останніми роками особлива увага приділяється газовим трансмітерам, зокрема сірководню (H_2S). Він виступає потужним ендogenousним вазодилатором та антиоксидантом [9]. Літературні дані свідчать про те, що дефіцит H_2S може бути критичною ланкою у формуванні стійкої гіпертензії, а його взаємодія з кортизолом під час стресу залишається недостатньо вивченою [10–12].

Мета дослідження: порівняти вплив стандартизованого велоергометричного навантаження на рівні кортизолу, активність ферментів каталази й супероксиддисмутази, концентрацію ендogenousного H_2S і суму нітратів і нітритів у здорових осіб і пацієнтів з АГ II стадії.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 40 осіб, яких розподілили на дві групи: контрольну групу становили 10 практично здорових осіб, дослідну групу — 30 пацієнтів з АГ II стадії. Групи були порівнянними за віком, статтю, масою тіла та індексом маси тіла (ІМТ), що дозволило забезпечити високу вірогідність порівняльного аналізу.

Усі учасники виконували стандартизоване двоступеневе дозоване фізичне навантаження на велоергометрі. Потужність навантаження становила 50 і 75 % від розрахункового максимального споживання кисню. Тривалість кожного етапу становила 5 хвилин із 3-хвилинною перервою для відпочинку між ними.

Збір венозної крові проводили двічі: безпосередньо перед початком тестування і через 5 хвилин після завершення другого етапу навантаження.

Рівень кортизолу в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA). Активність антиоксидантних ферментів — каталази й супероксиддисмутази (СОД) — досліджували за допомогою відповідних ферментних методів. Концентрацію сірководню в плазмі крові визначали колориметричним методом. Суму нітратів і нітритів, а також вміст нітрат-нітрит-аніону визначали за допомогою реактиву Грісса.

Статистична обробка. Отримані результати аналізували за допомогою пакета програм IBM SPSS Statistics 25.0. Для оцінки вірогідності відмінностей показників у динаміці та між групами застосовували парні й непарні тести Стюдента. Характер взаємозв'язків між параметрами встановлювали за допомогою кореляційного аналізу за критерієм Пірсона. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Результати

Контрольна та дослідна групи не відрізнялися за віком, ростом, вагою та ІМТ. Після навантаження в групі здорових осіб відзначено вірогідне зменшення активності каталази ($p < 0,05$) (рис. 1) і суми нітратів і нітритів плазми (рис. 2). У пацієнтів з АГ зміни цих показників були менш вираженими і не досягли статистичної значущості. Між групами до навантаження істотно відрізнялися рівні кортизолу та концентрації нітрат-нітрит-аніону (були вищими у хворих на АГ). Після навантаження сума нітратів і нітритів і концентрація нітрат-нітрит-аніону плазми залишалися значно більшими в пацієнтів з АГ ($p < 0,05$). Динаміка параметрів (відсоток зміни від початкових) показала, що рівень кортизолу в контрольній групі після навантаження зріс у середньому на 20,3 %, а в групі АГ — зменшився на 2,2 % ($p < 0,05$ між групами) (рис. 3).

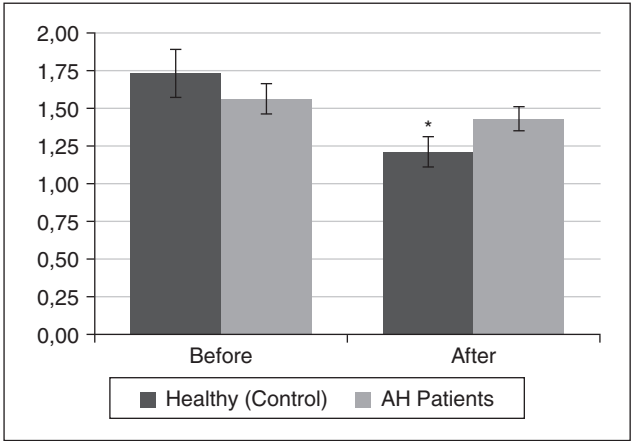


Рисунок 1. Динаміка активності каталази (ммоль/хв · мл) до та після навантаження в досліджуваних групах. Зірочкою (*) позначено вірогідність різниці ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем

Таблиця 1. Динаміка показників антиоксидантного захисту та газотрансмітерів до і після дозованого фізичного навантаження

Показник	Контрольна		Дослідна	
	До	Після	До	Після
Каталаза, ммоль/хв · мл	1,73 ± 0,16	1,21 ± 0,10*	1,56 ± 0,10	1,43 ± 0,08
Супероксиддисмутаза, ммоль/хв · мг	25,47 ± 1,68	21,97 ± 1,18	21,93 ± 0,82	22,35 ± 0,97
Сірководень, ммоль/л	68,45 ± 3,93	70,61 ± 4,40	68,41 ± 2,53	70,81 ± 3,05
Сума нітратів і нітритів плазми, ммоль/л	4,66 ± 0,40	3,44 ± 0,26*	5,06 ± 0,29	4,55 ± 0,35#
Нітрат-нітрит-аніон, ммоль/л	3,52 ± 0,33	3,19 ± 0,32	4,71 ± 0,32#	4,11 ± 0,24#

Примітки: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) до і після навантаження в межах групи; # — вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$) у той самий момент.

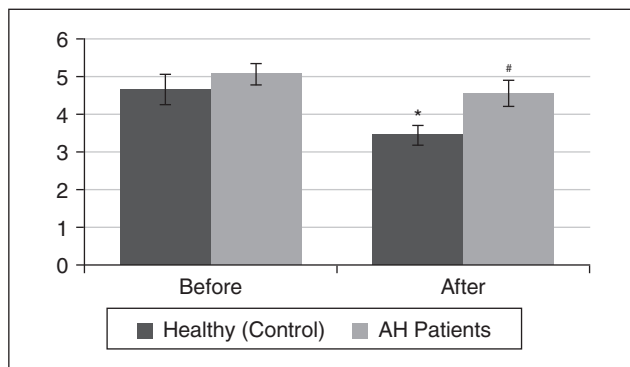


Рисунок 2. Вміст суми нітратів і нітритів у плазмі крові (ммоль/л) до та після навантаження

Примітка: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) між групами.

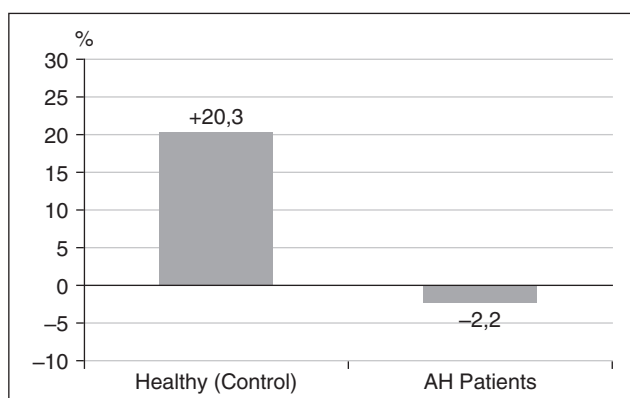


Рисунок 3. Відносна зміна рівня кортизолу (%) у здорових осіб (Control) і пацієнтів з АГ (AH Patients) після фізичного навантаження

Активність СОД у здорових знизилася ($-13,7\%$), тоді як у хворих на АГ незначно зросла ($+1,9\%$). Концентрація H_2S збільшилася на $3-3,5\%$ в обох групах. Навпаки, каталаза знизилася на $30,1\%$ у здорових і на $8,3\%$ при АГ, а сума нітратів і нітритів — на $26,2$ і $10,1\%$ відповідно.

При оцінці зв'язків між показниками виявлено суттєву кореляцію: після навантаження в контрольній групі існував сильний позитивний зв'язок кортизолу і H_2S ($r = 0,72$). У групі АГ після навантаження також виявлено прямий зв'язок між кортизолом і H_2S ($r = 0,59$). У здорових до навантаження відзначено сильну негативну кореляцію H_2S із сумою нітратів і нітритів ($r = -0,85$), а в пацієнтів з АГ — помірні обернені зв'язки каталази і H_2S , а також нітратів і H_2S . У дослідній групі також виявлено взаємозв'язки вмісту нітрат-нітрит-аніону із сумою нітратів і нітритів ($r \approx 0,70$) і обернений зв'язок суми нітратів і нітритів з кортизолом ($r \approx -0,64$).

Обговорення

Отримані результати свідчать, що дозоване фізичне навантаження викликає різноспрямовані зміни в здорових осіб і хворих на АГ. У здорових спостерігалось очікуване підвищення рівня кортизолу й одночасне зниження активності антиоксидантних ферментів після навантаження, що відображає типову адаптивну стрес-відповідь [1, 3]. У пацієнтів з АГ кортизол після

навантаження не зростав (спостерігалось незначне зниження), що вказує на пригнічення реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (рис. 1). Це узгоджується з даними I.S. Dronyk та співавторів, які припускають, що при хронічно підвищеному вихідному рівні кортизолу чутливість до додаткового стресу знижується [9, 18].

Зниження активності каталази та СОД у здорових після навантаження можна інтерпретувати як наслідок гострого збільшення АФК, тоді як у хворих на АГ цей антиоксидантний феномен проявився слабше. При регулярному тренуванні очікується реакція гормезису, коли активність СОД і каталази зростає, підвищуючи стійкість до стресу [3]. У хворих на АГ така реакція могла бути порушена внаслідок хронічного окиснювального стресу [2].

Підвищення концентрації H_2S у відповідь на навантаження в обох групах і виявлені позитивні кореляції H_2S із кортизолом вказують на вагомість H_2S у стрес-регуляції та судинній відповіді. H_2S є ендogenous вазодилататором з антиоксидантними властивостями [10]. Літературні дані свідчать, що дефіцит H_2S призводить до підвищення артеріального тиску, тоді як збільшення його рівня знижує тиск [10]. Крім того, H_2S може модулювати реакцію надниркових залоз на стрес: було показано, що зниження продукції H_2S послаблює адренкортикальну відповідь (рівень глюкокортикоїдів) [11].

Наші дані щодо кореляції кортизолу з H_2S після навантаження (особливо сильної в здорових осіб) підтримують ідею про те, що H_2S може стимулювати або забезпечувати вивільнення кортизолу під час фізіологічного стресу. Сумарний аналіз показав, що в здорових осіб після навантаження покращувалося відношення антиоксидантів (СОД, каталази) до АФК, тоді як у хворих на АГ окиснювальний баланс залишався на вищому стресовому рівні, що також відображає порушення компенсаторних механізмів при гіпертензії. Відзначимо, що міжгрупова різниця в нітрат-нітрит-аніоні свідчить про напружену NO-систему у хворих; оскільки H_2S і NO взаємодіють у регуляції тонуусу судин, це може відображати компенсацію дефіциту одного газового трансмітера іншим [10, 12].

Висновки

Двоступеневе дозоване фізичне навантаження спричинило різноспрямовані зміни рівня кортизолу: у здорових осіб кортизол зростав (відповідна активація ГГН-осі), у пацієнтів з АГ — знижувався. Реакції антиоксидантних ферментів різнилися: у контрольній групі після навантаження вірогідно впала активність каталази і СОД, тоді як у хворих на АГ ці зміни були незначними. Спостережені прямі кореляції між рівнями кортизолу та H_2S (особливо в здорових осіб після навантаження) підкреслюють роль H_2S як медіатора стрес-реакції та регулятора судинного тонуусу. Дані свідчать про те, що при АГ зміщуються механізми адаптації до фізіологічного стресу, при цьому важливим є ендogenous H_2S .

Внесок авторів у написання статті. Дроник І.С. — концепція і дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування;

Дутка Р.Я. — дизайн, аналіз та інтерпретація даних; Чмир Н.В. — концепція і дизайн, аналіз та інтерпретація даних; Пшик Р.С. — концепція і дизайн, редагування, аналіз літератури; Івасівка Р.С. — концепція і дизайн, редагування, аналіз літератури; Новосад А.Б. — збір даних, інтерпретація даних, аналіз літератури; Матушак О.М. — збір даних, аналіз літератури; Базилевич А.Я. — концепція і дизайн.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Hackney AC. Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2006 Nov 1;1(6):783–792. doi: 10.1586/17446651.1.6.783.
2. Budde H, Wegner M, Ahrens C, et al. Effects of Acute Coordinative vs. Endurance Exercise on Cortisol Concentration in Healthy Women and Men. *Sports Med Open.* 2025 Jun 10;11(1):72. doi: 10.1186/s40798-025-00884-z.
3. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007 Nov;157(5):545–559. doi: 10.1530/EJE-07-0455.
4. Javed Q, Ali H, Mohamed A, et al. The Role of Cortisol and Aldosterone in Hypertensive Nephropathy. *Cureus.* 2025 Sep 12;17(9):e92130. doi: 10.7759/cureus.92130.
5. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:97–112. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.000525.
6. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial function — role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Jan;110(1):87–94. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00785.x.
7. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med.* 2008 Jan 15;44(2):153–159. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029.
8. Kokkinos P. Physical activity, health benefits, and mortality risk. *ISRN Cardiol.* 2012;2012:718789. doi: 10.5402/2012/718789.
9. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev.* 2012 Apr;92(2):791–896. doi: 10.1152/physrev.00017.2011.
10. Silva-Velasco DL, Hong E, Beltran-Ornelas JH, et al. Hydrogen sulfide ameliorates hypertension and vascular dysfunction induced by insulin resistance in rats by reducing oxidative stress and activating eNOS. *Eur J Pharmacol.* 2024 Jan 15;963:176266. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176266.
11. Gu B, Li T, Zhao H, et al. Age-dependent effects of H₂S on post-traumatic stress disorder in adolescent and adult mice. *Front Psychiatry.* 2025 Jun 9;16:1546737. doi: 10.3389/fpsyt.2025.1546737.
12. Obeagu EI, Aban JL. Hydrogen sulfide at the intersection of hypoxia and oxidative stress: implications for lung cancer progression and treatment — a narrative review. *Ann Med Surg (Lond).* 2026 Jan 21;88(2):1665–1674. doi: 10.1097/MS9.0000000000004731.
13. Chan SH, Tai MH, Li CY, Chan JY. Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxide dismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Free Radic Biol Med.* 2006 Jun 1;40(11):2028–2039. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.032.
14. Gheibi S, Jeddi S, Kashfi K, Ghasemi A. Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H₂S: Implications in hypertension. *Biochem Pharmacol.* 2018 Mar;149:42–59. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.017.
15. Zhang N, Zhou Z, Huang Y, et al. Reduced hydrogen sulfide production contributes to adrenal insufficiency induced by hypoxia via modulation of NLRP3 inflammasome activation. *Redox Rep.* 2023 Dec;28(1):2163354. doi: 10.1080/13510002.2022.2163354.
16. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget.* 2018 Mar 30;9(24):17181–17198. doi: 10.18632/oncotarget.24729.
17. Dronyk IS, Dutka RYa, Chmyr NV, Pshyk RS, Falion RI. Changes in the cortisol level under the influence of physical exertion in patients with hypertension and in practically healthy individuals. *Miznarnogij endokrinologichnij zhurnal.* 2023;19(3):200–205. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1272.
18. Gromnatska N, Pasichnyuk I, Tomashevska O. Role of cortisol in the formation of metabolic syndrome in children: literature review and own observations. *Miznarnogij engokrinologichnij zhurnal.* 2023;19(4):279–283. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1286.

Отримано/Received 02.03.2026

Рецензовано/Revised 27.05.2026

Прийнято до друку/Accepted 01.06.2026 ■

Information about authors

Iryna Dronyk, PhD in Medical Science, Associate professor, Department of Propedeutics of Internal medicine, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: dronyk@gmail.com; phone: +380 (96) 153-52-35; <https://orcid.org/0000-0002-2274-4022>

Nataliya Chmyr, PhD in Medical Science, Associate professor of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

Roman Pshyk, PhD in Medical Science, Acting Associate Professor, Department of Neurology State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0201-6099>

Andriy Bazylevych, Professor, MD, PhD in Medical Science, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: abazylevych@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5053-2548>

Roman Dutka, Professor, MD, PhD in Medical Science, Honored Doctor of Ukraine, Professor of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: roman.dutka48@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2130-9811>

Roksoliana Ivasivka, PhD in Medical Science, Associate professor, Department of Propedeutics of Internal medicine, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: rivasivka91@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-1051-2581>

Anna Novosad, PhD in Medical Science, Associate professor, Department of Propedeutics of Internal medicine, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: novosadanna00@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5623-0823>

Olha Matushchak, PhD in Medical Science, Associate professor, Department of Propedeutics of Internal medicine, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: omatushchak@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4142-6692>

Authors' contribution. I.S. Dronyk — concept and design, data collection, literature analysis, data analysis and interpretation, text writing, editing; R.Ya. Dutka — design, data analysis and interpretation; N.V. Chmyr — concept and design, data analysis and interpretation; R.S. Pshyk — concept and design, editing, literature analysis; R.S. Ivasivka — concept and design, editing, literature analysis; A.B. Novosad — data collection and interpretation, literature analysis; O.M. Matushchak — data collection, literature analysis; A.Ya. Bazylevych — concept and design.

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.

I.S. Dronyk, R.Ya. Dufka, N.V. Chmyr, R.S. Pshyk, R.S. Ivasivka, A.B. Novosad, O.M. Matushchak, A.Ya. Bazylevych
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Dynamics of antioxidant protection indicators under the influence of graded exercise against the background of changes in cortisol levels in patients with arterial hypertension

Abstract. Background. Arterial hypertension (AH) remains a leading risk factor for the development of cardiovascular complications. Chronic stress and alterations in neuroendocrine regulation, particularly in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, play a key role in the pathogenesis of AH. Physical exertion is a stressor that activates hormonal response and influences the oxidative-antioxidant status of the body. The purpose was to compare the effect of standardized bicycle ergometry on cortisol levels, antioxidant enzyme activity, and the concentration of gasotransmitters (hydrogen sulfide and nitric oxide) in healthy individuals and patients with stage II AH. **Materials and methods.** The study included 10 practically healthy individuals and 30 patients with stage II AH. Participants performed two-stage exertion on a bicycle ergometer. Serum cortisol levels (enzyme-linked immunosorbent assay), catalase and superoxide dismutase activity, plasma hydrogen sulfide concentration, and the sum of nitrates/nitrites were determined. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0. **Results.** Multidirectional cortisol dynamics was revealed: levels increased by 20.3 % in healthy individuals, while a decrease of 2.2 % was noted in AH patients ($p < 0.05$). In the control group, catalase activity and the sum of nitrates/nitrites significantly decreased after

exertion. In AH patients, these changes were less pronounced; however, baseline nitrate-nitrite-anion levels were significantly higher. Direct correlations were found between cortisol and hydrogen sulfide levels after exertion ($r = 0.72$ in the healthy group). Two-stage graded exercise caused the opposite dynamics of cortisol levels: in healthy individuals, cortisol increased (corresponding activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis), and in AH patients, it decreased. Antioxidant enzymes showed different reactions: in the control group, the activity of catalase and superoxide dismutase significantly decreased after exertion, while in AH patients, these changes were insignificant. **Conclusions.** The observed direct correlations between cortisol and hydrogen sulfide levels (especially in healthy subjects after exertion) emphasize the role of hydrogen sulfide as a mediator of stress response and a regulator of vascular tone. The data indicate that adaptive mechanisms to physiological stress are shifted in AH, with endogenous hydrogen sulfide being important. Graded exercise causes adequate activation of the stress system in healthy individuals and a suppressed response in AH patients.

Keywords: arterial hypertension; cortisol; antioxidant defense; physical exertion; hydrogen sulfide; oxidative stress

УДК 577.175.732:[616.333-008.6+616.23-007.272+616-056.52]-036-07 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.5.2026.1738>

Дербак М.А., Мотильчак Е.М., Блецкан М.М., Росток А.М., Сіткар А.Д.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Рівні гастрину-17 при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі з урахуванням ожиріння та респіраторних коморбідностей

Резюме. Актуальність. Сучасна клінічна медицина розглядає гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальну астму (БА) та ожиріння як взаємопов'язані патологічні стани, що формують єдиний метаболічно-запальний каскад. Ключовим регулятором кислотної секреції є гастрин-17. **Мета дослідження:** оцінити рівні гастрину-17 у пацієнтів з ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ або БА на тлі ожиріння та їх взаємозв'язок із клінічними й антропометричними показниками. **Матеріали та методи.** Обстежено 102 пацієнти з діагнозами ХОЗЛ ($n = 42$), БА ($n = 60$) і 25 амбулаторних пацієнтів з ожирінням різного ступеня. Рівень гастрину-17 у сироватці крові натще визначали методом ІФА. **Результати.** Найвищі показники гастрину-17 відзначено в пацієнтів першої групи (ГЕРХ + ХОЗЛ) — $19,6 \pm 3,2$ пг/мл і другої групи (ГЕРХ + БА) — $17,3 \pm 2,9$ пг/мл. У пацієнтів третьої (ХОЗЛ) і четвертої (БА) груп рівні гастрину-17 були практично на межі норми, тоді як у п'ятій групі (ожиріння) — проміжні, що мали тенденцію до зростання залежно від індексу маси тіла (від $13,2 \pm 2,6$ пг/мл до $20,2 \pm 3,5$ пг/мл). Виявлено чітку позитивну кореляцію між індексом маси тіла і рівнем гастрину-17 ($r = +0,64$; $p < 0,001$) і позитивний зв'язок з окружністю талії ($r = +0,59$; $p < 0,001$). Зареєстровано підвищення рівня гастрину-17 зі зростанням ступеня ожиріння. У пацієнтів з підвищеним рівнем гастрину-17 реєструвалися клінічні прояви ГЕРХ і частіше проявлялися нічними епізодами рефлюксу ($r = +0,61$; $p < 0,001$), ерозивними ураженнями слизової та зниженням ефективності антисекреторної терапії. У пацієнтів з БА вірогідно частіше спостерігалися типові стравохідні прояви рефлюксу в нічний час (OR 1,3–1,5; $p < 0,05$) і чіткий зв'язок: рефлюкс → бронхоспазм → напад астми. У хворих на ХОЗЛ частіше реєстрували атипові гастроінтестинальні симптоми: хронічний кашель без печії, відрижку повітрям, метеоризм і першіння в горлі, захриплість. Встановлено негативну кореляцію між FEV₁ і гастрин-17 ($r = -0,52$; $p < 0,01$). **Висновки.** У пацієнтів з ГЕРХ на тлі ожиріння із супутніми респіраторними захворюваннями спостерігається підвищення рівня гастрину-17, який позитивно корелює з індексом маси тіла, що підкреслює важливу роль ожиріння в розвитку гіпергастринемії. Підвищений рівень гастрину-17 асоціювався з більш тяжким перебігом ГЕРХ, зокрема з частішими нічними симптомами й ерозивними ураженнями слизової оболонки.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень; бронхіальна астма; ожиріння; гастрин-17; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найпоширеніших патологій травної системи, що характеризується хронічним перебігом, схильністю до рецидивів і значним впливом на якість життя пацієнтів [1]. Сучасна клінічна медицина розглядає гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, хронічне об-

структивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальну астму (БА) та ожиріння як взаємопов'язані патологічні стани, що формують єдиний метаболічно-запальний каскад [2–4]. Особливу роль у цьому поєднанні відіграє ожиріння, яке є не лише метаболічним розладом, але й активним ендокринним станом, що впливає на моторику шлунково-кишкового тракту, кислотопро-

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

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

Для кореспонденції: Дербак Марія Антонівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської терапії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна; e-mail: morika1415@gmail.com, контактний тел.: +380 (50) 627-50-75

For correspondence: Maria Antonivna Derbak, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, Transcarpathian Region, 88000, Ukraine; e-mail: morika1415@gmail.com; phone: +380 (50) 627-50-75

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

дукцію та регуляцію гастроінтестинальних гормонів [5, 6]. Одним із ключових регуляторів кислотної секреції є гастрин-17 — гормон антрального відділу шлунка, рівень якого відображає функціональний стан слизової оболонки, кислотопродукуючої активності та може виступати інтегральним біомаркером системної коморбідності [7, 8]. Додатковим патогенетичним фактором є інфекція *Helicobacter pylori*, яка впливає на баланс гастрину/соматостатину і здатна модифікувати рівень гастрину-17 [9–11]. Водночас у літературі недостатньо висвітлені особливості змін рівня гастрину-17 у пацієнтів з поєднаною патологією ГЕРХ і ХОЗЛ або БА на тлі ожиріння. Невизначеними залишаються також взаємозв'язки між гормональними змінами, ступенем ожиріння та клінічною тяжкістю респіраторної і гастроентерологічної патології. Це обумовлює актуальність дослідження рівнів гастрину-17 у даної категорії пацієнтів для кращого розуміння патогенетичних механізмів і можливого використання цього показника як діагностичного й прогностичного маркера.

Мета дослідження: оцінити рівні гастрину-17 у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень або бронхіальною астмою на тлі ожиріння та їх взаємозв'язок із клінічними й антропометричними показниками.

Матеріали та методи

Це проспективне порівняльне клінічне дослідження. Під спостереженням були 102 пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні в профільних відділеннях УБМКЛ і ЗОКЛ ім. Новака з верифікованими діагнозами ХОЗЛ ($n = 42$) і БА ($n = 60$), і 25 амбулаторних пацієнтів з ожирінням різного ступеня. Серед пацієнтів переважали чоловіки — 78 осіб, жінок було 49. Критерії включення в дослідження: вік 18–75 років, підтверджений діагноз ХОЗЛ або БА відповідно до GOLD 2024 і GINA 2024 і діагноз ожиріння на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ).

Критерії виключення: гострі інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів, тяжкі серцево-судинні або онкологічні захворювання, вагітність, прийом інгібіторів протонної помпи, захворювання нервової системи й ментальні порушення, що могли завадити проведенню дослідження, наявність інших супутніх захворювань внутрішніх органів у стадії декомпенсації та небажання хворого брати участь у дослідженні.

Усі пацієнти підписували інформовану згоду на дослідження згідно зі встановленим зразком, а дослідження отримало схвальний висновок локальної біоетичної комісії УжНУ (протокол № 7/1 від 30.06.2025) щодо його відповідності принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2016 рр.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) і відповідних законів України. Клінічне обстеження хворих і верифікація діагнозів здійснювалися згідно з чинними нормативними документами, протоколами обстеження та лікування. Визначення

частоти загострень встановлювалося для ХОЗЛ згідно з GOLD 2024, загострення визначали як потребу в додатковій терапії (кортикостероїди/антибіотики) або госпіталізації; для БА загострення визначалося згідно з GINA 2024 як посилення симптомів, що потребувало короткострокової корекції лікування. Загальноклінічні, біохімічні й серологічні дослідження проводилися в атестованих лабораторіях УБМКЛ і ЗОКЛ ім. Новака та комерційних лабораторіях («Астра-Діа», «Діла» та ONELAB м. Ужгорода). Рівень гастрину-17 у сироватці крові натще визначали методом ІФА. У дослідженні використані методи клінічного й лабораторного обстеження: збір анамнезу та фізикальне обстеження, проведено фіброезофагогастроуденоскопію і спірометрію (FEV₁, FVC). Під час ендоскопічного дослідження виявляли будь-які патологічні зміни стравоходу і/або шлунка і ступінь варикозного розширення вен стравоходу. Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську класифікацію (1998). *Helicobacter pylori*-інфекцію (*Hp*) діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), а в частини хворих — шляхом визначення ДНК *Hp* методом ПЛР у калі. Частині пацієнтів проведено добовий рН-моніторинг. Усі хворі були розподілені на групи: перша — ГЕРХ + ХОЗЛ ($n = 25$), друга — ГЕРХ + БА ($n = 27$), третя — ХОЗЛ ($n = 17$), четверта — БА ($n = 33$), п'ята (група контролю) — ожиріння ($n = 25$).

Аналіз та обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

Встановлено суттєві відмінності рівнів гастрину-17 між групами. Найвищі показники гастрину-17 відзначено в пацієнтів першої групи (ГЕРХ + ХОЗЛ) — $19,6 \pm 3,2$ пг/мл і другої групи (ГЕРХ + БА) — $17,3 \pm 2,9$ пг/мл. У пацієнтів з ізольованими формами захворювань (ХОЗЛ, БА) рівні гастрину-17 були практично на межі норми, тоді як у групі ожиріння без супутньої патології — проміжні значення, які мали тенденцію до зростання залежно від ІМТ (від $13,2 \pm 2,6$ пг/мл до $20,2 \pm 3,5$ пг/мл) (табл. 1).

Таблиця 1. Рівень гастрину-17 у досліджуваних групах

Група пацієнтів	n	Гастрин-17 (М ± SD), пг/мл	P порівняно з контролем
ГЕРХ + ХОЗЛ	25	$19,6 \pm 3,2$	$< 0,001$
ХОЗЛ	17	$7,4 \pm 2,1$	$< 0,05$
ГЕРХ + БА	27	$17,3 \pm 2,9$	$< 0,001$
БА	33	$8,2 \pm 1,7$	$< 0,05$
Ожиріння (контроль)	25	$13,2 \pm 2,6$	

Виявлено чітку позитивну кореляцію між ІМТ і рівнем гастрину-17 ($r = +0,64$; $p < 0,001$) і встановлено позитивний зв'язок з окружністю талії ($r = +0,59$; $p < 0,001$). Встановлено негативну кореляцію між FEV_1 і гастрин-17 ($r = -0,52$; $p < 0,01$). Пацієнти з більш тяжким перебігом ХОЗЛ і БА (зниження FEV_1) мали вищі рівні гастрину-17, що може вказувати на роль гіпоксії та системного запалення в зміні гормональної регуляції. Негативна кореляція між FEV_1 і рівнем гастрину-17 свідчить про те, що зниження функції зовнішнього дихання асоціюється з більш вираженими змінами гастринової регуляції. У пацієнтів з ХОЗЛ і БА можливими механізмами є: хронічна гіпоксія, системне запалення низької інтенсивності, підвищення внутрішньогрудного тиску при кашлі, медикаментозний вплив бронхолітиків [12]. У сукупності ці фактори можуть посилювати гастроєзофагеальний рефлюкс і змінювати гормональну відповідь (табл. 2).

Встановлене нами поступове підвищення гастрину-17 зі зростанням ступеня ожиріння свідчить про дозозалежний вплив ожиріння на гастринову секрецію. Отримані дані підтверджують наявність сильної позитивної кореляції між індексом маси тіла та рівнем гастрину-17. Це узгоджується із сучасними уявленнями про ожиріння як ендокринно активний стан, при якому адипокіни (лептин, адипонектин, резистин) впливають на моторику й секрецію шлунково-кишкового тракту. Підвищення внутрішньочеревного тиску в пацієнтів з ожирінням додатково сприяє розвитку гастроєзофагеального рефлюксу, що може вторинно стимулювати секрецію гастрину (табл. 3).

Клінічні прояви ГЕРХ реєструвалися в пацієнтів з підвищеним рівнем гастрину-17 і частіше проявлялися нічними епізодами рефлюксу ($r = +0,61$; $p < 0,001$), ерозивними ураженнями слизової та зниженням ефективності антисекреторної терапії. Це може свідчити про те, що гіпергастринемія є маркером не лише кислотної активності, але й хронізації процесу та зниження ефективності стандартної антисекреторної терапії. Аналізуючи характер скарг, необхідно відзначити, що в пацієнтів з БА вірогідно частіше спостерігалися типові стравохідні прояви рефлюксу, а саме такі симптоми: типова печія, кисла регургітація, біль за грудиною, посилення кашлю в положенні лежачи, що було більш вираженим уночі. Часто спостерігався чіткий зв'язок: рефлюкс → бронхоспазм → напад астми, що підтверджує вагус-опосередкований бронхоспазм і мікроаспірацію. У пацієнтів з БА наявність рефлюксу асоціювалася з помірним підвищенням ризику нічних нападів (OR 1,3–1,5; $p < 0,05$). У хворих на ХОЗЛ частіше реєстрували атипові гастроінтестинальні симптоми: хронічний кашель без печії, відчуття переповнення шлунка, відрижку повітрям, метеоризм і першіння в горлі, а також захриплість. У 12 (29 %) хворих на ХОЗЛ рефлюкс мав субклінічний перебіг і був діагностований лише за допомогою рН-метрії.

Встановлено статистично значущий зв'язок між наявністю гастроінтестинальних симптомів і частотою загострень ХОЗЛ. У пацієнтів з ХОЗЛ і симптомами рефлюксу ризик частих загострень був вищим приблизно у 2–5 разів (OR 2,1–5,3; $p < 0,01$) порівняно з хворими без ГЕРХ.

Таблиця 2. Кореляції гастрину-17 з клінічними й антропометричними показниками

Показник	Коефіцієнт кореляції (r)	P
ІМТ	+0,64	< 0,001
Окружність талії	+0,59	< 0,001
FEV_1	-0,52	< 0,01
Частота загострень ХОЗЛ/БА	+0,47	< 0,01
Тривалість захворювання на ГЕРХ	+0,43	< 0,05
Нічні симптоми рефлюксу	+0,61	< 0,001

Таблиця 3. Рівень гастрину-17 залежно від ступеня ожиріння (в усій вибірці)

Ступінь ожиріння	ІМТ, кг/м ²	Гастрин-17 (M ± SD), пг/мл
I ступінь	30–34,9	13,4 ± 2,3
II ступінь	35–39,9	16,9 ± 2,8
III ступінь	≥ 40,0	20,2 ± 3,5

Проведений аналіз впливу ГЕРХ на показники функції зовнішнього дихання в досліджуваних пацієнтів показав, що у хворих на ХОЗЛ + ГЕРХ FEV_1 становив 55 ± 11 % від належного, а в осіб з ХОЗЛ без ГЕРХ — 68 ± 9 % від належного ($p < 0,01$). Зниження FEV_1 на 13 % свідчить про більш виражену бронхіальну обструкцію в пацієнтів з рефлюксом.

При БА з ГЕРХ FEV_1 становив 74 ± 10 %, без ГЕРХ — 82 ± 8 % ($p < 0,05$). Тобто тут зниження FEV_1 на 8 % є менш вираженим, ніж при ХОЗЛ, що пояснюється частково зворотною обструкцією при астмі. Отже, встановлено, що наявність гастроєзофагеального рефлюксу асоціюється зі статистично значущим зниженням FEV_1 у пацієнтів обох груп. У хворих на ХОЗЛ зниження FEV_1 є більш вираженим (13 %) порівняно з пацієнтами з бронхіальною астмою (8 %), що може свідчити про більшу чутливість хронічно обструктивних дихальних шляхів до впливу рефлюкс-індукованого запалення.

Обговорення

Отримані результати демонструють виражені зміни рівня гастрину-17 у пацієнтів з поєднаною гастроєзофагеальною, респіраторною та метаболічною патологією, що підтверджує системний характер взаємодії між ГЕРХ, ХОЗЛ, бронхіальною астмою та ожирінням [13]. Підвищення гастрину-17 у пацієнтів з комбінованою патологією узгоджується з даними про роль гастроінтестинальних гормонів у регуляції кислотопродукції та адаптації слизової оболонки шлунка при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту [1]. Виявлена позитивна кореляція між індексом маси тіла і рівнем гастрину-17 підтверджує значення ожиріння як ключового патогенетичного фактора. Ожиріння розглядається як ендокринно активний стан, при якому адипокіни (лептин, адипонектин) впливають на моторику шлунково-кишкового тракту та секрецію

гормонів [14]. Крім того, підвищення внутрішньочеревного тиску сприяє розвитку гастроєзофагеального рефлюксу, що може вторинно стимулювати секрецію гастрину [15, 16].

Також встановлений зв'язок між рівнем гастрину-17 і частотою загострень ХОЗЛ і БА може свідчити про участь системного запалення у формуванні коморбідності [2]. Дослідження Baldomeo та співавторів (2023) показали, що у хворих на ХОЗЛ із симптомами рефлюксу середні показники FEV_1 вірогідно нижчі, ніж у пацієнтів без рефлюксу [17]. Наші дані підтверджують ці результати: у пацієнтів із ХОЗЛ і ГЕРХ середній FEV_1 був нижчий на 13 % порівняно з тими, хто не мав рефлюксу. Також у літературі (Respiratory Research) відзначено, що зниження показників FEV_1 у хворих на астму з рефлюксом частіше спостерігається при значній кислотній експозиції і частина пацієнтів демонструє покращення після адекватної терапії ГЕРХ [3]. Наші дані також показали зниження FEV_1 приблизно на 8 % у пацієнтів з астмою за наявності рефлюксу. Метааналіз Huang (2020) зібрав дані понад 13 000 пацієнтів із ХОЗЛ і виявив, що гастроєзофагеальний рефлюкс був пов'язаний з підвищеним ризиком загострень приблизно в 5 разів (OR 5,3) [18]. У нашому дослідженні OR для загострень при ХОЗЛ також лежить у межах 2,1–5,3, що відповідає опублікованому спектру. У літературі щодо астми зазначено, що наявність ГЕРХ підвищує ризик нічних нападів і загострень у пацієнтів з астмою, хоча цей зв'язок є менш вираженим, ніж у ХОЗЛ [19]. Підвищений рівень гастрину-17 асоціювався з більш тяжким перебігом ГЕРХ, зокрема з частішими нічними симптомами й ерозивними ураженнями слизової оболонки. Це може свідчити про те, що гіпергастринемія є маркером не лише кислотної активності, але й хронізації процесу та зниження ефективності стандартної антисекреторної терапії.

Отже, результати дослідження свідчать, що гастрин-17 є потенційним інтегральним біомаркером, який відображає взаємодію гастроентерологічної, респіраторної та метаболічної патології. Найбільш виражені зміни відзначаються при поєднаних формах захворювань, що підкреслює важливість комплексного підходу до ведення таких пацієнтів.

Висновки

У пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою на тлі ожиріння, особливо за наявності хронічного обструктивного захворювання легень або бронхіальної астми, спостерігається підвищення рівня гастрину-17, причому його концентрація позитивно корелює з індексом маси тіла, що підкреслює важливу роль ожиріння в розвитку гіпергастринемії.

Рівень гастрину-17 негативно корелює з показниками функції зовнішнього дихання та асоціюється з тяжким перебігом ГЕРХ, включно з частими нічними симптомами та зниженою ефективністю антисекреторної терапії, що дозволяє розглядати його як потенційний біомаркер тяжкості коморбідного метаболічно-респіраторного синдрому.

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

Інформація про фінансування. Наукове дослідження виконано в рамках загальнонафедеральної теми «Механізми розвитку коморбідної патології при захворюваннях органів травлення в умовах соціальних викликів, можливості інноваційних методів діагностики та персоналізованого лікування», номер держреєстрації 0125U003977.

Внесок авторів. Дербак М.А. — загальне керівництво роботою, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту статті, остаточне затвердження статті; Мотильчак Е.М. — ідея роботи, збір матеріалу, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту статті; Блецкан М.М. — редагування тексту статті; Росток Л.М. — аналіз даних, критичний огляд; Сіткар А.Д. — статистичний аналіз.

Список літератури

1. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510.
2. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2025 update. *Lancet Respir Med*. 2025 Jan;13(1):e7-e8. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00413-2. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39647487.
3. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8 Suppl):S23-32. doi: 10.1016/S0002-9270(00)01075-3. PMID: 10950102.
4. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010 Sep;19(3):253-6. PMID: 20922187.
5. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2307-12. doi: 10.1007/s10620-008-0413-9. Epub 2008 Jul 24. PMID: 18651221; PMCID: PMC2827866.
6. Gómez Escudero O, Herrera Hernández MF, Valdovinos Díaz MA. Obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico [Obesity and gastroesophageal reflux disease]. *Rev Invest Clin*. 2002 Jul-Aug;54(4):320-7. Spanish. PMID: 12415956.
7. Rehfeld JF. Gastrin and the Moderate Hypergastrinemias. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 29;22(13):6977. doi: 10.3390/ijms22136977. PMID: 34209478; PMCID: PMC8269006.
8. Vayal-Veettil A, Gyawali CP. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Current Insights. *Clin Exp Gastroenterol*. 2025 Jul 8;18:149-162. doi: 10.2147/CEG.S507237. PMID: 40656590; PMCID: PMC12255250.
9. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
10. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015

Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26187502; PMCID: PMC4552923.

11. Liou J-M, Malfertheiner P, Hong T-C, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: Taipei Global Consensus II. *Gut*. 2025;74:1767-1791. doi: 10.1136/gutjnl-2025-336027.

12. Festi D, Scafoli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colechia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Apr 14;15(14):1690-701. doi: 10.3748/wjg.15.1690. PMID: 19360912; PMCID: PMC2668774.

13. Safiri S, Sorkhabi AD, Aletaha R, Kolahi A-A, et al. Obesity: Global Epidemiology, Trends, Risk Factors, and Clinical Aspects. *Int J Aging*. 2024;2:e19. doi: 10.34172/ija.2024.e19.

14. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):161-73. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.009. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24503366; PMCID: PMC3920303.

15. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016 Feb;159(2):475-86. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.034. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26054318.

16. Mion F, Dargent J. Gastro-oesophageal reflux disease and obesity: pathogenesis and response to treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Aug;28(4):611-22. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.012. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25194179.

17. Baldomero AK, Wendt CH, Petersen A, Gaeckle NT, Han MK, Kunisaki KM; COPDGene Investigators. Impact of gastroesophageal reflux on longitudinal lung function and quantitative computed tomography in the COPDGene cohort. *Respir Res*. 2020 Aug 3;21(1):203. doi: 10.1186/s12931-020-01469-y. PMID: 32746820; PMCID: PMC7397645.

18. Huang C, Liu Y, Shi G. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 8;20(1):2. doi: 10.1186/s12890-019-1027-z. PMID: 31914979; PMCID: PMC6950869.

19. Dong R, Zhang Q, Peng H. Gastroesophageal reflux disease and the risk of respiratory diseases: a Mendelian randomization study. *J Transl Med*. 2024 Jan 16;22(1):60. doi: 10.1186/s12967-023-04786-0. PMID: 38229096; PMCID: PMC10790464.

Отримано/Received 06.03.2026

Рецензовано/Revised 29.05.2026

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2026 ■

Information about authors

M.A. Derbak, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: morika1415@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>

E.M. Motylchak, Assistant professor of the Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: evelina.motylchak@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0005-2936-7484>

M.M. Bletska, Docent, Ph.D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8069-6145>

L.M. Rostoka, Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry and Pharmacology, Medical Faculty, Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine; e-mail: larysa.rostoka@uzhnu.edu.ua <https://orcid.org/0000-0002-8644-0861>

Sitkar Andrii, Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Pharmacology, Medical Faculty, Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine; e-mail: siti0095@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-7890-5908>

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 within the framework of the departmental research project "Mechanisms of development of comorbid pathology in digestive diseases under social challenges, possibilities of innovative diagnostic methods and personalized treatment", state registration number 0125U003977.

Authors' contribution. M.A. Derbak — general management of the work, development of the research concept, formulation of the aim of work, editing of the article text, final approval of the article; E.M. Motylchak — the idea of the work, collection of research material, statistical processing of the obtained results, analysis and summarization of data, writing the text of the article; M.M. Bletska — editing of the article text; L.M. Rostoka — data analysis, critical review; A.D. Sitkar — responsible for statistical analysis.

M.A. Derbak, E.M. Motylchak, M.M. Bletska, L.M. Rostoka, A.D. Sitkar

State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

Gastrin-17 levels in gastroesophageal reflux disease considering obesity and respiratory comorbidities

Abstract. Background. Modern clinical medicine regards gastroesophageal reflux disease (GERD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA), and obesity as interconnected pathological states that form a unified metabolic-inflammatory cascade. Gastrin-17, a hormone of the gastric antrum, is one of the key regulators of acid secretion. The purpose of the study was to evaluate gastrin-17 levels in patients with GERD combined with COPD or BA against a background of obesity, and to assess their correlation with clinical and anthropometric parameters. **Materials and methods.** The study involved 102 patients diagnosed with COPD ($n = 42$) and BA ($n = 60$), as well as 25 outpatients with varying degrees of obesity. Fasting serum gastrin-17 levels were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** The highest gastrin-17 content was observed in group 1 (GERD + COPD) at 19.6 ± 3.2 pg/mL and group 2 (GERD + BA) at 17.3 ± 2.9 pg/mL. In patients of groups 3 (COPD) and 4 (BA), gastrin-17 levels were near the upper limit of the normal range, while in group 5 (obesity) they were intermediate, with a tendency to increase depending on body mass index (from 13.2 ± 2.6 pg/mL to 20.2 ± 3.5 pg/mL). A strong positive correlation was found between body mass index and gastrin-17 content ($r = +0.64$; $p < 0.001$), as well as a positive association with waist

circumference ($r = +0.59$; $p < 0.001$). An increase in gastrin-17 levels was recorded alongside the progression of obesity severity. Patients with elevated gastrin-17 exhibited clinical manifestations of GERD, more frequent nocturnal reflux episodes ($r = +0.61$; $p < 0.001$), erosive mucosal lesions, and decreased efficacy of antisecretory therapy. In patients with BA, typical esophageal symptoms of reflux during the night were significantly more frequent (odds ratio 1.3–1.5; $p < 0.05$), showing a distinct causal sequence: reflux → bronchospasm → asthma attack. Conversely, patients with COPD more frequently presented with atypical gastrointestinal symptoms, including chronic cough without heartburn, belching, flatulence, throat irritation, and hoarseness. A negative correlation was found between FEV₁ and gastrin-17 levels ($r = -0.52$; $p < 0.01$). **Conclusions.** In patients with GERD and comorbid respiratory diseases associated with obesity, there is an elevation in gastrin-17. This parameter correlates positively with body mass index, highlighting the significant role of obesity in the development of hypergastrinemia. Elevated gastrin-17 content is associated with a more severe course of GERD, characterized by more frequent nocturnal symptoms and erosive mucosal lesions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; bronchial asthma; obesity; gastrin-17; gastroesophageal reflux disease

Fadhil Adhab Hameed¹, Nibras S. Al-Ammar¹, Dheyaa Kadhim J. Al-Waeli²

¹ College of Medicine, University of Basrah, Iraq

² College of Medicine, University of Thi-Qar, Iraq

Evaluation of pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-18, and IFN- γ as diagnostic biomarkers and their relationship with glycemic control in type 1 diabetes mellitus

Abstract. Background. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a persistent autoimmune condition marked by the T-cell-mediated obliteration of insulin-secreting pancreatic beta cells. This mechanism is governed by a complex network of pro-inflammatory cytokines that facilitate chronic inflammation and immune-mediated cell death. Comprehending the interaction between these cytokines and glycemic regulation is crucial for enhancing diagnosis and disease management. The study purposed to evaluate the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-15, IL-18, and IFN- γ) in patients with type 1 diabetes mellitus to determine their potential as biomarkers for disease prediction and their correlation with glycated hemoglobin (HbA1c). **Materials and methods.** Case-control research was performed with 100 T1DM patients from southern Iraq and 100 healthy controls between January and March 2026. Serum cytokine concentrations were quantified with the enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical methods, comprising Pearson correlation and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, were employed to evaluate the correlations between parameters and diagnostic accuracy. **Results.** The study showed the patients with T1DM demonstrated markedly elevated levels of IL-15, IL-18, and IFN- γ compared to the control group ($p < 0.01$). A notable positive correlation exists between HbA1c and all three cytokines, with the most robust association identified for IFN- γ ($r = 0.478$, $p = 0.000$). Furthermore, IFN- γ levels were significantly elevated in male patients and among younger age groups (≤ 10 years). ROC analysis demonstrated that all three cytokines serve as strong predictors for T1DM, exhibiting area under the curve values between 0.903 and 1.00. **Conclusions.** The results demonstrate that IL-15, IL-18, and IFN- γ contribute synergistically to the pathogenesis of T1DM and are significantly associated with chronic hyperglycemia. Cytokines function as sensitive and specific biomarkers indicate that their integration into clinical screening protocols may improve early detection and monitoring of autoimmune inflammation in T1DM patients.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; glycated hemoglobin; biomarkers; proinflammatory cytokines; IL-15; IL-18; IFN- γ

Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a severe autoimmune disease that primarily affects children and young adults. It is characterized by a breakdown of insulin-producing pancreatic beta cells, which eventually leads to an insulin deficiency and elevated blood glucose levels. T-cell-mediated destruction of pancreatic beta cells is thought to be the cause of T1DM due to a combination of environmental and genetic factors [1, 2].

Children with T1DM commonly exhibit hallmark symptoms such as polyuria and polydipsia, nearly one-third of these cases develop diabetic ketoacidosis (DKA). Tests of the blood and urine show abnormally high levels of ketones

and glucose, if left untreated, ketoacidosis can quickly lead to death, coma, and unconsciousness [3]. In contrast, the onset in adults may be more variable, as they often do not display the classic symptoms observed in children and can experience temporary remission from insulin dependency [4].

T1DM is not known to be preventable. Insulin therapy is necessary for survival. Insulin therapy is normally administered by injections under the skin but can alternatively be given by an insulin pump [5]. Cytokines are crucial for the pathogenesis of T1DM at both the immune system and target β -cell levels. In individuals with T1DM, autoreactive T cells induce β -cell destruction due to a breakdown of self-

tolerance. CD4⁺ and CD8⁺ T cells employ distinct effector mechanisms and operate at various stages of T1DM to promote pancreatic β -cell death and disease pathogenesis [6].

Interleukin-15 is a multifunctional cytokine critical for the homeostasis of NK cells and memory CD8⁺ T cells. In T1DM patients, elevated serum IL-15 and soluble IL-15R α levels have been observed, indicating their involvement in promoting chronic inflammation and β -cell degradation [7]. IL-15 also plays a role in the development of some autoimmune diseases, such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and psoriasis. Recent studies have demonstrated that IL-15 is integral to the pathogenesis of T1DM [8]. Interleukin-18 (IL-18) is a proinflammatory cytokine that is part of the IL-1 family, it works with IL-12 and IL-15 to make NK and T cells produce IFN- γ . Studies have found that T1DM patients have higher serum levels of IL-18, higher levels are linked to poor blood sugar control, lower β -cell function, and diabetic ketoacidosis [9].

The IL-18 cytokine has been found to contribute to the pathogenesis of autoimmune diseases such as asthma, allergy, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and myasthenia gravis [10]. IL-18 binding protein (IL-18BP) inhibits IL-18 activity and the subsequent generation of IFN- γ . According to research, an IL-18BP fusion construct prevented the development of diabetes in NOD mice [11, 12]. Interferon- γ is generated by T cells, NK cells, and other immune system cells. It is the standard cytokine for a T helper type 1 (Th1) immune response that causes inflammation, and it is often used to measure how well T cells work. IFN- γ is found in the inflammatory islet lesion and has been suggested as a therapeutic target in T1DM [13]. IFN- γ production is associated with autoimmune illnesses, cancer, viral infections, and various other disorders. The role of IFN- γ is to enhance the immune system's ability to fight microbes. It is also known to play a key role in cancer immune surveillance by helping the immune system eradicate tumors [13, 14]. It has been found in vitro, the IFN- γ , in conjunction with IL-1 β and TNF- α , induces β cell apoptosis [15, 16].

The purpose of the study was to evaluate the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-15, IL-18, and IFN- γ) in patients with type 1 diabetes mellitus to determine their potential as biomarkers for disease prediction and their correlation with glycated hemoglobin (HbA1c).

Materials and methods

The case-control study depended on two groups, the first group included 100 patients who had previously been diagnosed with type 1 diabetes in southern of Iraq, over a period from January to March 2026, and the second group of 100 individuals served as a control group. The diagnosis of patient groups was based on laboratory results and clinical examinations conducted by the hospital's specialist physician based on the patient's initial symptoms and signs.

Three milliliters of blood were taken from patients and controls. The blood was put in gel tube and allow to clot, then centrifuged (4500 rpm for 10 min) to use it in ELISA technique to detect the cytokines (IL-16, IL-18, and IFN- γ).

Inclusion criteria: T1DM diagnosed by specialist. Exclusion criteria: T2DM patients, patients with other infections, other autoimmune diseases.

The data of current study was statically analyzed by using SPSS version 26, based on using independent sample t test for averages variation, one way ANOVA for average variation, LSD post-hoc test of variance to determine differences between averages, Pearson correlation and receiver operating characteristic, for sensitivity and specificity parameters evaluation at p value < 0.05 [17, 18].

Results

The current result was showed a significant difference at p value < 0.05, in the level pro-inflammatory cytokines between diabetic patient and control group. Their study recorded the levels of all involved cytokines increased significantly in patient than control group, as in Table 1.

The current result was showed a significant difference at p value < 0.05, in the level of IFN- γ according to sex group. Their study recorded the level of IFN- γ increased significantly in male group than female group, also the IL-18 increased non-significantly in male group, while the level of IL-15 increased non-significantly in female group, as in Table 2.

The current study was showed a significant difference at p value < 0.05, in the level of IFN- γ , in diabetic patient according to age groups, was recorded the level increased significantly in the first age group, while decreased in both second and third age group. The levels of both IL-15 and IL-18 increased non-significantly with increasing age.

The current study was showed a significant difference at p value < 0.05, in the levels of all pro-inflammatory cytokines in diabetic patient according to duration of disease, were recorded the levels of IL-15 and IL-18 increased significantly in the patients that had disease from 11–15 years, while decreased in other disease duration, in addition the level of IFN- γ increased in both first and third disease duration groups, while decreased in in patients that had a disease $\geq$ 16 years.

The present result showed a significant difference between HbA1c and cytokines, was recorded a moderate positive correlation between HbA1c and IL-15 and interferon, and weak positive with IL-18, also showed a positive relationship between cytokines, and was showed the IL-15 scored a strong positive correlation with both IL-18 and IFN- γ . Also, IL-18 scored a strong positive correlation with IFN- γ , as in Table 3.

Table 1. Evaluation of pro-inflammatory cytokines in diabetic patients and control group, mean $\pm$ SD

Cytokines	Patient (n = 100)	Control (n = 100)	p value
IL-15	6.41 $\pm$ 1.85	2.46 $\pm$ 0.52	< 0.01
IL-18	210.2 $\pm$ 60.7	131.7 $\pm$ 30.8	< 0.01
IFN- γ	19.80 $\pm$ 2.17	9.01 $\pm$ 0.63	< 0.01

Table 2. Evaluation of pro-inflammatory cytokines in diabetic patient according to sex, mean $\pm$ SD

Cytokines	Male (n = 50)	Female (n = 50)	p value
IL-15	6.29 $\pm$ 1.44	6.54 $\pm$ 2.19	0.514
IL-18	213.3 $\pm$ 68.1	207.1 $\pm$ 52.7	0.613
IFN- γ	20.46 $\pm$ 2.42	19.33 $\pm$ 1.74	< 0.01

Table 3. Pearson correlation between pro-inflammatory cytokines

Pearson correlation		IL-15	IL-18	IFN-γ
HbA1c	r value	0.456	0.369	0.478
	p value	0.000	0.000	0.000
IL-15	r value		0.550	0.498
	p value		0.000	0.000
IL-18	r value			0.766
	p value			0.000

ROC test of pro-inflammatory cytokines in diabetic patients and control group

The pro-inflammatory cytokines were tested between diabetic patients and a control group for use as markers of the onset or progression of diabetes disease, and the current study was recorded the all cytokines was considered a very strong bio marker for disease prediction, was all diabetic patient had high IL-15 level compared with control group, also 99 % of patient had high IFN-γ level compared with control group, in addition 90.0 % of patients had high IL-18 level compared with control group, as in Table 4, and Fig. 1.

Discussion

The current research showed significantly elevated levels of IL-15, IL-18 and IFN-γ with (p values < 0.001) in patients with T1DM over healthy individuals. That pattern is similar with the immuno-inflammatory nature of T1DM characterized by activated CD4⁺ Th1 and activated NK and CD8 cytotoxic T cells contribute to pancreatic beta-cell destruction. The elevated interleukin-15 levels in patients (6.41 ± 1.85) compared to healthy individuals (2.46 ± 0.52), indicate statistically significant results. This finding can be explained by the fact that interleukin-15 is a cytokine which contributes to survival and activation of cytotoxic T cells and natural killer cells and thus may prolong the lifespan of the autoimmune response against beta cells.

It also contributes to sustaining immune responses in T1DM patients by inhibiting apoptosis of affecter immune cells, thereby prolonging inflammatory activity. Recent research in T1DM concurs with this mechanism. A study demonstrated that macrophage and monocyte-derived interleukin-15 catalyze inflammatory immune responses and contribute to autoimmune activation in patients with T1DM [19]. These findings are in agreement with levels of IL-15 seen in the current study. Additionally, another study showed that serum interleukin-15 levels were statistically significantly higher in T1DM patients compared to healthy controls [20].

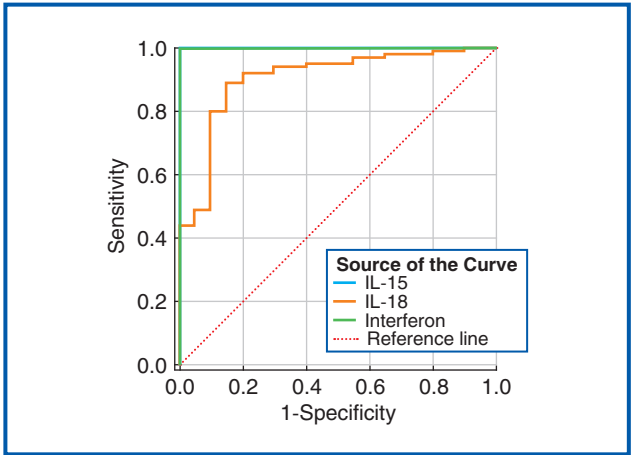


Figure 1. ROC test of pro-inflammatory cytokines in diabetic patients and control group

The IL-18 levels were significantly higher in T1DM patients (210.2 ± 60.7) than in healthy individuals (131.7 ± 30.8), a finding of biological relevance with high reliability. The increased levels of IL-18 found in this study can be the result of innate immune system and inflammasome pathways activation that relates to Th1 immune response upregulation, as well as IFN production stimulation. Its levels are increasing in T1DM according to the mechanism of this disease. A number of studies conducted on patients with T1DM showed elevated levels of interleukin-18 in patients, indicating its role in promoting inflammatory responses and damage to pancreatic beta cells. For instance, a study performed by Al-Dubayee et al. showed significant increased levels of IL-18 in T1DM patients compared to the control group [21]. Additionally, a study revealed that IL-18 plays a role in the pathophysiology of diabetes and its related complications, through modulation of β-cell damage and death [22].

The current findings show a highly statistically significant difference between the elevated level of IFN-γ (7.89 ± 2.17) and the level (3.01 ± 0.63) in healthy individuals. This result may be due to increase of Th1 cell mediated immune response in T1DM and enhancement cytotoxicity of CD8⁺ T-cells, where autoreactive T cell produces interferon-γ, leading to upregulation of MHC expression on pancreatic beta cell, and then immune activation and beta cell destruction. Since this study found a significant increase in IL-18, an increase in IFN-γ is a direct and inevitable consequence. As IL-18 is medically known as the interferon-γ-inducing factor, which responsible for sustaining chronic inflammation. Numerous researches conducted on patients with T1DM showed rising levels of IFN-γ concentration, demonstrating the role of this cytokine in inflammation and destruction of beta cells. A study performed by Al-Dubayee

Table 4. ROC test of pro-inflammatory cytokines in diabetic patients and control group

Cytokines	Area	Cut value	Sensitivity	Specificity	S.E.	p value	Asymptotic 95% CI	
							L-bound	U-bound
IL-15	1.00	0.69	1.00	1.00	0.000	0.000	1.000	1.000
IL-18	0.903	92.6	1.00	0.95	0.022	0.000	0.859	0.946
IFN-γ	1.00	7.92	1.00	0.95	0.003	0.000	0.988	1.000

et al. identified that type 1 diabetes patients had a significant increased IFN- γ levels compared to control group [21]. Similarly, results of a study done by Coomans de Brachène et al. indicated that both IFN- α and IFN- γ are essential cytokines at the islet level in human with T1DM, which promotes and maintenance of autoimmunity [23].

Levels of pro-inflammatory cytokine (IL-15, IL-18, and IFN- γ) were markedly influenced by the age and duration of T1DM as revealed in the present study, suggests differential regulation of innate and adaptive immune responses in people with T1DM. The current study revealed no significant variations in IL-15 and IL-18 levels among different age groups (p value < 0.05), the significant elevation of IL-15 (7.49 ± 2.02) and IL-18 (248.6 ± 79.4) levels were demonstrated in patients with a disease duration of 11–15 years, indicating a peak in chronic immune activation. These results may be explained by the principal function of IL-15, which is to preserve immune cell homeostasis, rather than serve as an indicator of acute immune activation. Monocytes and macrophages secrete most of the interleukin-15, which helps CD8 $^{+}$ T cells and natural killer cells survival and continuous development. The IL-15 works at the level of the interaction between innate and adaptive immunity; its expression is primarily triggered by immune activation and not by age-related immune maturation. Recent research about T1DM indicated that interleukin-15 activity was associated more with immune cell activation pathways than with age-related ones [19].

The IL-18 did not show any significant variations between age groups, that finding could be explained that it is produced when the NLRP3 inflammasome is activated. Therefore, it is a metabolically driven pro-inflammatory cytokine. The metabolic stress, such as high blood sugar and oxidative stress, has a strong effect on IL-18 levels rather than patient age, thus IL-18 is known to be an interferon- γ -inducing factor, and is very crucial for enhancing Th1 responses and long-term inflammation. This may explain the increased levels of IFN- γ during period (11–15 years) of disease duration and also aligns with research suggested that IL-18 levels were more closely associated with glycemic control markers than with patient age, indicating that it is an inflammatory metabolic state instead of immunological development [22]. Levels of IFN- γ were significantly increased in younger patients (≤ 10 years) (8.84 ± 2.48) compared to the older patients (≥ 21 years) (7.40 ± 1.88). Also, IFN- γ levels significantly increased during the acute phase of the disease duration (≤ 5 years) (8.34 ± 2.46) and (11–15 years) (8.34 ± 2.43) group, suggesting elevated Th1-mediated immune responses in early-onset T1DM. The CD4 $^{+}$ Th1 cells and CD8 $^{+}$ cytotoxic T cells produce IFN- γ , which is a key cytokine that plays an important role in the destruction of pancreatic β -cells by increased antigen presentation and activating macrophages. The elevated levels seen in younger individuals may indicate a more aggressive autoimmune response at the onset of the disease. Previous studies on pediatric T1DM corroborate the current study, which indicated elevated pro-inflammatory cytokine activity and immune dysfunction in children younger than 12 years old. That evidence indicated a greater Th1-mediated immune response in the

early stages of the disease [24]. Nevertheless, two studies indicated decreased IFN- γ levels in children with T1DM populations compared to healthy ones [25, 26].

The significantly reduced levels of all pro-inflammatory cytokine (IL-15, IL-18, and IFN- γ) in the present study were observed in older patients (≥ 16 years old). The declined levels may be interpreted as immunological exhaustion that occurs after the initial acute phase of pancreatic autoimmunity. Additionally, the long-term exposure to chronic inflammatory triggers results in impaired T-lymphocyte, NK cell activity and reduced cytokine secretory ability. Moreover, people with long-term T1DM experience complete reduction in pancreatic beta-cell mass, and the autoimmune response antigenic stimulus is greatly decreased. Previous research on children with recently diagnosed T1DM showed higher levels of IFN- γ expression than patients with longer-term diabetes [27].

The results indicated statistically significant positive correlations between HbA1c and IL-15, IL-18, and IFN- γ , clearly reflecting the pivotal role of chronic hyperglycemia in stimulating the inflammatory immune response. The moderate correlation between HbA1c and IL-15 ($r = 0.456$) might be explained by the fact that hyperglycemia activates intracellular inflammatory pathways, particularly the NF- κ B pathway, which stimulates monocytes and macrophages to secrete IL-15. This finding, promotes the activation and proliferation of immune cells such as T cells and inflammatory B cells, also aligns with previous research, that revealed a positive correlation between HbA1c and IL-15 in T1DM patients [20]. The correlation between HbA1c and IL-18 ($r = 0.369$) may be attribute to the fact that chronic hyperglycemia stimulates the activation of the inflammasome complex, leading to increased production of IL-18 as part of the innate inflammatory response. Numerous studies showed positive correlation between IL-18 and HbA1c in T1DM patients [9, 21].

Additionally, IFN- γ showed a relatively stronger association with HbA1c ($r = 0.478$), reflecting a shift in the immune response towards a Th1-mediated immunity pattern in chronic hyperglycemia. Oxidative stress and persistent inflammation stimulate the production of IFN- γ , a key cytokine responsible for damage to pancreatic beta cells and increased insulin resistance. These findings are inconsistent with studies that demonstrated no correlation between HbA1c and IFN- γ [21, 28]. A strong positive correlation observed among pro-inflammatory cytokines (IL-15, IL-18, and IFN- γ) ($p < 0.001$), that demonstrates strong evidence of a coordinated pro-inflammatory network of T1DM patients. The high correlation was observed between IL-15 and IL-18 (r value $= 0.792$), indicating that these cytokines may function synergistically in maintaining chronic immune activation. The IL-18 also had a high correlation with IFN- γ (r value $= 0.766$), which supports its well-known role as a factor that makes interferon- γ . This result agreement with previous study which showed a positive correlation between IL-18 and IFN- γ [29].

Additionally, IL-15 was also strongly correlated with IFN- γ (r value $= 0.703$), which can activate cytotoxic CD8 T cells and NK cells, as the main sources of IFN- γ . These findings indicate that the pathogenesis of T1DM is not

mediated by a singular cytokine, but rather by a synergistic IL-15, IL-18 and IFN- γ . These cytokines promote a continuous inflammatory pattern; IL-18 essentially drives the Th1 response, while IL-15 keeps autoreactive effectors being active, and IFN- γ helps tissues destruction. These findings underscore that therapeutic strategies aimed at a singular cytokine may be inadequate, requiring multiple manners may be necessary to inhibit the disease progressive.

According to ROC analysis, the current study indicated that IL-15, IL-18, and IFN- γ levels are excellent predictors of T1DM patients, with AUCs of 1.00, 0.98, and 0.84, respectively. The combination of these three biomarkers achieved diagnostic accuracy that demonstrates their ability to effectively distinguish T1DM patients from healthy individuals. Interleukin-15 and IFN- γ demonstrate that these cytokines possess exceptional sensitivity and specificity in distinguishing T1DM patients from healthy subjects. Moreover, IL-18 is slightly lower than IL-15 and IFN- γ , but it is very sensitive and specific. Several studies corroborate the present findings, for instance, recent research that utilized ROC curve analysis showed that pro-inflammatory cytokines (IL-6 and IFN- γ) possess strong diagnostic accuracy in T1DM, with AUC (0.98) when combined [30]. Additionally, research conducted by Abdullah et al. which used ROC, demonstrated an IL-18 AUC (0.88) as accurate predictors of hospitalization. These results suggested that adding these pro-inflammatory cytokines (IL-15, IL-18, and IFN- γ) to clinical screening protocols could greatly improve the early detection of autoimmune inflammation in T1DM [31].

Conclusions

The current study confirms that chronic inflammatory pathways are strongly activated in diabetes, with pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-18, and IFN- γ considerably upregulated compared to healthy controls. Disease duration causes cytokine levels to peak considerably around 11–15 years, although gender and age had no effect on IL-15 and IL-18. Interestingly, IFN- γ is influenced by these parameters and is highest in male patients and younger 11–15 years). Poor glycemic management (HbA1c) additionally positively correlates with all three cytokines. A strong synergistic relationship exists between IL-18 and IFN- γ ($r = 0.766$), indicating a feed-forward loop that accelerates inflammation. ROC analysis shows that these cytokines are effective treatment tools, with IL-15 being the most successful.

Ethical approval. The Medical Ethical Committee of The Department of Microbiology, College of Medicine, University of Basrah approved this study (No. 778 on 20/7/2025). Participant consent was waived by the committee since only patient files were reviewed.

References

1. Arffman M, Hakkarainen P, Keskimäki I, Oksanen T, Sund R. Long-term and recent trends in survival and life expectancy for people with type 1 diabetes in Finland. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;198:110580. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110580.

2. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;477:70–80. doi: 10.1016/j.mce.2018.06.002.
3. Syed FZ. Type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2022;175(3):ITC33–ITC48. doi: 10.7326/AITC202203150.
4. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-onset type 1 diabetes: current understanding and challenges. *Diabetes Care.* 2021;44(11):2449–2456. doi: 10.2337/dc21-0770.
5. Hussein AS, Almansoor AS. Role of glycated hemoglobin (HbA1c) on severity of ischemic stroke in patients with (type 1 and 2) diabetes mellitus. *Electron J Univ Aden Basic Appl Sci.* 2023;4(4):347–356. doi: 10.47372/ejua-ba.2023.4.293.
6. Mauvais F, van Endert PM. Type 1 diabetes: A guide to autoimmune mechanisms for clinicians. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27:40–56. doi: 10.1111/dom.15934.
7. Chen J, Feigenbaum L, Awasthi P, et al. Insulin-dependent diabetes induced by pancreatic beta cell expression of IL-15 and IL-15Ra. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(33):13534–13539. doi: 10.1073/pnas.1306354110.
8. Waldmann TA. The biology of IL-15: implications for cancer therapy and the treatment of autoimmune disorders. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2013;16(1):S28–S30. doi: 10.1038/jidsymp.2013.8.
9. Harms RZ, Yarde DN, Guinn Z, et al. Increased expression of IL-18 in the serum and islets of type 1 diabetics. *Mol Immunol.* 2015;64(2):306–312. doi: 10.1016/j.molimm.2014.12.007.
10. Volin MV, Koch AE. Interleukin-18: a mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):745–751. doi: 10.1089/jir.2011.0050.
11. Zaccane P, Phillips J, Conget I, Cooke A, Nicoletti F. IL-18 binding protein fusion construct delays the development of diabetes in adoptive transfer and cyclophosphamide-induced diabetes in NOD mouse. *Clin Immunol.* 2005;115(1):74–79. doi: 10.1016/j.clim.2004.12.001.
12. Dinarello CA, Bufler P. Interleukin-37. *Seminars in Immunology.* 2013;25(6):466–468. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.010.
13. De George DJ, Ge T, Krishnamurthy B, Kay TWH, Thomas HE. Inflammation versus regulation: how interferon-gamma contributes to type 1 diabetes pathogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1205590. doi: 10.3389/fcell.2023.1205590.
14. Merli P, Quintarelli C, Strocchio L, Locatelli F. The role of interferon-gamma and its signaling pathway in pediatric hematological disorders. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(4):e28900. doi: 10.1002/pbc.28900.
15. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):349–362. doi: 10.1038/s41574-020-0355-7.
16. Thomas HE, Graham KL, Chee J, et al. Proinflammatory cytokines contribute to development and function of regulatory T cells in type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2013;1283(1):81–86. doi: 10.1111/nyas.12019.
17. Okab HF, Salih MB, Jarulla BA. Evaluation of CXCL 10 and IL-10 in COVID-19 pneumonia. *Pneumologia.* 2024;71(4):175–180. doi: 10.2478/pneum-2023-0043.
18. Zubairi RB, Hasan SA, Okab HF. Effect of IL-17 and IL-23 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Health East Eur.* 2025;15(1):43–50. doi: 10.34883/PI.2025.15.1.045.
19. Li J, Liang X, Zhao M, et al. Monocyte/macrophage-derived interleukin-15 mediates the pro-inflammatory phenotype of CD226+ B cells in type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2025;120:105342. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105342.

20. Kuczyński S, Winiarska H, Abramczyk M, et al. IL-15 is elevated in serum patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(3):231–236. doi: 10.1016/j.diabres.2005.01.002.
21. Al-Dubayee M, Babiker A, Alkewaiheen A, et al. Correlation analysis between cytokines' profile, autoimmune antibodies and the duration of type 1 diabetes: A case control study in a specialized children's centre in Riyadh. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2023;37:03946320231209821. doi: 10.1177/03946320231209821.
22. Gui R, Ren Y, Wang Z, et al. Deciphering interleukin-18 in diabetes and its complications: Biological features, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Obes Rev.* 2024;25(11):e13818. doi: 10.1111/obr.13818.
23. Coomans de Brachène A, Alvelos MI, Szymczak F, et al. Interferons are key cytokines acting on pancreatic islets in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2024;67(5):908–927. doi: 10.1007/s00125-024-06103-6.
24. Hussein IA, AL-Abassi HM, Nasser AA. IFN- γ T/A+ 874 gene polymorphism in type 1 diabetes mellitus of Iraqi children. *Ibn AL-Haitham J Pure Appl Sci.* 2017;29(1):159–166. doi: 10.30526/2016.29.1.1147.
25. Aldegheri L, Catamo E, Zanolta N, et al. Alterations of oral microbiota and cytokines profile in children and young adults with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1629185. doi: 10.3389/fendo.2025.1629185.
26. Vaseghi H, Jadali Z. Th1/Th2 cytokines in type 1 diabetes: Relation to duration of disease and gender. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(3):312–316. doi: 10.4103/2230-8210.179770.
27. Halminen M, Juhela S, Vaarala O, Simell O, Ilonen J. Induction of interferon- γ and IL-4 production by mitogen and specific antigens in peripheral blood lymphocytes of type 1 diabetes patients. *Autoimmunity.* 2018;34(1):1–8. doi: 10.1080/08916930108994119.
28. Lachmandas E, Thiem K, van den Heuvel C, et al. Patients with type 1 diabetes mellitus have impaired IL-1 β production in response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(2):371–380. doi: 10.1007/s10096-017-3136-2.
29. Dong G, Liang L, Fu J, Zou C. Serum interleukin-18 levels are raised in diabetic ketoacidosis in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *Indian Pediatr.* 2007;44(10):732–734.
30. Li Y, Cheng P, An Y, et al. Identification of biomarkers and construction of discriminating model for tuberculosis patients with diabetes mellitus based on proteomics: a cross-sectional study. *Front Immunol.* 2025;16:1713654. doi: 10.3389/fimmu.2025.1713654.
31. Abdullah MY, Alhaddad FAK, Pambuk CIA, Marghali S. Association of interleukin polymorphisms and inflammatory markers with hospitalization, survival, and COVID-19 severity in type 1 diabetes patients: A multivariate and Cox regression analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2025;71(1):125–134. doi: 10.14715/cmb/2024.71.1.18.

Received 14.04.2026

Revised 20.07.2026

Accepted 31.07.2026 ■

Information about authors

Fadhil Adhab Hameed, Department of Microbiology, College of Medicine, University of Basrah, Iraq; <https://orcid.org/0009-0007-7586-4654>
 Nibras S. Al-Ammar, Professor PhD in Clinical Immunology (Microbiology), University of Basrah, College of Medicine, Iraq; <https://orcid.org/0000-0002-1465-1328>
 Dheyaa Kadhim J. Al-Waeli, Assistant Professor in Internal Medicine Branch, College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar Specialized Diabetes, Endocrine and Metabolism Center, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-8738-2205>

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. None.

Authors' contribution. Fadhil Adhab Hameed — conceptualization, data curation, investigations, methods, project administration, resources, software, original draft, review and editing; Nibras S. Al-Ammar — conceptualization, data curation, investigations, supervision, validation, visualization, original draft, review and editing; Dheyaa Kadhim J. Al-Waeli — conceptualization, data curation, investigations, methods, resources, software, supervision, validation, review and editing.

Fadhil Adhab Hameed¹, Nibras S. Al-Ammar¹, Dheyaa Kadhim J. Al-Waeli²

¹ College of Medicine, University of Basrah, Iraq

² College of Medicine, University of Thi-Qar, Iraq

Оцінка прозапальних цитокінів IL-15, IL-18 та IFN- γ як діагностичних біомаркерів та їх зв'язок із глікемічним контролем при цукровому діабеті 1-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є стійким порушенням імунної системи, що характеризується опосередкованою Т-клітинами облітерацією продукууючих інсулін бета-клітин підшлункової залози. Цей механізм регулюється складною системою прозапальних цитокінів, які обумовлюють хронічне запалення й імуніопосередковану загибель клітин. Розуміння взаємодії між цитокінами і регуляцією глікемії має вирішальне значення для поліпшення діагностики й лікування захворювання. **Мета:** оцінити рівні прозапальних цитокінів (IL-15, IL-18 та IFN- γ) у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу, щоб визначити їх потенціал як біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання та кореляцію з глікованим гемоглобіном (HbA1c). **Матеріали та методи.** Дослідження типу «випадок — контроль» було проведено за участю 100 пацієнтів з південного Іраку та 100 здорових контрольних осіб у період з січня до березня 2026 року. Концентрацію цитокінів у сироватці крові визначали за допомогою методу ELISA. Для оцінки кореляції між параметрами і точністю діагностики використовували статистичні методи, зокрема кореляцію Пірсона та аналіз ROC-кривої.

Результати. Дослідження показало, що в пацієнтів із ЦД1 спостерігався вірогідно підвищений уміст IL-15, IL-18 та IFN- γ порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Помітна позитивна кореляція існує між HbA1c та цими трьома цитокінами, причому найбільш сильний зв'язок виявлено з IFN- γ ($r = 0,478$, $p = 0,000$). Крім того, рівні IFN- γ були значно підвищені в пацієнтів чоловічої статі та серед молодших вікових груп (≤ 10 років). ROC-аналіз показав, що всі три цитокіни є сильними предикторами розвитку ЦД1, демонструючи значення площі під кривою від 0,903 до 1,00. **Висновки.** Згідно з результатами дослідження, IL-15, IL-18 та IFN- γ беруть участь у патогенезі ЦД1 і вірогідно пов'язані з хронічною гіперглікемією. Цитокіни функціонують як чутливі та специфічні біомаркери. Це вказує на те, що їх інтеграція в протоколи клінічного скринінгу може поліпшити раннє виявлення й моніторинг аутоімунного запалення в пацієнтів із ЦД1.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; глікований гемоглобін; біомаркери; прозапальні цитокіни; IL-15; IL-18; IFN- γ

Євстрат'єва Ю.В.

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

Медичний центр «Міламед», м. Хмельницький, Україна

ФОП «Медичний кабінет Євстрат'євих», м. Хмельницький, Україна

Взаємозв'язок між забезпеченістю організму вітаміном D та концентрацією фракталіну у хворих на первинний гіпотиреоз

Резюме. Актуальність. Первинний гіпотиреоз належить до найпоширеніших ендокринних захворювань та супроводжується розвитком численних метаболічних порушень. До одного з перспективних біомаркерів судинного запалення належить фракталін (CX3CL1). Роль фракталіну при первинному гіпотиреозі досліджена недостатньо, а дані щодо його взаємозв'язків з тиреоїдним статусом, забезпеченістю вітаміном D та показниками ліпідного обміну залишаються суперечливими. **Мета:** провести оцінку впливу забезпеченості організму вітаміном D на концентрацію фракталіну у хворих на первинний гіпотиреоз. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 130 хворих на первинний гіпотиреоз віком від 18 до 65 років. Усім учасникам проводили визначення тиреотропного гормону, вільного тироксину, холекальциферолу, CX3CL1. Статистичні методи включали формування електронної бази даних, перевірку розподілу показників на нормальність, розрахунок середніх величин та показників варіабельності. **Результати.** Найнижчі значення CX3CL1 спостерігалися у пацієнтів із достатнім рівнем 25(OH)D (≥ 30 нг/мл), тоді як у хворих із недостатністю та особливо дефіцитом вітаміну D відзначалося прогресивне підвищення концентрації досліджуваного хемокину. Максимальні значення CX3CL1 були зареєстровані у пацієнтів із рівнем 25(OH)D менше 20 нг/мл. Виявлено обернену кореляцію: зі зниженням концентрації вітаміну D відзначалося підвищення рівня CX3CL1. Це підтверджує можливу участь дефіциту вітаміну D у механізмах активації системного запалення та розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз. **Висновки.** Недостатність та дефіцит вітаміну D є поширеними серед хворих на первинний гіпотиреоз і супроводжуються підвищенням рівня фракталіну. Виявлено обернену кореляцію між концентрацією 25(OH)D та рівнем фракталіну. Обґрунтовано доцільність комплексної оцінки тиреоїдного статусу, забезпеченості вітаміном D та рівня фракталіну для персоналізації підходів до ведення пацієнтів з первинним гіпотиреозом і своєчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: первинний гіпотиреоз; фракталін; вітамін D; ендотеліальна дисфункція; хронічне запалення; серцево-судинний ризик

Вступ

Первинний гіпотиреоз належить до найпоширеніших ендокринних захворювань та супроводжується розвитком численних метаболічних порушень [1, 2]. Серед цих розладів вагоме значення мають дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, хронічне низькоінтенсивне запалення та підвищення серцево-судинного ризику [3, 4]. Попри значну кількість досліджень, при-

свячених вивченню тиреоїдної патології, механізми формування кардіометаболічних порушень при первинному гіпотиреозі залишаються недостатньо з'ясованими [5, 6].

Одним з перспективних біомаркерів судинного запалення є фракталін (CX3CL1) [7]. Цей хемокін бере участь у процесах адгезії та міграції лейкоцитів, розвитку атеросклеротичного ураження судин, ендотелі-

альної дисфункції та хронічного запалення [8]. Підвищена експресія фракталкіну в ендотеліальних клітинах спостерігається під впливом прозапальних цитокінів, оксидативного стресу та дисліпідемії [9]. Активація осі CX3CL1/CX3CR1 сприяє підтриманню хронічного запалення судинної стінки, прогресуванню атеросклерозу та розвитку ендотеліальної дисфункції [10]. Саме тому фракталкін розглядається як перспективний біомаркер серцево-судинного ризику та потенційна терапевтична мішень [11].

Роль фракталкіну при первинному гіпотиреозі досліджена недостатньо, а дані щодо його взаємозв'язків із тиреоїдним статусом, забезпеченістю вітаміном D та показниками ліпідного обміну залишаються суперечливими.

На сьогодні вітаміну D відводиться роль не лише регулятора обміну кальцію та фосфору, а й вагомого імуномодуючого фактора [12]. Холекальциферол бере участь у контролі запальних процесів, функціонуванні ендотелію та підтриманні кардіометаболічного здоров'я [13]. Численні дослідження свідчать про зв'язок дефіциту вітаміну D з розвитком автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції та підвищеним серцево-судинним ризиком [14, 15].

Мета дослідження: оцінити вплив забезпеченості організму вітаміном D на концентрацію фракталкіну у хворих на первинний гіпотиреоз.

Матеріали та методи

Дослідження виконано відповідно до принципів належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP), положень World Medical Association та етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації. Усі обстежені особи були поінформовані про мету та завдання дослідження і надали добровільну письмову інформовану згоду на участь у ньому.

Дослідження виконані на клінічній базі медичного центру «Міламед» та ФОП «Медичний кабінет Євстратєвих» (м. Хмельницький). Під спостереженням перебувало 130 хворих на первинний гіпотиреоз (зокрема, 18 чоловіків, 13,9 %) віком від 18 до 65 років. Усім учасникам проводили визначення тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину, холекальциферолу, CX3CL1, показників ліпідного профілю та глюкози крові.

Для оцінки забезпеченості організму вітаміном D визначали концентрацію 25-гідроксивітаміну D [25(OH)D] у сироватці крові. Саме 25(OH)D вважається найбільш інформативним лабораторним показником статусу вітаміну D, оскільки відображає сумарне надходження вітаміну D з харчових джерел, біологічних добавок та його синтез у шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання [16]. Інтерпретацію отриманих результатів проводили відповідно до рекомендацій міжнародних експертних товариств:

- дефіцит вітаміну D — менше ніж 20 нг/мл (менше ніж 50 нмоль/л);
- недостатність вітаміну D — 20–29 нг/мл (50–74 нмоль/л);

— достатній рівень вітаміну D — 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л);

— високий рівень вітаміну D — понад 50 нг/мл (понад 125 нмоль/л) [16].

Визначення концентрації CX3CL1 у сироватці крові проводили для оцінки його ролі у формуванні кардіометаболічних порушень та вивчення взаємозв'язків із показниками тиреоїдного статусу, забезпеченістю організму вітаміном D у хворих на первинний гіпотиреоз. Для дослідження використовували венозну кров, яку забирали в ранкові години натще після 8–12-годинного періоду голодування. Після забору кров центрифугували протягом 10 хвилин при швидкості 3000 об/хв для отримання сироватки. Отримані зразки сироватки розподіляли в одноразові кріопробірки та зберігали при температурі -80°C до моменту проведення лабораторного аналізу. Повторне заморожування та розморожування зразків не допускалося. Концентрацію фракталкіну визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням набору Human Fractalkine (Chemokine C-X3-C Motif Ligand 1) ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., США) відповідно до інструкції виробника. Концентрацію CX3CL1 визначали шляхом побудови калібрувальної кривої на основі стандартних розчинів з відомою концентрацією досліджуваного аналіту. Усі дослідження виконували в однакових лабораторних умовах із дотриманням вимог внутрішнього контролю якості. Для зменшення аналітичної варіабельності зразки від пацієнтів різних груп досліджували серіями з використанням наборів однієї виробничої партії.

Порівняльно-аналітичні методи використовували для оцінки особливостей клінічного перебігу первинного гіпотиреозу залежно від рівня фракталкіну та вітаміну D, а також для аналізу взаємозв'язків між досліджуваними показниками.

Статистичні методи включали формування електронної бази даних, перевірку розподілу показників на нормальність, розрахунок середніх величин та показників варіабельності. Для оцінки відмінностей між групами використовували параметричні та непараметричні критерії залежно від характеру розподілу даних. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнтів Пірсона або Спірмена. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою спеціалізованих комп'ютерних програм. Різницю вважали статистично значущою при значенні $p < 0,05$.

Результати

Для аналізу пацієнтів було розподілено на групи відповідно до сучасних критеріїв оцінки забезпеченості вітаміном D [16]: достатній рівень — ≥ 30 нг/мл; недостатній — 20–29 нг/мл; дефіцит — < 20 нг/мл.

Концентрація фракталкіну залежно від забезпеченості вітаміном D у хворих на первинний гіпотиреоз наведена в табл. 1.

Аналіз концентрації фракталкіну залежно від забезпеченості вітаміном D продемонстрував наявність вірогідних міжгрупових відмінностей. Найнижчі значення CX3CL1 спостерігалися у пацієнтів з достатнім рівнем

25(OH)D (≥ 30 нг/мл), тоді як у хворих із недостатністю та особливо дефіцитом вітаміну D відзначалося прогресивне підвищення концентрації досліджуваного хемокину. Максимальні значення CX3CL1 були зареєстровані у пацієнтів із рівнем 25(OH)D менше ніж 20 нг/мл.

Виявлені відмінності були статистично значущими ($p < 0,05$), що свідчить про взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та посиленням системного запалення й ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз.

Проведений аналіз показав, що концентрація фракталкіну поступово зростала зі зниженням рівня 25(OH)D. Найнижчі показники CX3CL1 реєструвалися у пацієнтів з достатнім забезпеченням вітаміном D, тоді як максимальні значення визначалися у хворих з дефіцитом вітаміну D.

Для оцінки сили взаємозв'язку між концентрацією фракталкіну та рівнем 25(OH)D було проведено кореляційний аналіз. Виявлено обернену кореляцію: зі зниженням концентрації вітаміну D відзначалося підвищення рівня CX3CL1. Це підтверджує можливу участь дефіциту вітаміну D у механізмах активації системного запалення та розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз. Залежність концентрації фракталкіну від рівня 25(OH)D наведено на рис. 1.

Для комплексної оцінки факторів, які можуть впливати на концентрацію фракталкіну у хворих на первинний гіпотиреоз, було проведено порівняльний аналіз залежно від наявності основних коморбідних станів, зокрема ожиріння, серцево-судинної патології та недостатньої забезпеченості організму вітаміном D. Встановлено тенденцію до поступового підвищення концентрації фракталкіну зі збільшенням кількості супутніх коморбідних станів. Зокрема, найнижчі значення CX3CL1 були у пацієнтів без додаткових факторів ризику ($402,8 \pm 76,5$ нг/мл), тоді як максимальні показники спостерігалися у хворих із поєднанням ожиріння, серцево-судинної патології та дефіциту вітаміну D ($781,9 \pm 128,5$ нг/мл).

Обговорення

Отримані результати свідчать про наявність взаємозв'язку між забезпеченістю організму вітаміном D та активністю системного запалення у пацієнтів з первинним гіпотиреозом. Встановлену тенденцію можна пояснити імуномодуючими властивостями вітаміну D, який здатний пригнічувати синтез прозапальних цитокінів, зменшувати активацію макрофагів та регулювати функціонування ендотеліальних клітин [17].

У пацієнтів з дефіцитом вітаміну D спостерігається поєднання більш високих концентрацій фракталкіну та несприятливих показників тиреоїдної дисфункції, дефіциту вітаміну D та хронічного низькоінтенсивного запалення [18].

Отримані нами результати свідчать про те, що дефіцит вітаміну D може бути одним із чинників, асоційованих з підвищенням концентрації фракталкіну та посиленням кардіометаболічного ризику у хворих на первинний гіпотиреоз. Це обґрунтовує доцільність

Таблиця 1. Вміст фракталкіну залежно від забезпеченості вітаміном D в обстежених хворих на первинний гіпотиреоз (n = 130)

Рівень 25(OH)D, нг/мл	Концентрація фракталкіну, пг/мл
Група 1 (≥ 30)	$389,4 \pm 83,7$
Група 2 (20–29)	$537,2 \pm 106,8^*$
Група 3 (< 20)	$691,8 \pm 118,9^*$

Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками першої групи при $p < 0,05$.

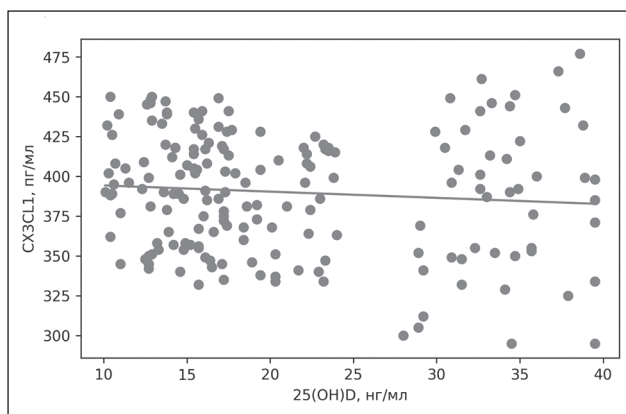


Рисунок 1. Взаємозв'язок між концентрацією фракталкіну та рівнем 25(OH)D у хворих на первинний гіпотиреоз ($r = -0,089$)

корекції недостатності та дефіциту вітаміну D як одного з потенційних напрямків профілактики судинних ускладнень у цієї категорії хворих.

Забезпеченість організму вітаміном D має тісний зв'язок з рівнем фракталкіну в сироватці крові. Найвищі концентрації CX3CL1 спостерігалися у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, що підтверджує важливу роль вітаміну D у регуляції запальних та ендотеліальних процесів при первинному гіпотиреозі.

Аналіз концентрації фракталкіну продемонстрував поступове зростання рівня CX3CL1 зі збільшенням кількості факторів ризику (ожиріння, серцево-судинна патологія). Найнижчі значення показника спостерігалися у пацієнтів без супутньої патології, тоді як максимальні — у хворих з коморбідними станами. Виявлені міжгрупові відмінності були статистично значущими ($p < 0,001$). Відомо, що кожен із зазначених факторів окремо асоціюється з розвитком хронічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції та підвищеним кардіометаболічним ризиком [19]. Водночас їх поєднання може призводити до взаємного потенціювання патологічних механізмів та посилення судинних порушень [20].

На особливу увагу заслуговує група пацієнтів з поєднанням дефіциту вітаміну D та ожиріння. Саме у цих хворих найчастіше спостерігалися несприятливі показники ліпідного профілю, вищі рівні ТТГ та більш виражене підвищення концентрації фракталкіну. Це може свідчити про формування несприятливого метаболічного фенотипу, який характеризується високою активністю хронічного низькоінтенсивного запалення.

Результати проведеного аналізу свідчать про те, що рівень фракталкіну визначається не лише ступенем тиреоїдної недостатності, а й значною мірою залежить від наявності супутніх коморбідних станів. Отримані результати підтверджують важливу роль системи CX3CL1/CX3CR1 у формуванні кардіометаболічних порушень у хворих на первинний гіпотиреоз та обґрунтовують доцільність комплексної оцінки супутніх факторів ризику при визначенні прогнозу захворювання.

Висновки

У пацієнтів з первинним гіпотиреозом встановлено вірогідно вищі рівні фракталкіну порівняно з практично здоровими особами, що свідчить про наявність активації системного запалення та можливу участь фракталкіну в патогенезі захворювання.

Недостатність та дефіцит вітаміну D є поширеними серед хворих на первинний гіпотиреоз і супроводжуються підвищенням рівня фракталкіну. Виявлено обернену кореляцію між концентрацією 25(OH)D та рівнем фракталкіну, що підтверджує можливу роль вітаміну D у регуляції запальних процесів.

Отримані результати підтверджують значення фракталкіну як перспективного біомаркера кардіометаболічного ризику у пацієнтів із первинним гіпотиреозом та створюють підґрунтя для подальшого аналізу взаємозв'язків між рівнем CX3CL1, показниками тиреоїдного статусу, забезпеченістю організму вітаміном D та параметрами ліпідного обміну.

Обґрунтовано доцільність комплексної оцінки тиреоїдного статусу, забезпеченості вітаміном D та рівня фракталкіну для персоналізації підходів до ведення пацієнтів з первинним гіпотиреозом і своєчасного виявлення осіб з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Zúñiga D, Balasubramanian S, Mehmood KT, Al-Baldawi S, Zúñiga Salazar G. Hypothyroidism and Cardiovascular Disease: A Review. *Cureus*. 2024 Jan 18;16(1):e52512. doi: 10.7759/cureus.52512. PMID: 38370998; PMCID: PMC10874251.
2. Alwan H, Hysaj O, Gencer B, Duntas L, Rodondi N. Thyroid dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2026 Jun 2;47(21):2606-2623. doi: 10.1093/eurheartj/ehag248. PMID: 41996368; PMCID: PMC13225879.
3. Zamwar UM, Muneshwar KN. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Cureus*. 2023 Sep 30;15(9):e46241. doi: 10.7759/cureus.46241. PMID: 37908940; PMCID: PMC10613832.
4. Gluvic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, Rizzo M, Isenovic ER. Hypothyroidism and Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2022;28(25):2065-2072. doi: 10.2174/1381612828666220620160516. PMID: 35726428.
5. 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.

6. Patrizio A, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Balestri E, Bottrini C, et al. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jun 3;15:1408684. doi: 10.3389/fendo.2024.1408684.

7. Uddin N, Rimi RK, Goni O, Mohanto NC, Rossi KN, Abedin F, et al. Relationship of fractalkine with arsenic exposure and the risk of cardiovascular diseases. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2025 Oct;119:104824. doi: 10.1016/j.etap.2025.104824. Epub 2025 Sep 24. PMID: 41005552.

8. Marcano AL, Lugo LM, Besteiro A, Gomez-Lara J, Roura G, Fuentes L, et al. Association of fractalkine with functional severity of heart failure and impact on clopidogrel efficacy in patients with ischemic heart disease. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:215-221. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.041. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32916563.

9. Stangret A, Sadowski KA, Jabłoński K, Kochman J, Opolski G, Grabowski M, et al. Chemokine Fractalkine and Non-Obstructive Coronary Artery Disease — Is There a Link? *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 30;25(7):3885. doi: 10.3390/ijms25073885. PMID: 38612695; PMCID: PMC11012077.

10. Rodriguez C, Chocarro L, Echaide M, Ausin K, Escors D, Kochan G. Fractalkine in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 23;25(15):8007. doi: 10.3390/ijms25158007. PMID: 39125578; PMCID: PMC11311528.

11. Stoica RA, Drăgana N, Ancuceanu R, Geicu OI, Guja C, Pantea-Stoian A, et al. Interleukin-8, CXCL10, CXCL11 and their role in insulin resistance in adult females with subclinical hypothyroidism and prediabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022 Apr 6;28:100299. doi: 10.1016/j.jcte.2022.100299. PMID: 35433269; PMCID: PMC9006329.

12. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270. PMID: 38257163; PMCID: PMC10820145.

13. Grant WB, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Cheng RZ. Vitamin D: Evidence-Based Health Benefits and Recommendations for Population Guidelines. *Nutrients*. 2025 Jan 14;17(2):277. doi: 10.3390/nu17020277. PMID: 39861407; PMCID: PMC11767646.

14. Pludowski P, Grant WB, Karras SN, Zittermann A, Pilz S. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 µg) of Vitamin D for Adults in the General Population. *Nutrients*. 2024 Jan 29;16(3):391. doi: 10.3390/nu16030391. PMID: 38337676; PMCID: PMC10857599.

15. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12;109(8):1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Feb 18;110(3):e916. doi: 10.1210/clinem/dgae854. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Jul 15;110(8):e2810. doi: 10.1210/clinem/dgaf310. PMID: 38828931.

16. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev*. 2024 Sep 12;45(5):625-654. doi: 10.1210/endrev/bnae009. PMID: 38676447; PMCID: PMC11405507.

17. Sosa-Henríquez M, Torregrosa-Suau Ó, Gómez de Tejada-Romero MJ, Cancelo-Hidalgo MJ, Tarazona-Santabalbina FJ, Etxebarria-Foronda I, et al. Rethinking Vitamin D Deficiency: Con-

troveries and Practical Guidance for Clinical Management. *Nutrients*. 2025 Nov 15;17(22):3573. doi: 10.3390/nu17223573. PMID: 41305623; PMCID: PMC12655817.

18. Bendotti G, Mele C, Costantini L, Ragni A, Leporati P, Bi-amonte E, et al. The Role of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases: From Immunomodulation to Clinical Implications. *Nutrients*. 2026 Jan 9;18(2):217. doi: 10.3390/nu18020217. PMID: 41599829; PMCID: PMC12845051.

19. Gallo G, Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical

Implications. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 4;25(5):2973. doi: 10.3390/ijms25052973. PMID: 38474219; PMCID: PMC10932073.

20. Młynarska E, Bojdo K, Frankenstein H, Krawiranda K, Kus-tosik N, Lisińska W, et al. Endothelial Dysfunction as the Common Pathway Linking Obesity, Hypertension and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2025 Oct 16;26(20):10096. doi: 10.3390/ijms262010096. PMID: 41155389; PMCID: PMC12564390.

Отримано/Received 21.04.2026

Рецензовано/Revised 09.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 20.07.2026 ■

Information about author

Yulia Yevstratieva, PhD-student, Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; Medical Center "Milamed", Khmelnytskyi, Ukraine; Private Enterprise "Yevstratiev Medical Office", Khmelnytskyi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7227-9870>

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.

Yu. V. Yevstratieva

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Medical Center "Milamed", Khmelnytskyi, Ukraine

Private Enterprise "Yevstratiev Medical Office", Khmelnytskyi, Ukraine

Relationship between vitamin D levels and fractalkine in patients with primary hypothyroidism

Abstract. Background. Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases and is accompanied by the development of numerous metabolic disorders. One of the promising biomarkers of vascular inflammation is fractalkine (CX3CL1). Its role in primary hypothyroidism has not been studied sufficiently, and data on relationship with thyroid status, vitamin D levels, and lipid metabolism indicators remain controversial. The purpose of the study was to assess the effect of vitamin D status on fractalkine concentration in patients with primary hypothyroidism. **Materials and methods.** One hundred and thirty patients with primary hypothyroidism aged 18 to 65 years were observed. All participants were tested for thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, cholecalciferol, and CX3CL1. Statistical methods included the formation of an electronic database, checking the distribution of indicators for normality, and calculating average values and variability indicators. **Results.** The lowest CX3CL1 values were observed in patients with sufficient levels of 25(OH)D (≥ 30 ng/ml), while in those with insufficiency and especially vitamin D deficiency, a progressive

increase in the concentration of the studied chemokine was noted. The maximum CX3CL1 values were recorded in patients with a 25(OH)D level of less than 20 ng/ml. An inverse correlation was found — with a decrease in vitamin D concentration, there was an increase in CX3CL1 levels. This confirms the possible involvement of vitamin D deficiency in the mechanisms of activation of systemic inflammation and the development of endothelial dysfunction in patients with primary hypothyroidism. **Conclusions.** Vitamin D insufficiency and deficiency are common among patients with primary hypothyroidism and are accompanied by increased levels of fractalkine. An inverse correlation was found between the concentration of 25(OH)D and fractalkine. The feasibility of a comprehensive assessment of thyroid status, vitamin D, and fractalkine levels is justified for personalizing approaches to the management of patients with primary hypothyroidism and timely identification of individuals at increased risk of cardiovascular complications.

Keywords: primary hypothyroidism; fractalkine; vitamin D; endothelial dysfunction; chronic inflammation; cardiovascular risk

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.5.2026.1741>

A.V. Kalashnykov¹, Y.K. Hrebennikov¹, S.I. Savosko², S.V. Konovalenko³,
K.O. Hrebennikov⁴, V.G. Tikhonov³, M.K. Ternovy³, V.V. Protsenko¹

¹ State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Kyiv Orthopedic Center for Endoprosthetics, Kyiv, Ukraine

Histological patterns of reparative osteogenesis: the prominent role of calcitonin

Abstract. Background. Bone defects caused by surgical interventions, injuries, as well as traumas, resulting in pathological fractures, particularly against the background of osteoporosis and tumor lesions, disrupt both the structure and function of the skeleton, seriously affecting the quality of life, physical and mental health of patients. Thus, studying the possibilities of improving the processes of reparative osteogenesis is a justified task from a theoretical, experimental and clinical point of view. The purpose was to investigate the histological signs and effectiveness of reparative osteogenesis after the use of modulating factors: laser irradiation, calcitonin and their combination. **Materials and methods.** In an in vivo experiment, reparative osteogenesis was studied in 32 animals (Wistar rats) whose tibia was injured with a dental drill using ketamine anesthesia. They were divided into 4 groups of 8 rats each: group A — control; in group B, the site of bone damage was irradiated with an infrared laser (manufacturer Fotonika Plus, Ukraine, model Lika-terapevt M, wavelength 810 nm, power density 50 mW/cm²) for 3 minutes immediately after the injury; in group C, the animals were injected with calcitonin (60 mg/0.1 ml subcutaneously, 2 days after the injury); in group D, rats were administered calcitonin and the injury site was irradiated with a laser. **Results.** The combination of photobiomodulation and calcitonin led to the most complete formation of regenerates, which can be characterized as a full-fledged reparative activity of bone tissue after traumatic injury. Large areas of regeneration demonstrated increased density of bone trabeculae, while there were areas of fibrous tissue with signs of inflammatory infiltration, indicating active reparative osteogenesis. The greatest stimulating effect in group D, in which the combined effect of laser and calcitonin was applied, is evidenced by the obtained indicators of specific bone density. **Conclusions.** Infrared laser irradiation and calcitonin effectively stimulated reparative osteogenesis compared to the control. But the greatest stimulating effect was recorded in group D, in which the combined effect of laser and calcitonin was applied.

Keywords: bone injuries; osteoporosis; osteolytic bone metastases; pathological fractures; osteoblasts; reparative osteogenesis; photobiomodulation; calcium metabolism; calcitonin

Introduction

One of the urgent problems of modern orthopedics is recognized as long-term treatment of patients with disorders of restorative and regenerative processes, often against the background of osteoporosis, oncological diseases and related immunosuppressive conditions. The threat of pathological fractures, infectious complications and disability indicate

the urgency of the problem of finding effective methods of targeted stimulation of reparative osteogenesis and the need for its further study [1–3].

Bone tissue is a dynamic system in which two inter-related processes occur throughout life: resorption and osteogenesis. The process of bone tissue renewal, i.e. the cascade of bone remodeling events, occurs due to coor-

© «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, 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

For correspondence: Serhii V. Konovalenko, PhD in Medicine, Research Fellow, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Vasilkivska st., 45, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net

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

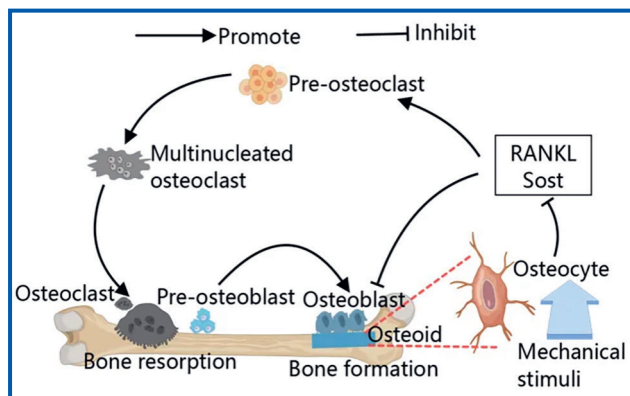


Figure 1. Schematic diagram of the bone remodeling [5]. The process of bone remodeling begins with the recruitment of osteoclast precursors, which fuse to form multinucleated, active osteoclasts that mediate bone resorption. After resorption, osteoclasts leave the site, allowing osteoblasts to move in and cover the excavated area. Osteoblasts then initiate new bone formation by secreting osteoid. Osteocytes detect and respond to mechanical stimuli to regulate bone remodeling by regulating their secreted cytokines, for example, RANKL and sclerostin

ordinated actions between osteoclasts and osteoblasts [4, 5] (Fig. 1). Research on reparative osteogenesis and the role of individual intracellular biological factors in the regulation of biological cascades of bone tissue regeneration continues at the present stage [6, 7].

Calcium metabolism is a natural target pattern in the study of possibilities for improving reparative osteogenesis. It is known that hormones play a key role in the regulation of calcium metabolism and the initiation of bone tissue repair, and one of them is calcitonin [8, 9]. *In vivo* studies have shown that if calcitonin is administered at the initial stages of formation of the repair locus, then due to the stimulation of proliferation of cartilage and bone precursor cells, reparative osteogenesis proceeds more harmoniously and fully [10, 11]. Bone tissue repair was better in animals that were administered the hormone at the stages of cell proliferation and differentiation, that is, before the formation of tissue structures began. And already on the 28th day, lamellar bone tissue with a higher density of cellular components was observed in the traumatic zone compared to the control group [11].

Several experimental studies have shown [11, 12] that calcitonin administration has a beneficial effect on fracture healing. Human studies have also demonstrated that calcitonin can accelerate the time to fracture healing and promote earlier mobilization of the injured limb. Finally, calcitonin prevents bone loss after fracture due to increased post-traumatic remodeling and reduces the undesirable excessive excretion of hydroxyproline and calcium in patients who have undergone internal fixation of a hip fracture [12].

Photobiomodulation (PBM) has been shown to be effective in influencing the initiation and course of bone repair in many experimental and clinical studies [13–15, 17]. PBM has a positive effect on the recruitment of stem cells and their differentiation into osteoblasts, which occurs with the participation of regulatory peptides [16, 18–20].

Various studies, both *in vivo* and *in vitro*, have shown that the effect of laser treatment enhanced bone regeneration only in the first weeks after fracture (2–4 weeks), while after approximately 60 days no advantage over control was observed [20], indicating that the PBM method is effective only in the early stages of the process. Moreover, recent studies have shown that it may be appropriate to apply photobiomodulation once, immediately after bone injury in an experiment [21–26], or after completion of surgical correction at the end of surgery in a clinical setting [27–29]. In essence, a single, immediate, targeted application of a low-energy laser acts as a biological trigger, enhancing the natural repair cascade for faster and potentially better bone regeneration [24, 27, 29, 30].

Bone defects caused by surgical interventions, injuries, and traumas resulting in pathological fractures, particularly in osteoporosis and tumor lesions, disrupt both the structure and function of the skeleton, seriously affecting the quality of life, physical and mental health of patients [31]. Thus, studying the possibilities of improving the processes of reparative osteogenesis is a reasonable task from theoretical, experimental and clinical points of view.

The purpose was to study the histological signs and effectiveness of reparative osteogenesis after the use of modulating factors: laser irradiation, calcitonin, and their combination.

Materials and methods

In an *in vivo* experiment, reparative osteogenesis was studied in 32 animals (Wistar rats) whose tibia was injured with a dental drill using ketamine anesthesia. They were divided into 4 groups of 8 rats: group A — control; in group B, the site of bone damage was irradiated with an infrared laser (manufacturer Fotonika Plus, Ukraine, model Lika-terapevt M, wavelength 810 nm, power density 50 mW/cm²) for 3 minutes immediately after the injury; in group C, the animals were injected with calcitonin (60 mg/0.1 ml subcutaneously, 2 days after the injury); in group D, rats were administered calcitonin and the injury site was irradiated with a laser. Animals were removed from the experiment under general ketamine anesthesia. All manipulations on animals were performed in accordance with the requirements of bioethics and international principles of humane treatment of laboratory animals (Strasbourg, 1986), as well as the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 “On the protection of animals from cruelty”.

Bone samples were fixed in 10% formalin solution. Bone tissue demineralization was performed in 16% EDTA solution. After dehydration, the tissue was embedded in paraffin (Leica Surgipath Paraplast Regular). Microscopy was examined under an Olympus BX51 microscope; photographs were taken with an Olympus C3040ZOOM digital camera using Olympus DP-Soft 3.2 software (Olympus, Japan). Specific bone density was measured using the ImageJ 1.46 image analysis system (version 64-bit Java 1.8.0_172, Wayne Rasband, NIH, USA). Color deconvolution (H & E function plugin) was performed on the microimages. The images of interest were transformed into 8-bit, and the threshold of positive signals in the ROI was determined. Positive areas were defined as a percentage of the total image area.

Statistical analysis of data was performed using StatPlus (7.0) software (AnalystSoft Inc.). One-way ANOVA with Bonferroni post hoc test and Mann-Whitney U-test were used for statistical analysis. Differences between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

In control group A, where there was no influence of modulating factors, the density of newly formed spongy bone tissue in regenerates is quite variable, but closer to the cortical

zone of the regenerate there is a certain tendency towards higher density (Fig. 2). In the regenerated bone tissue there are lacunae, sometimes with bone marrow. The border between the “primary” and newly formed bone tissue is clearly traced.

In the laser group, a significantly larger volume of bone regeneration was observed compared to the control (Fig. 3). Bone regenerations are variable in density, but a tendency to increase the density of bone trabeculae, i.e., the development of spongy bone tissue, was noted. Newly formed compact

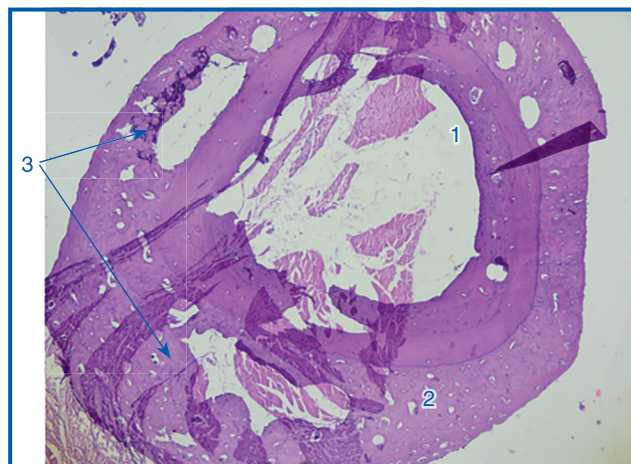


Figure 2. An example of reparative osteogenesis in group A (control). In the regenerated bone tissue there are lacunae, sometimes with bone marrow. The border between the “primary” and newly formed bone tissue is clearly traced: 1 — “primary” cortical bone tissue; 2 — newly formed cortical bone tissue; 3 — lacunae. Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

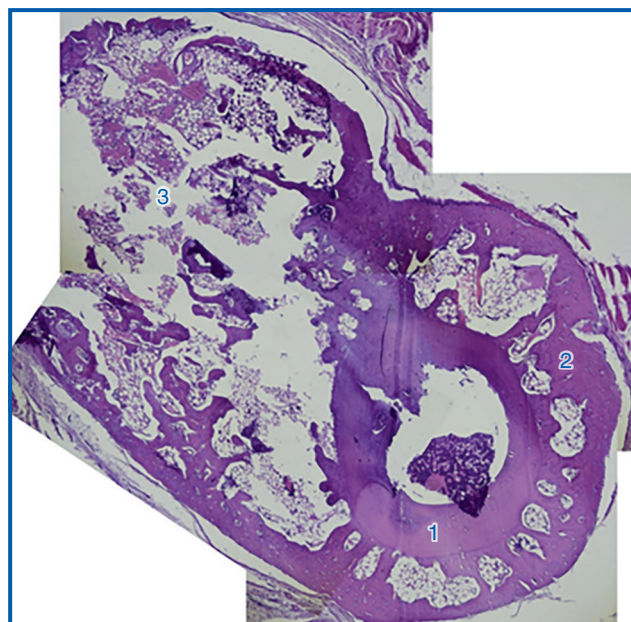


Figure 3. An example of reparative osteogenesis in group B (laser). The regenerate contains a denser cortical area and the bulk of the regenerate of lower density from spongy tissue. The boundary between the “primary” and newly formed bone tissue is clearly traced: 1 — “primary” cortical bone tissue; 2 — newly formed cortical bone tissue; 3 — bone regeneration with lacunae. Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

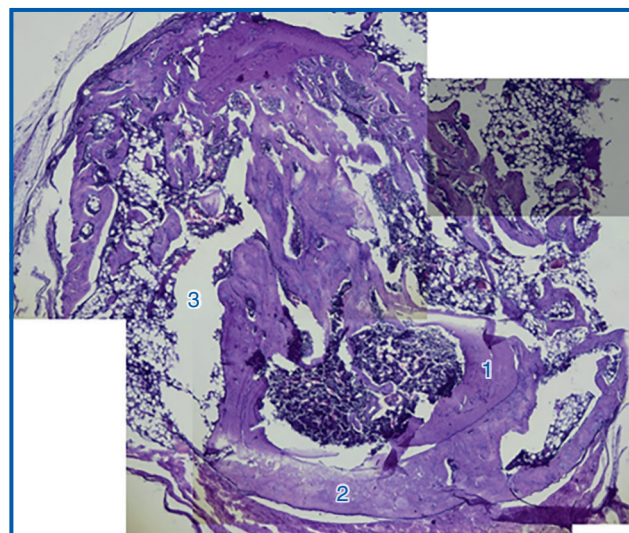


Figure 4. An example of reparative osteogenesis in group C (calcitonin). The defect area is covered by the regenerate. The density of non-uniformly formed trabeculae is increased in the regenerate, bone marrow is present in the lacunae: 1 — “primary” cortical bone tissue; 2 — bone regenerate with lacunae; 3 — lacunae with bone marrow in the regenerate. Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

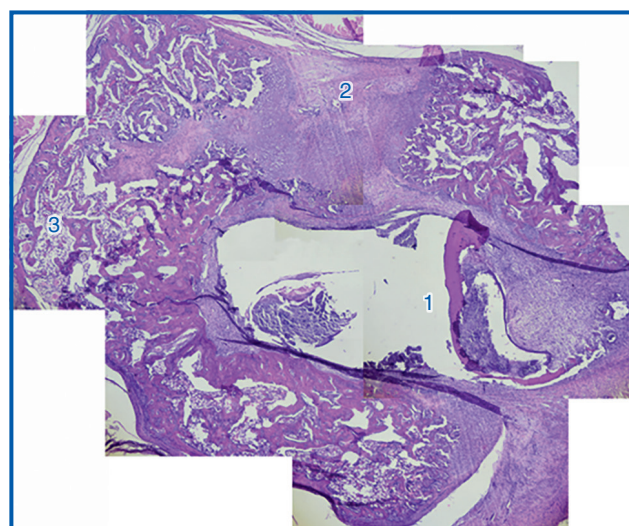


Figure 5. An example of reparative osteogenesis in group D (laser + calcitonin). Large regenerate with heterogeneous density of bone trabeculae. Trabecular density is increased. There is an area of fibrous tissue with signs of inflammatory infiltration: 1 — “primary” cortical bone tissue; 2 — area of fibrous tissue; 3 — bone trabeculae and lacunae with bone marrow in the regenerate. Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

bone was observed along the perimeter of the “primary” bone. Along the perimeter of the regenerate, i.e., in its cortical part, more intense bone tissue differentiation was also noted.

It is noteworthy that in the calcitonin group, newly formed bone regenerate was traced along the entire contour of the tibia at the level of the defect, which distinguishes these changes from the group of animals with the use of laser and the control group (Fig. 4). The presence of bone marrow, with hematopoietic islands and foci of adipose tissue, is observed in the lacunae of the regenerate. A tendency for less pronounced formation of compact bone tissue outside the “primary” bone was noted.

In the group with laser and calcitonin, along the contour of the “primary” bone, newly formed bone tissue with signs of differentiation into compact bone was observed, while the bone regenerate outside the “primary” bone had significant variability (smaller with greater differentiation of bone tissue and larger with dominance of lacunae with bone marrow). Signs of inflammation and formation of fibrous tissue were noted (Fig. 5).

The obtained visualization of bone regenerates in the groups demonstrated the following indicators of specific bone density (Table 1). As can be seen, such modulating factors as infrared laser irradiation and calcitonin effectively stimulated reparative osteogenesis compared to the control. But the greatest stimulating effect was recorded in group D, in which the combined effect of laser and calcitonin was applied.

Table 1. Specific bone density in animals of the studied groups

Groups	Mean	Median	Q1-Q3
Control	29.81	29.24	29.2–35.2
Laser	48.93	47.68	35.9–65.5
Calcitonin	53.04	48.35	35.7–78.6
Laser + calcitonin	59.28	62.67	49.1–70.05

Discussion

The problem of treating traumatic bone lesions in disorders of reparative osteogenesis remains relevant for modern traumatology and orthopedics, since the slow-down in the consolidation of bone fragments in bone fractures is recorded in 15–50 % of cases [32, 33]. Disorders of reparative osteogenesis are associated with a prolonged period of patient immobilization and an increased risk of secondary complications. The share of unsatisfactory treatment results in fracture union disorders reaches at least 30 % [34, 35].

The standard of treatment for long-term union disorders is surgical stabilization of bone fragments by methods of internal or external osteosynthesis with the use of bone autografts as additional osteogenesis stimulants [36–38]. However, the use of these methods is often accompanied by the formation of a long-term pain syndrome and paresthesias in the area of damage, non-union and infectious complications [39, 40].

Since reparative osteogenesis is essentially an inflammatory process [41], in the presence of a tumor in the body, it is important to stimulate the reparative process in bone tissue in a dosed and harmonious manner, without provoking excessive effects [42, 43]. For example, the pro-inflammatory effect of laser radiation is known, which is beneficial with a short-term trigger effect at the earliest possible, starting stage of healing of a bone defect [44, 45].

Intraoperative laser irradiation in traumatology during surgery for pain relief, reduction of inflammation, improvement of tissue healing and regeneration, especially in infections of joints, ligaments, cartilage and bones, complementing traditional methods, enhances the immune response and reduces the incidence of complications [28]. In clinical conditions, different wavelengths affect specific tissues, stimulating tissue repair, in osteomyelitis and maxillofacial injuries, improving recovery and quality of life of patients [28–30].

Our work has shown that the formation of the regenerate under the influence of the laser occurs, although quite actively, but mostly nonlinearly and not always symmetrically, which is in agreement with the data obtained in other studies [46, 47]. Bone regenerates were variable in density, and newly formed compact bone was observed along their perimeter. There was a tendency to increase the density of bone trabeculae, i.e. the development of spongy bone tissue.

In group C, in which animals were injected with only calcitonin, newly formed bone regenerate was traced along the entire contour of the tibia at the level of the defect, which distinguishes these changes from the group of animals with the use of laser and the control group. In the lacunae of the regenerate, the presence of bone marrow is observed, with hematopoietic islands and foci of adipose tissue. There was a tendency to less pronounced formation of compact bone tissue outside the “primary” bone.

It should be noted that the maximum stimulating effect on the formation of bone callus in experimental animals was observed in the laser + calcitonin group, which to some extent can be characterized as the most complete reparative activity of bone tissue. Large areas of regeneration demonstrated increased density of bone trabeculae, while there were areas of fibrous tissue with signs of inflammatory infiltration.

Thus, the results obtained indicate in favor of a combination of modulating factors that positively affect reparative osteogenesis. After all, this leads to a more complete formation of regenerates and creates the most favorable conditions for the restoration of damaged bone tissue.

In modern conditions, faced with various obstacles to full post-traumatic bone tissue repair, namely, disorders in the formation of bone callus, disorders of immune inflammation regulation, insufficient or defective formation of new vessels in the fracture area, and disorders of calcium metabolism processes, clinicians and scientists will certainly continue to search for effective methods to improve and support the processes of reparative osteogenesis.

Conclusions

1. Photobiomodulation using infrared laser has a positive effect on key links in the healing of damaged bone tissue and can potentially provide a significant improvement in the results of treatment of trauma patients, as well as prevent possible complications. In our work, this is confirmed by histological signs: active formation of regenerates, variable in density, with newly formed compact bone around the perimeter. An increase in the density of bone trabeculae in the regenerates demonstrated the development of spongy bone tissue.

2. Compared with the control group and group B, the use of calcitonin created more favorable conditions for the formation of newly formed bone regenerate along the entire contour of the tibia at the level of the defect. The presence of bone marrow with hematopoietic islands was observed in the lacunae of the regenerate.

3. The combination of photobiomodulation and calcitonin led to the most complete formation of regenerates, which can be characterized as a full-fledged reparative activity of bone tissue after traumatic injury. Large areas of regeneration demonstrated increased density of bone trabeculae, while there were areas of fibrous tissue with signs of inflammatory infiltration, which indicates active reparative osteogenesis.

4. Infrared laser irradiation and calcitonin effectively stimulated reparative osteogenesis compared to the control. But the greatest stimulating effect was recorded in group D, in which the combined effect of laser and calcitonin was applied, as evidenced by the obtained data on the specific density of bone tissue in animals of the studied groups.

References

- Jannesar AM, Bigham-Sadegh A, Oryan A, Maffulli N. Enhancing bone healing through osteogenic medium components: biological roles, mechanisms, and clinical applications. *Br Med Bull*. 2026 Mar 21;158(1):ldag012. doi: 10.1093/bmb/ldag012.
- Drobotun OV, Konovalenko SV, Ternovyy MK. The use of a training 3D-model in the treatment of a patient with a pathological fracture of the proximal part of the femur (case from practice). *Orthopaedics, traumatology and prosthetics*. 2024;1:53-58. doi: 10.15674/0030-59872024153-58.
- Kottmann V, Nienhaus M, Drees P, Gercek E, Ritz U. From bone homeostasis to skeletal metastasis and osteosarcoma: Insights into osteoclast and osteoblast roles in bone remodelling and cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2026 Apr;1881(2):189551. doi: 10.1016/j.bbcan.2026.189551.
- Zervou Z, Mabrouk R, van Velsen EFS, Bevers MSAM, Alizadeh E, van den Bergh JP, Zillikens MC. Relationship between bone mineral density and strength derived from 3D-shaper and HR-pQCT in patients with X-linked osteoporosis related to PLS3. *Arch Osteoporos*. 2026 Jan 21;21(1):27. doi: 10.1007/s11657-026-01656-2.
- Hao Y, Yang N, Sun M, Yang S, Chen X. The role of calcium channels in osteoporosis and their therapeutic potential. *Front Endocrinol*. 2024;15:1450328. doi: 10.3389/fendo.2024.1450328.
- Konovalenko S, Protsenko V, Tykhonov V, Solonitsyn Y, Hrebennikov Y, Konovalenko V, Ternovyy M. Study of the modulating factors combined action on reparative osteogenesis. *Trauma*. 2025;26(4):240-248. doi: 10.22141/1608-1706.4.26.2025.1028.
- Todosiuk T, Chemerovskiy V, Rublenko A, Ulianchych N, Kolomiets V, Firstov S. Reparative osteogenesis markers during bone defects substitution with germanium-doped ceramics under experimental osteoporosis. *Ukr Biochem J*. 2026;98(1):98-107. doi: 10.15407/ubj98.01.098.
- Bonura A, Brunelli N, Marcosano M, Iaccarino G, Fofi L, Vernieri F, Altamura C. Calcitonin Gene-Related Peptide Systemic Effects: Embracing the Complexity of Its Biological Roles — A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(18):13979.
- Keller J, et al. Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts. *Nat Commun*. 2014 Oct 21;5:5215. doi: 10.1038/ncomms6215.
- Weiss RE, Singer FR, Gorn AH, Hofer DP, Nimni ME. Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. *J Clin Invest*. 1981 Sep;68(3):815-8. doi: 10.1172/jci110319.
- Roy A, Thulasiraman S, Panneerselvam E, Thulasi Doss G, Selvaraj MN, Ganesh SK, et al. Evaluation of the efficacy of salmon calcitonin nasal spray on bone healing following open reduction and internal fixation of mandibular fractures — a randomized controlled trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2021 Dec;49(12):1151-1157. doi: 10.1016/j.jcms.2021.08.002.
- Lyrakis G, Boscainos PJ. Calcitonin effects on cartilage and fracture healing. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2001 Dec;2(2):137-42.
- De Freitas LC, Kawamoto EL, Souza AMA, Kawakami PY, Gonçalves AS, Azevedo LH. Use of Phototherapy and Er-YAG Laser in the Management of Mandible Osteoradionecrosis: A Case Report. *J Lasers Med Sci*. 2023;14:e58.
- El Mobadder M, Grzech-Lesniak Z, El Mobadder W, Rifai M, Ghandour M, Nammour S. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw with Photobiomodulation and Minimal Surgical Intervention. *Dent J*. 2023;11:127.
- Chen AC, Arany PR, Huang YY, Tomkinson EM, Sharma SK, Kharkwal GB, et al. Low-level laser therapy activates NF-κB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One*. 2011;6:e22453.
- Rola P, Włodarczyk S, Lesiak M, Doroszkó A, Włodarczyk A. Changes in Cell Biology under the Influence of Low-Level Laser Therapy. *Photonics*. 2022;9:502.
- Wan Z, Zhang P, Lv L, Zhou Y. NIR light-assisted phototherapies for bone-related diseases and bone tissue regeneration: A systematic review. *Theranostics*. 2020 Sep 26;10(25):11837-11861.
- Fu J, Liu X, Tan L, Cui Z, Zheng Y, Liang Y, et al. Photoelectric-responsive extracellular matrix for bone engineering. *ACS Nano*. 2019;13:13581-94. doi: 10.1021/acsnano.9b08115.
- Sanchez-Casanova S, Martin-Saavedra FM, Escudero-Duch C, Falguera Uceda MI, Prieto M, Arruebo M, et al. Local delivery of bone morphogenetic protein-2 from near infrared-responsive hydrogels for bone tissue regeneration. *Biomaterials*. 2020;241:119909.
- Berni M, Brancato AM, Torriani C, Bina V, Annunziata S, Cornella E, et al. The Role of Low-Level Laser Therapy in Bone Healing: Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7094.
- Luca RE, Todea CD, Duma VF, Bradu A, Podoleanu AG. Quantitative assessment of rat bone regeneration using complex master-slave optical coherence tomography. *Quant Imaging Med Surg*. 2019 May;9(5):782-798. doi: 10.21037/qims.2019.05.03.
- Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*. 1998 Apr;22(4):347-54.

23. Shymon VM, Kubash VI, Stoika VV. Influence of different laser modes with thermoelectric effect on compact bone tissue structure and regeneration of bone in white laboratory rats. *Problems of Clinical Pediatrics*. 2017;3–4(37–38):72–78 (in Ukrainian).
24. Polo TOB, Fonseca-Santos JM, Momesso GAC, da Silva WPP, Barbosa S, Santos AMS, et al. Single intraoperative infrared laser optimized bone repair in rat femoral osteotomies with experimentally induced osteoporosis. *Lasers Med Sci*. 2023 Mar 20;38(1):87. doi: 10.1007/s10103-023-03746-w.
25. Shrikar R. Desai, et al. Effect of irradiation of 810nm laser on bone for 10 sec: A rabbit histological study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2019;18(3):14–20. doi: 10.9790/0853-1803121420.
26. Pires-Oliveira DA, Oliveira RF, Amadei SU, Pacheco-Souares C, Rocha RF. Laser 904 nm action on bone repair in rats with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010 Dec;21(12):2109–14.
27. Mikhail FF, El-Din M, Ibrahim T, Zekry K, Nemat A, Nasry S. Effect of Laser Therapy on the Osseointegration of Immediately Loaded Dental Implants in Patients under Vitamin C, Omega-3 and Calcium Therapy. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Aug 15;6(8):1468–1474. doi: 10.3889/oamjms.2018.291.
28. Nesioonpour S, Mokmeli S, Vojdani S, Mohtadi A, Akhondzadeh R, et al. The Effect of Low-Level Laser on Postoperative Pain After Tibial Fracture Surgery: A Double-Blind Controlled Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med*. 2014;4(3):e17350. doi: 10.5812/aapm.17350.
29. Momeni M, Safari M, Sarrafzadeh A, Momeni E. Effect of Low-Level Laser Therapy on the Osseointegration of Immediately Loaded Implants with a Connective Tissue Graft: A Randomized Clinical Trial. *J Lasers Med Sci*. 2024 Jun 30;15:e19. doi: 10.34172/jlms.2024.19.
30. Moscatel MBM, Pagani BT, Trazzi BF de M, Reis CHB, Ribeiro CA, Buchaim DV, Buchaim RL. Effects of Photobiomodulation in Association with Biomaterials on the Process of Guided Bone Regeneration: An Integrative Review. *Ceramics*. 2025;8(3):94.
31. Fitzgerald C, Burley C, Wright K, McLeod K, Asadi S, Parmenter B. Exercise improves quality of life, mental health and pain in people living with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2026 Feb 20. doi: 10.1007/s00198-026-07876-z.
32. Yang DH, Yang MY. The Role of Macrophage in the Pathogenesis of Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 28;20(9):2093. doi: 10.3390/ijms20092093.
33. Parithimarkalaigan S, Padmanabhan TV. Osseointegration: an update. *J Indian Prosthodont Soc*. 2013 Mar;13(1):2–6. doi: 10.1007/s13191-013-0252-z.
34. Buhrmann C, Busch F, Shayan P, Shakibaei M. Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biol Chem*. 2014;289:22048–62.
35. Dvir-Ginzberg M, Steinmeyer J. Towards elucidating the role of Sirt1 in osteoarthritis. *Front Biosci*. 2013;18:343–55.
36. Liu CF, Lefebvre V. The transcription factors SOX9 and SOX5/SOX6 cooperate genome-wide through super-enhancers to drive chondrogenesis. *Nucleic Acids Res*. 2015;43:8183–203.
37. Di Giacomo V, Cataldi A, Sancio S. Biological Factors, Metals, and Biomaterials Regulating Osteogenesis through Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 17;21(8):2789. doi: 10.3390/ijms21082789.
38. Bigi A, Boanini E. Functionalized biomimetic calcium phosphates for bone tissue repair. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2017;15:e313–e325. doi: 10.5301/jabfm.5000367.
39. Oliveira WF, Arruda IRS, Silva GMM, Machado G, Coelho L, Correia MTS. Functionalization of titanium dioxide nanotubes with biomolecules for biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;81:597–606. doi: 10.1016/j.msec.2017.08.017.
40. Husain A, Jeffries MA. Epigenetics and bone remodeling. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15:450–458. doi: 10.1007/s11914-017-0391-y.
41. Torres HM, Arnold KM, Oviedo M, Westendorf JJ, Weaver SR. Inflammatory Processes Affecting Bone Health and Repair. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Dec;21(6):842–853. doi: 10.1007/s11914-023-00824-4.
42. Kara C, Selamet H, Gökmenoğlu C, Kara N. Low level laser therapy induces increased viability and proliferation in isolated cancer cells. *Cell Prolif*. 2018 Apr;51(2):e12417. doi: 10.1111/cpr.12417.
43. Kim H, Kim Y, Kim TH, Heo SY, Jung WK, Kang HW. Stimulatory effects of wavelength-dependent photobiomodulation on proliferation and angiogenesis of colorectal cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2022 Sep;234:112527. doi: 10.1016/j.jphoto-biol.2022.112527.
44. Rhee YH, Moon JH, Choi SH, Ahn JC. Low-Level Laser Therapy Promoted Aggressive Proliferation and Angiogenesis Through Decreasing of Transforming Growth Factor- β 1 and Increasing of Akt/Hypoxia Inducible Factor-1 α in Anaplastic Thyroid Cancer. *Photomed Laser Surg*. 2016 Jun;34(6):229–35. doi: 10.1089/pho.2015.3968.
45. Taradaj J, Shay B, Dymarek R, Sopel M, Walewicz K, Beeckman D, et al. Effect of laser therapy on expression of angio- and fibrogenic factors, and cytokine concentrations during the healing process of human pressure ulcers. *Int J Med Sci*. 2018 Jul 13;15(11):1105–1112. doi: 10.7150/ijms.25651.
46. Hazrati P, Azadi A, Fekrazad S, Wang HL, Fekrazad R. The effect of photobiomodulation therapy on fracture healing: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Lasers Med Sci*. 2025 Feb 28;40(1):121. doi: 10.1007/s10103-025-04376-0.
47. Sasso Stuardi MB, Sasso Stuardi A, Leite Pedrosa G, da Silva Mira PC, Gollino S, et al. The effect of low-level laser therapy after rapid maxillary expansion: Micro-CT analysis. *Lasers Med Sci*. 2025 May 27;40(1):245. doi: 10.1007/s10103-025-04497-6.

Received 23.03.2026

Revised 24.06.2026

Accepted 15.07.2026 ■

Information about authors

A.V. Kalashnikov, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: info@ito.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>
Y.K. Hrebennikov, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: bospor12@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9778-561X>
S.I. Savosko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: savosko_s@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>
S.V. Konovalenko, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9212-9255>
K.O. Hrebennikov, Kyiv Orthopedic Center for Endoprosthetics, Kyiv, Ukraine; e-mail: bospor12@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7447-3435>
V.G. Tikhonov, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: rad40044@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-0567-4477>
M.K. Ternovyi, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: prterno@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8769-0451>
V.V. Protsenko, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ip15@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8896-8371>

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.

Калашников А.В.¹, Гребенніков Ю.К.¹, Савосько С.І.², Коноваленко С.В.³,

Гребенніков К.О.⁴, Тихонов В.Г.³, Терновий М.К.³, Проценко В.В.¹

¹ ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

⁴ Київський ортопедичний центр ендопротезування, м. Київ, Україна

Гістологічні патерни репаративного остеогенезу: визначна роль кальцитоніну

Резюме. Актуальність. Дефекти кісток, спричинені хірургічними втручаннями, пораненнями, а також травмами, внаслідок яких відбуваються патологічні переломи, зокрема на тлі остеопорозу й пухлинних уражень, порушують як структуру, так і функцію скелета, серйозно впливаючи на якість життя, фізичне і психічне здоров'я пацієнтів. Таким чином, вивчення можливостей поліпшення репаративного остеогенезу є обґрунтованим завданням із теоретичної, експериментальної та клінічної точок зору. **Мета:** оцінити гістологічні ознаки й ефективність репаративного остеогенезу після застосування модулюючих факторів: лазерного опромінення, кальцитоніну та їх комбінації. **Матеріали та методи.** В експерименті *in vivo* досліджували репаративний остеогенез у 32 тварин (щурів Вістар), у яких великогомілкову кістку було пошкоджено стоматологічним буром з використанням кетамінового наркозу. Їх розділили на 4 групи по 8 щурів: група А — контрольна; у групі В місце пошкодження кістки опромінювали інфрачервоним лазером (виробник «Фотоніка Плюс», Україна, модель «Ліка-терапевт М», довжина хвилі 810 нм, щільність потужності 50 мВт/см²) протягом 3 хвилин одразу після травми; у групі С тварини отримували кальцитонін (60 мг/0,1 мл)

підшкірно через 2 дні після травми; у групі D щурам вводили кальцитонін та опромінювали місце пошкодження лазером.

Результати. Поєднання фотобіомодуляції і кальцитоніну обумовило найбільш завершене формування регенератів, що можна охарактеризувати як повноцінну репаративну активність кісткової тканини після травматичного ушкодження. Великі ділянки регенерації демонстрували збільшену щільність кісткових трабекул, при цьому були наявні ділянки фіброзної тканини з ознаками запальної інфільтрації, що вказує на активний репаративний остеогенез. Про найбільший стимулюючий вплив у групі D, у якій був застосований комбінований вплив лазера й кальцитоніну, свідчать отримані показники щільності кісткової тканини. **Висновки.** Інфрачервоне лазерне опромінення й кальцитонін ефективно стимулювали репаративний остеогенез порівняно з контролем. Найбільший стимулюючий вплив спостерігали в групі D, у якій був застосований комбінований вплив лазера й кальцитоніну.

Ключові слова: травми кісток; остеопороз; остеолітичні метастази в кістки; патологічні переломи; остеобласти; репаративний остеогенез; фотобіомодуляція; метаболізм кальцію; кальцитонін

Михайлов І.Ф.¹, Михайлов А.І.¹, Селюкова Н.Ю.^{2,3}, Негодуйко В.В.^{4,5}, Місюра К.В.²

¹ Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

³ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

⁴ Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Командування медичних сил Збройних Сил України, м. Харків, Україна

⁵ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Про застосування портативної рентгенівської апаратури в діагностиці та клінічному моніторингу цукрового діабету

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу є однією з провідних глобальних медико-соціальних проблем, поширеність якої постійно зростає. Порушення мікроелементного гомеостазу відіграє важливу роль у патогенезі захворювання, впливаючи на розвиток інсулінорезистентності, оксидативного стресу та судинних ускладнень. У зв'язку з цим особливого значення набуває пошук доступних і точних методів кількісного визначення мікроелементів у біологічних тканинах. **Мета дослідження:** провести комплексний аналіз ролі есенціальних мікроелементів у патогенезі цукрового діабету та обґрунтувати доцільність застосування портативної рентгенівської апаратури для їх кількісного моніторингу *in situ*. **Матеріали та методи.** Проведено огляд наукових джерел, опублікованих у 2000–2025 роках, із використанням баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Аналізувалися дані щодо ролі кальцію, магнію, заліза, хрому, цинку, бору, кобальту, йоду та селену у розвитку цукрового діабету. Для кількісного визначення мікроелементів у плазмі крові запропоновано застосування портативного енергодисперсійного рентгенофлуоресцентного спектрометра SPRUT із SDD-детектором Amptek. Підготовка зразків включала сушіння плазми крові, озолення та пресування сухого залишку. Калібрування проводили методом *standard addition* з використанням стандартних зразків PM-23, PM-24, PM-26 та PM-30. **Результати.** Встановлено, що дефіцит магнію, цинку, хрому, кальцію та селену асоціюється зі зниженням чутливості до інсуліну, порушенням секреції інсуліну, оксидативним стресом і прогресуванням судинних ускладнень. Надлишок заліза, навпаки, сприяє посиленню прооксидантних процесів і розвитку інсулінорезистентності. Показано, що мікроелементний профіль може використовуватися як ранній біомаркер метаболічних порушень ще до клінічної маніфестації діабету. Запропонована рентгенофлуоресцентна методика забезпечує межу виявлення мікроелементів на рівні 10–50 нг, що відповідає сучасним високочутливим методам аналізу. Використання портативної апаратури дозволяє проводити дослідження безпосередньо в умовах клініки без складної підготовки зразків та дорогого стаціонарного обладнання. **Висновки.** Порушення мікроелементного статусу є важливим патогенетичним фактором розвитку та прогресування цукрового діабету. Портативна рентгенофлуоресцентна апаратура є перспективним інструментом для експресного визначення мікроелементів у біологічних тканинах, що відкриває можливості для ранньої діагностики, прогнозування ускладнень та персоналізованого моніторингу пацієнтів із цукровим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет; рентгенофлуоресцентний аналіз; мікроелементний гомеостаз; портативна діагностика; метаболічний моніторинг; інсулінорезистентність

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) зараз класифікується як одна з найбільш критичних глобальних загроз для системи охорони здоров'я. На сьогодні чисельність пацієнтів із цим діагнозом у світовому масштабі перевищує 500 мільйонів осіб, при цьому епідеміологічні прогнози вказують на подальше зростання захворюваності, яка до 2050 року може сягнути понад 800 мільйонів випадків [1]. Актуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) в Україні зростає в умовах війни, оскільки у поранених військовослужбовців на тлі тяжких травм, хронічного стресу, тривалого лікування та зниження фізичної активності дедалі частіше діагностують ЦД, переважно 2-го типу. Це підсилює потребу у своєчасній діагностиці, профілактиці та комплексній реабілітації таких пацієнтів [2]. Динаміка поширення цієї патології підкреслює необхідність впровадження інноваційних методів діагностики, зокрема моніторингу мікроелементного статусу тканин для глибшого розуміння метаболічних порушень.

Мінерали та мікроелементи є критичними компонентами, що забезпечують гомеостаз і фізіологічну цілісність організму. Їхня роль полягає в участі у біохімічних циклах, де вони виступають структурними стабілізаторами білків і ферментів, а також виконують функцію незамінних кофакторів. Окремі елементи здатні модулювати біологічні процеси шляхом взаємодії з рецепторними комплексами клітинних мембран, регулюючи їх конфігурацію та проникність [3]. Мікронутрієнти забезпечують стабільність клітинних структур, проте їхній дефіцит ініціює альтернативні метаболічні шляхи, що призводить до розвитку патологічних станів. Доведено, що порушення обміну цих нутрієнтів має безпосередній патогенетичний зв'язок із виникненням та прогресуванням ЦД [4, 5].

Перебіг ЦД супроводжується трансформацією активності антиоксидантних ферментів, функціонування яких детерміновано вмістом мікроелементів. Численні когортні дослідження підтверджують суттєві порушення мікроелементного гомеостазу при цій патології [6]. Зокрема, первинний дисбаланс специфічних елементів виступає вагомим фактором дестабілізації інсулінового метаболізму [7]. Варто зауважити, що більшість сучасних наукових праць фокусуються на аналізі поодиноких нутрієнтів або їх обмежених комбінацій, що підкреслює потребу в комплексному вивченні елементного профілю.

Мікронутрієнти класифікуються як есенціальні сполуки, що в мікродозах забезпечують біологічний гомеостаз та каталітичну активність ферментних систем [8]. Основні категорії мікронутрієнтів охоплюють макроелементи (зокрема, кальцій, магній, фосфор, хлориди, натрій, калій та залізо), вітаміни, мікроелементи та органічні кислоти. Доведено, що специфічні мікроелементи, як-от хром, цинк, мідь, молібден, бор, кобальт та сірка, виступають проінсуліновими факторами, модулюючи чутливість інсулінових рецепторів [9].

Дисбаланс цих компонентів інтегрований у патогенетичні механізми розвитку та прогресування ЦД2, оскільки метаболічні зміни при цьому захворюванні трансформують функціональну роль нутрієнтів [10].

Наш огляд показує дані рандомізованих контрольованих, когортних та обсерваційних досліджень, проведених серед популяцій Азії, Африки та Північної Америки. Узагальнені результати підтверджують гіпотезу, що дефіцит мікроелементів є предиктором оксидативного стресу, який, у свою чергу, виступає ключовим фактором формування інсулінорезистентності та маніфестації діабету.

Метою дослідження є проведення комплексного аналізу впливу есенціальних мікроелементів на патогенез ЦД та розробка прецизійної методики їх моніторингу. Робота поєднує фундаментальний огляд біологічної ролі мікроелементів із впровадженням рентгенофлуоресцентного аналізу для кількісного визначення їх вмісту в тканинах *in situ*. Для створення експресної системи контролю перебігу хвороби та оцінки ризику ускладнень безпосередньо в клінічних умовах до дослідження залучається лише портативна рентгенівська апаратура.

Матеріали та методи

Пошук літератури здійснювався у міжнародних та вітчизняних наукометричних базах даних, зокрема PubMed, Google Scholar, Scopus та Web of Science, за період 2000–2025 років. Матеріалом для огляду слугували дані фундаментальних та клінічних досліджень, що висвітлюють біологічну роль есенціальних мікроелементів (кальцію, магнію, заліза, хрому, цинку, бору, кобальту, йоду та селену) як кофакторів ферментних систем, відповідальних за метаболізм глюкози. У процесі роботи застосовувався метод теоретичного узагальнення для систематизації відомостей про вплив мікроелементного дисбалансу на розвиток інсулінорезистентності та оксидативного стресу. Огляд охоплює результати досліджень, проведених серед різних популяційних груп, що дозволило комплексно обґрунтувати необхідність впровадження методів кількісного моніторингу мікроелементного статусу в клінічну практику.

Результати дослідження

Кальцій. Метаболізм кальцію є фундаментальним фактором, що визначає секрецію інсуліну та рівень чутливості тканин до нього [11]. При ЦД спостерігається дестабілізація кальцієвого гомеостазу, що призводить до функціональних порушень у роботі еритроцитів, кардіоміоцитів, тромбоцитів та скелетної мускулатури. Такі зміни викликають особливе занепокоєння, оскільки дисфункція регуляторних механізмів кальцію не лише перешкоджає адекватній секреції інсуліну, а й виступає самостійним предиктором розвитку різноманітних ангіопатій та інших судинних ускладнень [12].

Дослідження Піттаса та співавт. (2007) підтвердило патогенетичний зв'язок між дисбалансом кальцію і вітаміну D та ризиком маніфестації ЦД2. Результати вказують на стабільну кореляцію між дефіцитом вітаміну D, недостатнім надходженням кальцію та поширеністю метаболічного синдрому. Аналіз концентрації 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові виявив обернену залежність: найнижчі показники захворюваності на ЦД2 спостерігалися при максимальному комбінованому

споживанні цих нутрієнтів. Встановлено, що хронічна гіперглікемія поглиблює дефіцит вітаміну D і кальцію, тоді як їхня суплементация позитивно модулює метаболізм глюкози [13].

Результати досліджень рівнів кальцію в сироватці крові при ЦД2 демонструють певні суперечності, проте вказують на чіткий зв'язок із глікемічним контролем [14, 15]. Зокрема, перехресний аналіз виявив негативну кореляцію між рівнем сироваткового кальцію та показником глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [16]. Отже, пацієнти з неконтрольованою гіперглікемією мають підвищений ризик розвитку гіпокальціємії, що свідчить про виснаження мінеральних ресурсів при прогресуванні захворювання.

Наукові дані свідчать про складний та подекуди суперечливий зв'язок між рівнем кальцію та метаболізмом глюкози. Низка досліджень вказує на те, що підвищена концентрація сироваткового кальцію може бути маркером ризику розвитку ЦД2 та метаболічного синдрому [17]. Зокрема, дослідження серед корейської популяції підтвердило цей зв'язок незалежно від віку, способу життя та рівня вітаміну D. Патогенетично це пояснюється тим, що порушення регуляції кальцію призводить до зниження функції бета-клітин підшлункової залози [18], а надлишок цитозольного кальцію безпосередньо корелює з формуванням інсулінорезистентності [19]. Водночас метааналізи підкреслюють превентивну роль адекватного споживання кальцію з їжею, що сприяє зниженню ризику виникнення ЦД2 [20]. Таким чином, критичне значення має не лише загальний вміст елемента, а й підтримання його точного внутрішньоклітинного гомеостазу.

Залізо. Зв'язок між метаболізмом заліза та гомеостазом глюкози є двоспрямованим: порушення обміну заліза виступає значущим предиктором розвитку інсулінорезистентності та ЦД [21]. Залізо, будучи потужним прооксидантом, ініціює оксидативний стрес, що пошкоджує тканини та знижує чутливість до інсуліну [22]. Численні дослідження підтверджують, що підвищена концентрація феритину та високе насичення трансферину в сироватці крові корелюють із порушенням толерантності до глюкози як у здорових жінок, так і під час вагітності, за якої надлишкові запаси заліза асоціюються з ризиком гестаційного діабету [23].

Водночас у пацієнтів із ЦД2 спостерігається специфічний парадокс: на тлі можливого системного перевантаження залізом значно зростає ризик розвитку анемії, частота якої у 2–3 рази вища, ніж в осіб без діабету [24]. Цей ризик детермінований статтю (вищий у жінок) та рівнем глікемічного контролю [25]. Клінічно доведено, що зниження рівня заліза в організмі, наприклад через флеботомію, сприяє підвищенню чутливості до інсуліну. Таким чином, моніторинг феритину, трансферину та рецепторів до нього є критично важливим для оцінки прогресування ЦД2 та прогнозування судинних ускладнень [26].

Бор є значущим, проте часто недооціненим мікроелементом, що бере участь у ключових метаболічних процесах [27]. До його фундаментальних біологічних функцій належать регенерація кісткової тканини, сти-

муляція репаративних процесів, регуляція синтезу стероїдних гормонів та обміну вітаміну D, а також оптимізація засвоєння кальцію та магнію [28]. Наукові дані вказують на здатність бору модулювати рівень інсуліну в плазмі крові. Зокрема, експериментальні дослідження продемонстрували, що дефіцит цього елемента корелює зі зростанням концентрації інсуліну незалежно від рівня глюкози, магнію чи вітаміну D [29]. Механізм впливу борної кислоти на секрецію інсуліну та нейрональні функції пов'язаний з інгібуванням вивільнення іонів Ca^{2+} через взаємодію з NAD^{+} та циклічною АДФ-рибозою [30]. У контексті ліпідного обміну бор виступає регулятором ферментативних систем, впливаючи на рівень тригліцеридів. Проте клінічні спостереження за вагітними жінками не виявили прямої кореляції між статусом бору та ліпідним профілем при гестаційному діабеті [31]. Додатково встановлено, що сполуки бору пригнічують адипогенез шляхом модуляції експресії генів і білків [32]. Також підтверджено антиоксидантний ефект бору, який сприяє зниженню оксидативного стресу та захисту бета-клітин підшлункової залози при ЦД у тварин [33].

Кобальт. Нормативні значення кобальту в сироватці крові зазвичай не перевищують 0,5 мкг/л. Експериментальні дані на моделях щурів свідчать про виражений гіпоглікемічний ефект хлориду кобальту, що реалізується через пригнічення глікоконєнезу та зниження оксидативного стресу [34]. Суплементация кобальтом також демонструє потенціал у корекції діабетичної нефропатії та поліпшенні кардіальних функцій шляхом інгібування перекисного окиснення ліпідів [35]. Клінічні дослідження на людях мають суперечливий характер. Тоді як деякі дані вказують на підвищення концентрації кобальту в сироватці крові пацієнтів із ЦД2, інші звіти фіксують зниження рівнів Cr, Co та V порівняно зі здоровими особами. Також встановлено, що сполуки кобальту можуть специфічно пригнічувати секрецію інсуліну, індуковану глюкозою, не впливаючи при цьому на загальний метаболізм цукрів або внутрішньоклітинний обмін кальцію [36]. Така варіативність результатів підкреслює необхідність подальшої стандартизації досліджень мікроелементного статусу при діабеті.

Хром. З моменту відкриття хрому як есенціального мікроелемента було встановлено його фундаментальну роль у поліпшенні толерантності до глюкози та зниженні інсулінорезистентності. Хром діє як фізіологічний підсилювач активності інсуліну, збільшуючи кількість активних рецепторів, їхню здатність до зв'язування з гормоном та інтенсивність фосфорилування, що дозволило класифікувати його як фактор толерантності до глюкози [37].

Клінічні дані свідчать, що дозозалежна суплементация хрому суттєво поліпшує рівні глікемії, інсуліну та HbA1c у пацієнтів із ЦД2, при цьому не виявляючи значного впливу на осіб із нормальним обміном речовин [38]. Недостатнє надходження цього елемента з їжею, що часто спостерігається при раціоні з умістом хрому менше ніж 50 мкг, провокує розвиток симптомів, характерних для діабету та серцево-судинних патологій [39]. Дослідження підтверджують, що у хворих на діабет

концентрація хрому в крові та волосі значно нижча порівняно зі здоровими людьми, причому цей дефіцит поглиблюється з віком (після 40 років) та внаслідок метаболічної відповіді на оксидативний стрес. Встановлено статистично значущу обернену кореляцію між рівнем сироваткового хрому та показником HbA1c, при цьому найбільш виражений дефіцит спостерігається при неконтрольованій гіперглікемії [40]. Крім того, пероральне застосування сполук хрому, зокрема піколіна-ту, сприяє нівелюванню наслідків оксидативного стресу та захисту функцій підшлункової залози [41].

Йод. Дефіцит йоду ініціює зниження синтезу тиреоїдних гормонів та компенсаторне зростання рівня тиреоїдного гормону, що стимулює розростання тканин щитоподібної залози [42]. Оскільки функція залози є фундаментальною для енергетичного обміну, її дисфункція критично впливає на глікемічний контроль, створюючи передумови для високої коморбідності діабету та тиреоїдних патологій [43, 44]. Дослідження демонструють, що пацієнти з ЦД2 мають суттєво нижчу концентрацію йоду в сечі порівняно зі здоровими особами [45]. Водночас інсулінорезистентність корелює зі збільшенням об'єму щитоподібної залози та формуванням вузликів, що особливо виражено у групах із переддіабетом та діабетом у регіонах із йододефіцитом [46]. Окрему загрозу становить і надлишок йоду, який може знижувати життєздатність бета-клітин острівців Лангерганса та пригнічувати секрецію інсуліну через стрес ендоплазматичного ретикулу [47]. Епідеміологічні дані підтверджують гендерну специфіку: поєднання діабету та гіпотиреозу найчастіше зустрічається у жінок, особливо старшої вікової групи [48]. При цьому адекватна корекція тиреоїдного статусу, зокрема при гіпертиреозі, сприяє поліпшенню клінічного перебігу ЦД.

Магній є незамінним кофактором вуглеводного метаболізму, що забезпечує транспорт глюкози в клітину та підтримує каскадну дію інсуліну через активацію тирозинкінази [49]. Гіпомagneмія, яка зустрічається у 13,5–47,7 % пацієнтів із ЦД2, посилює інсулінорезистентність та пригнічує антиоксидантний захист, що прискорює розвиток діабетичних ускладнень, зокрема серцево-судинних патологій [50]. Експериментально доведено, що дефіцит магнію корелює зі ступенем інсулінорезистентності: у пацієнтів із вираженим порушенням обміну речовин здатність еритроцитів накопичувати магній суттєво знижена [51].

Клінічні дослідження підтверджують, що рівні магнію в плазмі та сечі прямо корелюють із показниками глюкози натще та HbA1c [52]. У пацієнтів із неконтрольованим діабетом спостерігається зниження концентрації Zn, Mg та Se на тлі підвищення рівня малонового діальдегіду, що свідчить про інтенсифікацію оксидативного стресу та перекидного окиснення ліпідів [53]. Водночас адекватне споживання магнію або його суплементация поліпшують функцію мітохондрій, знижують рівень глікемії та полегшують перебіг метаболічного синдрому [54]. Таким чином, підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу магнію є критичною умовою для запобігання блокуванню дії інсуліну та розвитку хронічних ускладнень.

Цинк є фундаментальним регулятором понад 100 ферментів, що відповідають за експресію генів, імунну відповідь та нейтралізацію активних форм кисню [55]. Він відіграє критичну роль у життєвому циклі інсуліну: від його синтезу та зберігання в бета-клітинах до секреції та подальшої біологічної дії [56]. Порушення гомеостазу цинку, зокрема через генетичні поліморфізми або посилену втрату мікроелемента із сечею при гіперглікемії, тісно пов'язане з розвитком інсулінорезистентності та деструкцією острівцевих клітин [57].

Клінічні дослідження стабільно фіксують зниження рівня цинку в сироватці крові у пацієнтів із ЦД1 та ЦД2, причому цей дефіцит негативно корелює з показником HbA1c [58]. Особливо виражена гіпоцинкумія спостерігається у хворих із мікроангіопатичними ускладненнями, як-от нефропатія та ретинопатія, що пояснюється зниженням ниркової реабсорбції цинку на фоні високої концентрації глюкози [59]. Хоча деякі дані вказують на відсутність прямого зв'язку між рівнем цинку та ліпідним профілем, більшість авторів підтверджують, що антиоксидантні властивості цинку та його здатність знижувати рівень прозапальних цитокінів роблять суплементацию цинку перспективним методом патогенетичної терапії для пом'якшення оксидативного стресу та поліпшення метаболічного контролю [60].

Селен є критичним компонентом для синтезу селенопротеїнів, зокрема ферменту глутатіонпероксидази (GPx), що забезпечує антиоксидантний і цитопротекторний захист організму. В умовах ЦД, який супроводжується інтенсивним утворенням активних форм кисню, дефіцит селену призводить до пригнічення активності GPx, посилюючи оксидативний стрес [61]. Проте наукові дані щодо зв'язку селену з діабетом є суперечливими: низка перехресних досліджень у США та Китаї вказує на позитивну кореляцію між високим рівнем селену в сироватці крові та поширеністю діабету [62].

Водночас довгострокові спостереження (тривалістю понад 20 років) продемонстрували, що високий вміст селену в нігтях корелює зі зниженням ризику розвитку ЦД2 на 24 % [63], а експерименти на мишах підтвердили гіпоглікемічний ефект сполук селену [64]. Така варіативність результатів може бути зумовлена географічними особливостями та рівнем селену в ґрунтах конкретних регіонів. Оскільки рекомендована добова норма (55 мкг) зазвичай досягається збалансованою дієтою, додаткова суплементация селеном вважається доцільною лише в районах із підтвердженим природним дефіцитом цього мікроелемента.

На сьогодні дослідження мікроелементів у медицині переходить від простого констатування дефіциту до предиктивної діагностики та персоналізованого лікування складних метаболічних захворювань, як-от ЦД. Серед доступних аналітичних методів рентгеновські методи є особливо потужними, оскільки вони можуть кількісно визначити мікроелементи *in situ* [65]. Хімічна екстракція не потрібна, як це буває у випадку з багатьма іншими аналітичними методами. Нещодавній розвиток та доступність рентгеновських методів, зокрема тих, що використовують синхротронні джерела світла,

значно розширили наше розуміння ролі мікроелементів у навколишньому середовищі та в живих організмах [66–69].

Мікроелементи в матрицях навколишнього середовища можна вивчати за допомогою широкого спектра аналітичних методів. Зазвичай їх вибирають на основі агрегатного стану зразка (твердий, рідкий, газоподібний), елемента(-ів), що виявляють, та їх концентрації, ступеня гетерогенності зразків, мети дослідження та доступного обладнання. Наприклад, коли рентгенівські промені потрапляють на зразок, пружне розсіювання у формі дифракції монокристалів, порошкової дифракції або когерентної дифракції виявляє інформацію про атомну структуру та може бути виміряне рентгенівськими детекторами [70]. Непружне розсіювання можна спостерігати за допомогою енергетичних або довжино-дисперсійних детекторів для визначення елементного та хімічного складу [71]. Рентгенівську абсорбційну спектроскопію можна використовувати для визначення структури найближчих атомів та локальної хімії. Крім того, проникна здатність рентгенівських променів дозволяє проводити дослідження у трьох вимірах (3D) без фізичного розрізання зразків або подібних руйнівних операцій [72].

Чотири основні відмінні риси характеризують аналітичні методи на основі рентгенівських променів: 1) не-або мінімально деструктивний природний характер, 2) багатоеlementна здатність, 3) обмежена або відсутня вимога до підготовки зразків, 4) просторово-роздільна здатність (як у двох (2D), так і в трьох вимірах (3D)). Ці особливості дозволяють методам на основі рентгенівських променів відповідати складним потребам сучасних вчених у вивченні мікроелементів в умовах *in situ* [67].

Особливе місце займають портативні рентгенівські прилади. Їх вирізняють невеликі розміри і доступна ціна. Отже, такими приладами можна облаштувати лабораторію безпосередньо у лікарні. У цій роботі буде розглянуто новітню методику рентгенівського аналізу нанодомішок у легкій матриці для портативних рентгенівських спектрометрів. Рентгенооптична схема розроблена на кафедрі фізики металів та напівпровідників НТУ «ХПІ» у межах бюджетної теми «Рентгенівська діагностика змін хімічної активності атомів у м'яких тканинах людини на ранніх етапах розвитку патогенезу» 2024–2026 рр., номер держреєстрації 0124U000529. Ця розробка дозволяє експериментально виміряти і врахувати поглинання аналітичного сигналу матеріалом зразка (матрицею) і оцінити невизначеність вимірювань. Особливу увагу буде звернено на методику підготовки зразків.

Для підготовки зразків рідину (плазма крові) з пробірки об'ємом 5 см³ наносять на фільтрувальний папір А-серії та просушують при температурі 80–90 °С. Низька температура випарювання унеможливіє втрати легколетких компонентів і забезпечує незмінність складу домішок у біологічних рідинах (рис. 1).

Просушений папір піддають озоленню. Отриману золу розміщують у конверті з органічної плівки Proline, що має товщину 2 мкм. Конверт із золою пресують в



Рисунок 1. Сушка зразків

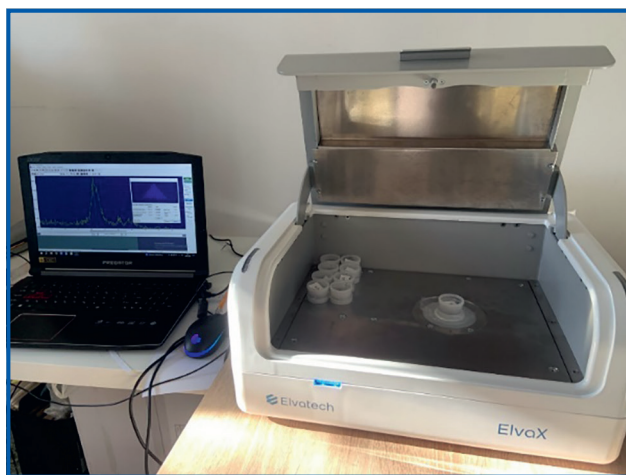


Рисунок 2. Пластикові кювети із озоленими зразками

Таблиця 1. Маса мікроелементів у сухому залишку стандартних проб РМ після випаровування води з розчину об'ємом $V = 1 \text{ см}^3$. Фонова домішка HNO_3 63 мг/см³

Стандарт	Сертифіковані мікроелементи, мг/см ³
PM-23	Cd — 1, Mn — 1, Pb — 2, Zn — 1
PM-24	Fe — 1, Co — 1, Cu — 1, Ni — 1
PM-26	V — 2, Mo — 1, Ti — 2, Cr — 1
PM-30	K — 1, Ca — 1, Al — 1, Mg — 1, Na — 1

пресформі при навантаженні 3 т до стану дисків діаметром 20 мм. Диск поміщують у пластикові кювети з дном із плівки Proline та проводять дослідження (рис. 2).

Стандарти для калібрування спектрометра виготовлено методом standard addition [73]. На основі одного і того ж розчину плазми крові виготовляють серію стандартів. Розчин плазми після перемішування розділяють на порції об'ємом 5 см³. У кожен порцію додають по 1 см³ водного розчину з відомим вмістом кожної домішки (табл. 1). Розчини, що додаються, виготовляють на основі стандартних зразків водних розчинів РМ-23 (МСО 0243:2001), РМ-24 (МСО 0244:2001), РМ-26 (МСО 0246:2001), РМ-30 (МСО 0250:2001). Рідкі стандарти піддають тій же самій процедурі пробопідготовки, що й зразки, які досліджуються (рис. 3).

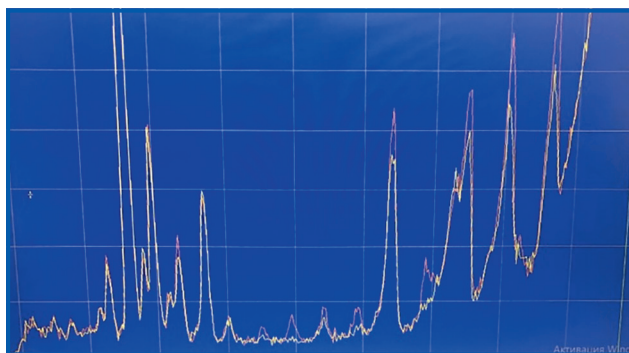


Рисунок 3. Калібрування спектрометра методом standard addition: до зразка плазми крові (жовта лінія) додано мікродомішку стандарту 1 ppm (червона лінія)

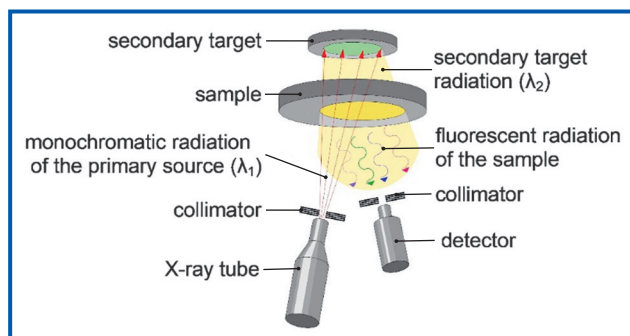


Рисунок 4. Схема вимірювання поглинання ліній додаткового вторинного випромінювача матеріалом дослідного зразка

Рентгенівські вимірювання проводили на портативному EDXRF спектрометрі SPRUT (рис. 2) з SDD-детектором X-100 фірми Amptek із застосуванням комплексного вторинного перевипромінювача Ag-Ge, оптимізованого за критерієм межі виявлення. Час накопичення спектра 600 с. Межа виявлення домішок у матеріалі сухих таблеток випромінювачів ≤ 1 мкг, що відповідає вмісту мікроелемента у плазмі крові на рівні 0,2 ppm.

Залежно від атомного номера мікроелемента для вимірювання поглинання в зразках і стандартах використовували набір додаткових випромінювачів (рис. 4): Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Ge, Pb, Au, Bi, Zr, Nb, Mo, що дають монохроматичне випромінювання в діапазоні довжин хвиль від 0,633 Å (Mo-K α) до 3,358 Å (Ca-K α). Поглинання визначали за тією ж рентгенівською оптичною схемою, що й флуоресценцію, без перегрупування зразків.

Теоретичні засади методики вимірювання мікроелементів у легкій матриці викладено в роботі [74]. Рентгенооптична схема наведена на рис. 4.

Монохроматичне випромінювання первинного джерела з довжиною хвилі λ_1 падає під кутом φ і збуджує флуоресцентне випромінювання зразка. Пройшовши крізь зразок, це випромінювання збуджує випромінювання додаткового вторинного випромінювача, який розташований за зразком. Матеріал вторинного випромінювача вибирають так, щоб його флуоресцентне випромінювання λ_2 і флуоресцентне випромінювання вимірюваної домішки були близькими за довжиною

хвилі. Детектор одночасно реєструє два спектри: спектр флуоресценції зразка і спектр вторинного випромінювача, який був частково поглинений зразком. За відсутності зразка ми отримуємо лише спектр вторинного випромінювача без ослаблення.

Досягнута чутливість визначення мікроелементів на рівні 10–50 нг, що відповідає найсучаснішим методам дослідження.

Кількісний дисбаланс есенціальних мікроелементів у крові є критичним детермінантом патогенезу ЦД, оскільки вони функціонують як незамінні кофактори в регуляції метаболічного гомеостазу. Дефіцит таких елементів, як магній, цинк і хром, безпосередньо корелює з деградацією інсулінового каскаду: їхня недостатня концентрація блокує активність тирозинкінази та пошкоджує структуру інсулінових рецепторів, що призводить до формування стійкої інсулінорезистентності та виснаження бета-клітин підшлункової залози. Водночас надлишок певних мікроелементів, зокрема заліза (феритину), діє як потужний прооксидантний фактор, ініціюючи перекисне окиснення ліпідів та оксидативне пошкодження тканин, що додатково поглиблює метаболічну декомпенсацію.

Парадокс мікроелементного статусу при ЦД полягає у виникненні порочного кола, де хронічна гіперглікемія стимулює надмірну екскрецію захисних мінералів із сечею, що ще більше послаблює антиоксидантний захист організму (зокрема, через пригнічення селенозалежних ферментів). Таким чином, як патологічно низькі рівні регуляторних металів, так і надмірна акумуляція прооксидантних елементів у плазмі крові виступають агресивними предикторами розвитку захворювання, визначаючи швидкість появи судинних ускладнень та стабільність глікемічного контролю. Оптимальна кількісна присутність мікроелементів є базовою умовою для підтримки біологічної ефективності інсуліну та запобігання необоротній структурній деградації тканин-мішеней.

Кількісний аналіз мікроелементів у крові є критично необхідним для сучасної медицини, оскільки дозволяє перейти від лікування наслідків діабету до предиктивної корекції його першопричин. Актуальність такого підходу полягає у здатності мікроелементного профілю виступати випереджаючим біомаркером: динамічне вимірювання рівнів хрому, цинку та магнію дає змогу прогнозувати розвиток інсулінорезистентності ще на доклінічному етапі, коли стандартні показники глюкози залишаються в нормі. Впровадження точного моніторингу в клінічну практику дозволяє реалізувати стратегію персоналізованої терапії.

Висновки

Порушення мікроелементного гомеостазу є важливим патогенетичним фактором ЦД, що впливає на інсулінорезистентність, оксидативний стрес та розвиток ускладнень. Мікроелементний профіль може використовуватися як інформативний біомаркер для ранньої діагностики та контролю перебігу захворювання.

Серед доступних аналітичних методів рентгенівські методи є особливо потужними, оскільки вони можуть кількісно визначити мікроелементи *in situ*. Сьогодні

найшвидше розвиваються рентгеноспектральні прилади із застосуванням синхротронних джерел завдяки їх високій світлосилі й енергетичній роздільній здатності. Але таке обладнання не може охопити широке коло завдань через високу вартість досліджень. Залучення портативної рентгенівської апаратури дозволяє проводити комплексне обстеження пацієнта (моніторинг вмісту мікроелементів у крові, сечі, волоссі, нігтях тощо) безпосередньо у лікарні. Запропонована саме для портативних рентгенівських приладів методика забезпечує швидке, чутливе та метрологічно обґрунтоване визначення мікроелементів у біологічних тканинах з урахуванням матричних ефектів. Для кількісної оцінки застосовувалися стандартні зразки сухої речовини на основі державних стандартних зразків водних розчинів РМ-23, РМ-24, РМ-26, РМ-30. Експериментально підтверджено межу виявлення мікроелементів на рівні 10–50 нг залежно від атомного номера, що відповідає найсучаснішим методам дослідження. Це відкриває перспективи впровадження доступного експресного моніторингу та персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із ЦД.

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

Інформація про фінансування. Роботу виконано в рамках бюджетної теми НТУ «ХПІ» «Рентгенівська діагностика змін хімічної активності атомів у м'яких тканинах людини на ранніх етапах розвитку патогенезу» 2024–2026 рр. (номер держреєстрації 0124U000529).

Внесок авторів. Михайлов А.І., Селюкова Н.Ю. — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, критичний огляд статті; Михайлов І.Ф. — концепція і дизайн дослідження; Негодуйко В.В. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; Місюра К.В. — критичний огляд статті.

Список літератури

1. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. *IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050*. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;41(1):7-9. doi: 10.1093/ndt/gfaf177.
2. Lurin I, Misiura K, Seliukova N, Tyzhnenko T, Khoroshun Y, Makarov V, Negoduiko V. *Connection between military injuries and the development of diabetes mellitus (literature review)*. *Probl Endokrynnoi Patol*. 2025;82(4):44-53. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2025.4.06.
3. Young VR. *Trace element biology: the knowledge base and its application for the nutrition of individuals and populations*. *J Nutr*. 2003 May;133(5 Suppl 1):1581S-1587S. doi: 10.1093/jn/133.5.1581S.
4. Ugurlu V, Binay C, Simsek E, Bal C. *Cellular trace element changes in type 1 diabetes patients*. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Jun 5;8(2):180-6. doi: 10.4274/jcrpe.2449.
5. Nordberg M, Nordberg GF. *Trace element research-historical and future aspects*. *J Trace Elem Med Biol*. 2016 Dec;38:46-52. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.04.006.
6. Badran M, Morsy R, Soliman H, Elnimr T. *Assessment of trace elements levels in patients with Type 2 diabetes using multivariate statistical analysis*. *J Trace Elem Med Biol*. 2016 Jan;33:114-9. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.10.006.
7. Tinkov AA, Sinitskii AI, Popova EV, Nemereshina ON, Gatiatulina ER, Skalnaya MG, et al. *Alteration of local adipose tissue trace element homeostasis as a possible mechanism of obesity-related insulin resistance*. *Med Hypotheses*. 2015 Sep;85(3):343-7. doi: 10.1016/j.mehy.2015.06.005.
8. Kashiv Y, Austin JR 2nd, Lai B, Rose V, Vogt S, El-Muayed M. *Imaging trace element distributions in single organelles and subcellular features*. *Sci Rep*. 2016 Feb 19;6:21437. doi: 10.1038/srep21437.
9. Klöppel E, Sinzato YK, Rodrigues T, Gallego FQ, Karki B, Volpato GT, et al. *Benefits of Vitamin D Supplementation on Pregnancy of Rats with Pregestational Diabetes and Their Offspring*. *Reprod Sci*. 2023 Apr;30(4):1241-1256. doi: 10.1007/s43032-022-01056-0.
10. Mwitii Kibiti C, Jide Afolayan A. *The biochemical role of macro and micro-minerals in the management of diabetes mellitus and its associated complications: a review*. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85(1-2):88-103. doi: 10.1024/0300-9831/a000226.
11. Ozcan L, Tabas I. *Calcium signalling and ER stress in insulin resistance and atherosclerosis*. *J Intern Med*. 2016 Nov;280(5):457-464. doi: 10.1111/joim.12562.
12. Tyczynska M, Hunek G, Kawecka W, Brachet A, Gedeck M, Kulczycka K, et al. *Association between serum concentrations of (certain) metals and type 2 diabetes mellitus*. *J Clin Med*. 2024 Nov 26;13(23):7443. doi: 10.3390/jcm13237443.
13. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. *Vitamin D and type 2 diabetes*. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct;173:280-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
14. Abbas WA, Al-Zubaidi MA, Al-Khazraji SK. *Estimation of serum calcium and parathyroid hormone (PTH) levels in diabetic patients in correlation with age and duration of disease*. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:S365.
15. Kanchana N, Saikumar P. *Serum calcium levels in type 2 diabetes mellitus*. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(8):1-3. doi: 10.9790/0853-13820103.
16. Hassan SAE. *Serum calcium levels in correlation with glycated hemoglobin in type 2 diabetic Sudanese patients*. *Adv Diabetes Metab*. 2016;4:59-64.
17. Li Z, Yao Z, Liu Q. *Association of serum calcium and metabolically healthy obese in US adults: a cross-sectional study*. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2403721. doi: 10.1080/07853890.2024.2403721.
18. Yamaguchi T, Kanazawa I, Takaoka S, Sugimoto T. *Serum calcium is positively correlated with fasting plasma glucose and insulin resistance, independent of parathyroid hormone, in male patients with type 2 diabetes mellitus*. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1334-9. doi: 10.1016/j.metabol.2011.02.003.
19. Sun X, Yi Y, Xie W, Liang B, Winter MC, He N, et al. *CFTR influences beta cell function and insulin secretion through non-cell autonomous exocrine-derived factors*. *Endocrinology*. 2017 Oct 1;158(10):3325-3338. doi: 10.1210/en.2017-00187.
20. Gijsbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. *Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies*. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1111-24. doi: 10.3945/ajcn.115.123216.
21. Fernández-Real JM, McClain D, Manco M. *Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2169-76. doi: 10.2337/dc14-3082.
22. Hilton C, Sabaratnam R, Drakesmith H, Karpe F. *Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship*. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Jul;47(7):554-563. doi: 10.1038/s41366-023-01299-0.

23. Miranda VIA, Pizzol TSD, Jesus PR, Silveira MPT, Bertoldi AD. Iron salts, high levels of hemoglobin and ferritin in pregnancy, and development of gestational diabetes: a systematic review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022 Nov;44(11):1059–1069. doi: 10.1055/s-0042-1755460.
24. Williams A, Bissinger R, Shamaa H, Patel S, Bourne L, Artunc F, et al. Pathophysiology of red blood cell dysfunction in diabetes and its complications. *Pathophysiology.* 2023 Aug 11;30(3):327–345. doi: 10.3390/pathophysiology30030026.
25. Sharif A, Younus S, Baig K, Ali NH. Prevalence and risk of anemia in type-2 diabetic patients. *Health.* 2014;6(12):1415–1419. doi: 10.4236/health.2014.612173.
26. Wu YH, Wang SY, Li MX, He H, Yin WJ, Guo YH, et al. Serum ferritin independently predicts the incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Jan 14;13:99–105. doi: 10.2147/DMSO.S228335.
27. Uluisik I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. *J Trace Elem Med Biol.* 2018 Jan;45:156–162. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.10.008.
28. Khaliq H, Jumung Z, Ke-Mei P. The physiological role of boron on health. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Nov;186(1):31–51. doi: 10.1007/s12011-018-1284-3.
29. Soriano-Ursúa MA, Cordova-Chávez RI, Farfan-García ED, Kabalka G. Boron-containing compounds as labels, drugs, and therapeutic agents for diabetes and its complications. *World J Diabetes.* 2024 Jun 15;15(6):1060–1069. doi: 10.4239/wjd.v15.i6.1060.
30. Ablikim M, Achasov MN, Albayrak O, Ambrose DJ, An FF, An Q, et al. (BESIII Collaboration). Observation of a charged $(DD^*)^\pm$ mass peak in $e^+e^- \rightarrow \pi DD^*$ at $\sqrt{s} = 4.26$ GeV. *Phys Rev Lett.* 2014 Jan 17;112(2):022001. doi: 10.1103/PhysRevLett.112.022001.
31. Rahnamaei FA, Pakzad R, Amirian A, Pakzad I, Abdi F. Effect of gestational diabetes mellitus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis. *Open Med (Wars).* 2021 Dec 31;17(1):70–86. doi: 10.1515/med-2021-0408.
32. Doğan A, Demirci S, Apdik H, Bayrak OF, Gulluoglu S, Tuyuz EC, et al. A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *Metabolism.* 2017 Apr;69:130–142. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.021.
33. Coban FK, Ince S, Kucukurt I, Demirel HH, Hazman O. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2015 Oct;38(4):391–9. doi: 10.3109/01480545.2014.974109.
34. Siddiqui K, Bawazeer N, Joy SS. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:461591. doi: 10.1155/2014/461591.
35. Cao J, Vecoli C, Neglia D, Tavazzi B, Lazzarino G, Noveli M, et al. Cobalt-protoporphyrin improves heart function by blunting oxidative stress and restoring NO synthase equilibrium in an animal model of experimental diabetes. *Front Physiol.* 2012 May 31;3:160. doi: 10.3389/fphys.2012.00160.
36. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients.* 2020 Jun 23;12(6):1864. doi: 10.3390/nu12061864.
37. Ngala RA, Awe MA, Nsiah P. The effects of plasma chromium on lipid profile, glucose metabolism and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. A case-control study. *PLoS One.* 2018 Jul 12;13(7):e0197977. doi: 10.1371/journal.pone.0197977.
38. Zhao F, Pan D, Wang N, Xia H, Zhang H, Wang S, et al. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Feb;200(2):516–525. doi: 10.1007/s12011-021-02693-3.
39. Cheng Y, Ma W, Li X, Miao W, Zheng L, Cheng B. Polyamines stimulate hyphal branching and infection in the early stage of *Glomus etunicatum* colonization. *World J Microbiol Biotechnol.* 2012 Apr;28(4):1615–21. doi: 10.1007/s11274-011-0967-0.
40. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res.* 2008 Apr;122(1):1–18. doi: 10.1007/s12011-007-8062-y.
41. Sundaram B, Aggarwal A, Sandhir R. Chromium picolinate attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2013 Apr;27(2):117–21. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.09.002.
42. Remer T. Why an increase of TSH in populations with initially mild-to-moderate iodine deficiency can be good news. *Front Nutr.* 2022 May 25;9:910160. doi: 10.3389/fnut.2022.910160.
43. Nederstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016 Apr;30(3):420–5. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2015.12.027.
44. Subekti I, Pramono LA, Dewiasty E, Harbuwono DS. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med Indones.* 2017 Oct;49(4):314–323.
45. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Alokail MS, Al-Johani NJ, Abd-Alrahman SH, et al. Urinary iodine is associated with insulin resistance in subjects with diabetes mellitus type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012 Nov;120(10):618–22. doi: 10.1055/s-0032-1323816.
46. Rogowicz-Frontczak A, Pilacinski S, Chwialkowska AT, Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Insulin resistance is associated with larger thyroid volume in adults with type 1 diabetes independently from presence of thyroid autoimmunity. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018 May-Jun;78(4):287–292. doi: 10.1080/00365513.2018.1455221.
47. Sun Z, Wang X, Chen J, Duan P, Wang J, Liu Y, et al. [Association between serum trace elements and type 2 diabetes mellitus]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2017 Jul;46(4):610–614. Chinese.
48. Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017 Jan;55(1):179–185. doi: 10.1007/s12020-016-1095-2.
49. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2015 Aug 25;6(10):1152–7. doi: 10.4239/wjd.v6.i10.1152.
50. Rosique-Esteban N, Guasch-Ferré M, Hernández-Alonso P, Salas-Salvado J. Dietary magnesium and cardiovascular disease: a review with emphasis in epidemiological studies. *Nutrients.* 2018 Feb 1;10(2):168. doi: 10.3390/nu10020168.
51. Bagheri A, Naghshi S, Sadeghi O, Larijani B, Esmailzadeh A. Total, dietary, and supplemental magnesium intakes and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Adv Nutr.* 2021 Jul 30;12(4):1196–1210. doi: 10.1093/advances/nmab001.
52. Sales CH, Pedrosa LF, Lima JG, Lemos TM, Colli C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr.* 2011 Jun;30(3):359–64. doi: 10.1016/j.clnu.2010.12.011.
53. Manal Kamal MS, Naglaa K, Khadega A. Evaluation of trace elements and malondialdehyde levels in type II diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2009;3(4):214–218. doi: 10.1016/j.dsx.2009.07.007.

54. Liu M, Jeong EM, Liu H, Xie A, So EY, Shi G, et al. Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function. *JCI Insight*. 2019 Jan 10;4(1):e123182. doi: 10.1172/jci.insight.123182.
55. Kloubert V, Rink L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells. *Food Funct*. 2015 Oct;6(10):3195-204. doi: 10.1039/c5fo00630a.
56. Li YV. Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. *Endocrine*. 2014 Feb;45(2):178-89. doi: 10.1007/s12020-013-0032-x.
57. Bandeira VDS, Pires LV, Hashimoto LL, Alencar LL, Almondes KGS, Lottenberg SA, et al. Association of reduced zinc status with poor glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*. 2017 Dec;44:132-136. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.07.004.
58. Xu J, Zhou Q, Liu G, Tan Y, Cai L. Analysis of serum and urinal copper and zinc in Chinese northeast population with the pre-diabetes or diabetes with and without complications. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:635214. doi: 10.1155/2013/635214.
59. Meenakshi PUG, Nayyar SB. Comparative study of serum zinc, magnesium and copper levels among patients of type 2 diabetes mellitus with and without microangiopathic complications. *Innov J Med Health Sci*. 2013;3:274-278.
60. Gagandeep DSJ, Shailaza S, Rahul R. Evaluation of trace elements and glycated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus. *World J Pharm Pharm Sci*. 2015;4(6):940-947.
61. Wei J, Zeng C, Gong QY, Yang HB, Li XX, Lei GH, et al. The association between dietary selenium intake and diabetes: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *Nutr J*. 2015 Feb 24;14:18. doi: 10.1186/s12937-015-0007-2.
62. Lu CW, Chang HH, Yang KC, Kuo CS, Lee LT, Huang KC. High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016 Jun 14;4(1):e000253. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000253.
63. Park K, Rimm EB, Siscovick DS, Spiegelman D, Manson JE, Morris JS, et al. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1544-51. doi: 10.2337/dc11-2136.
64. Hwang D, Seo S, Kim Y, Kim C, Shim S, Jee S, et al. Selenium acts as an insulin-like molecule for the down-regulation of diabetic symptoms via endoplasmic reticulum stress and insulin signalling proteins in diabetes-induced non-obese diabetic mice. *J Biosci*. 2007 Jun;32(4):723-35. doi: 10.1007/s12038-007-0072-6.
65. Terzano R, Denecke MA, Falkenberg G, Miller B, Paterson D, Janssens K. Recent advances in analysis of trace elements in environmental samples by X-ray based techniques (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem*. 2019;91(6):1029-1063. doi: 10.1515/pac-2018-0605.
66. Bradham KD, Diamond GL, Scheckel KG, Hughes MF, Casteel SW, Miller BW. In vivo and in vitro methods for evaluating soil arsenic bioavailability: relevant to human health risk assessment. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2018;53(7):604-614. doi: 10.1080/10937404.2018.1440902.
67. Porcaro F, Roudeau S, Carmon A, Ortega R. Advances in element speciation analysis of biomedical samples using synchrotron-based techniques. *TrAC Trends Anal Chem*. 2018;104:22-34. doi: 10.1016/j.trac.2017.09.016.
68. Mikhailov IF, Mikhailov AI, Borisova SS, Nehoduiko VV, Seliukova NY. Comprehensive X-ray analysis of foreign bodies in the human tissues. *Funct Mater*. 2025;32(2):292-296. doi: 10.15407/fm32.02.292.
69. Khoroshun EM, Makarov VV, Nehoduiko VV, Mikhailov IF, Mikhailov AI, Vervovkin IV. Investigation of metal non-opaque foreign bodies of firearm origin by radiation methods. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2024;20(4):233-236. doi: 10.22141/2224-0586.20.4.2024.1707.
70. Mikhailov IF, Negoduyko VV, Mikhaylusov RM, Mikhailov AI, Borisova SS. Method for measuring X-ray reflections of microelements of inorganic compounds in soft tissues. *Funct Mater*. 2023;30(3):447-452. doi: 10.15407/fm30.03.447.
71. Mikhailov IF, Baturin AA, Mikhailov AI, Borisova SS. Determination of binary systems based on light elements by the ratio of the Compton and Rayleigh scattering intensities. *X-Ray Spectrom*. 2020 Sep;49(5):554-559. doi: 10.1002/xrs.3150.
72. Ice GE, Budai JD, Pang JWL. The race to X-ray microbeam and nanobeam science. *Science*. 2011 Nov 18;334(6060):1234-9. doi: 10.1126/science.1202366.
73. Andersson M, Olin A. A modified standard addition method in X-ray fluorescence spectrometry. *Talanta*. 1993 May;40(5):669-74. doi: 10.1016/0039-9140(93)80271-X.
74. Mikhailov IF, Mikhailov AI, Borisova SS, Fomina LP. X-ray fluorescent method for the analysis of trace elements in bio-materials with correction of the matrix effect. *Rev Sci Instrum*. 2023 Dec 1;94(12):124101. doi: 10.1063/5.0168861.

Отримано/Received 02.03.2026

Рецензовано/Revised 11.06.2026

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2026

Information about authors

Igor Mikhailov, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Chief Researcher of the Department of Physics of Metals and Semiconductors, NTU "KhPI", Kharkiv, Ukraine. +380 (57) 707-68-61; e-mail: m_if@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1332-5352>

Anton Mikhailov, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Chief Researcher of the Department of Physics of Metals and Semiconductors, NTU "KhPI", Kharkiv, Ukraine, e-mail: khpi.xray@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8058-2183>

Nataliia Yu. Seliukova, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Department of Coordination and Internal Control of Scientific and Methodological Work, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: selyk3@gmail.com; phone: +380 (97) 169-89-41; Senior Researcher, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9657-6888>

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

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

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

Information about funding. The work was conducted within the framework of the budget theme of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute" entitled "X-ray diagnosis of changes in the chemical activity of atoms in human soft tissues at the early stages of pathogenesis" 2024–2026 (state registration number 0124U000529).

Authors' contribution. A.I. Mikhailov, N.Yu. Seliukova — concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, writing of the article, critical review of the article; I.F. Mikhailov — concept and design of the study; V.V. Nehoduiko — concept and design of the study, editing of the text; K.V. Misiura — critical review of the article.

I.F. Mikhailov¹, A.I. Mikhailov¹, N.Yu. Seliukova^{2,3}, V.V. Nehoduiko^{4,5}, K.V. Misiura²

¹ National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

² V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

⁴ Military Medical Clinical Center of the Northern District of the Medical Forces Command, Kharkiv, Ukraine

⁵ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

On the use of portable X-ray equipment in the diagnosis and clinical monitoring of diabetes

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus is one of the leading global medical and social problems, the prevalence of which is constantly increasing. Violation of microelement homeostasis plays an important role in the pathogenesis of the disease, affecting the development of insulin resistance, oxidative stress and vascular complications. In this regard, the search for accessible and accurate methods for quantitative determination of microelements in biological tissues is of particular importance. The purpose of the study was to conduct a comprehensive analysis on the role of essential microelements in the pathogenesis of diabetes mellitus and to substantiate the feasibility of using portable X-ray equipment for their quantitative monitoring *in situ*. **Materials and methods.** A review of scientific sources published in 2000–2025 was conducted using the PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar databases. Data on the role of calcium, magnesium, iron, chromium, zinc, boron, cobalt, iodine and selenium in the development of diabetes mellitus were analyzed. For the quantitative determination of trace elements in blood plasma, the use of a portable energy-dispersive X-ray fluorescence spectrometer SPRUT with an Amptek SDD detector was proposed. Sample preparation included drying of blood plasma, ashing and pressing of the dry residue. Calibration was performed by the standard addition method using standard samples RM 23, RM 24, RM 26 and RM 30.

Results. It was found that magnesium, zinc, chromium, calcium and selenium deficiency is associated with decreased insulin sensitivity, impaired insulin secretion, oxidative stress and progression of vascular complications. Iron overload, on the contrary, contributes to the enhancement of pro-oxidant processes and the development of insulin resistance. It is shown that the trace element profile can be used as an early biomarker of metabolic disorders even before the clinical manifestation of diabetes. The proposed X-ray fluorescence technique provides a limit of detection of trace elements at the level of 10–50 ng, which corresponds to modern highly sensitive analysis methods. The use of portable equipment allows for research to be conducted directly in the clinic without complex sample preparation and expensive stationary equipment. **Conclusions.** Violation of the trace element status is an important factor in the development and progression of diabetes mellitus. Portable X-ray fluorescence equipment is a promising tool for the express determination of trace elements in biological tissues, which opens up opportunities for early diagnosis, prediction of complications and personalized monitoring of patients with diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus; X-ray fluorescence analysis; trace element homeostasis; portable diagnostics; metabolic monitoring; insulin resistance

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.5.2026.1743>

Zainab Qassim Mohammed Hilo¹, Ghadeer Hamid AL-Ardhi¹, Osama A. Mohsein²
¹ DNA Research Center, University of Babylon, Iraq, Hillah, Babylon, Iraq

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

Cytokine and hormonal biomarker profiles as predictors of tumor invasion in cervical cancer patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The development of cervical cancer is associated with inflammatory cytokines and metabolic disorders, particularly in type 2 diabetes mellitus. Hyperglycemia facilitates tumor invasion, angiogenesis and metastasis. The purpose of the study was to assess the use of cytokine and hormonal biomarkers as a predictor of tumor invasion and metastasis in patients with type 2 diabetes mellitus and cervical cancer. **Materials and methods.** From June 2025 to March 2026, a case-control study was carried out and involved 100 patients with cervical cancer and type 2 diabetes mellitus and 50 age and sex matched controls. Blood samples (5 mL) were taken and serum analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay on interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-10, leptin and adiponectin. Automated analyzers were used to measure fasting blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c). Clinical and histopathological findings helped make the diagnosis. Tumor stage was used to categorize patients into localized and invasive groups to make comparisons. **Results.** There was no significant difference in age between patients and controls ($P = 0.231$), while body mass index, fasting blood glucose, and HbA1c were significantly higher in patients ($P \leq 0.001$). There was an increase in pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α), IL-10, leptin and insulin and a decrease in adiponectin ($P < 0.001$). Higher levels of IL-6, TNF- α , IL-10 and leptin, lower levels of adiponectin were detected in invasive cases ($P \leq 0.002$). Close associations were found among the tumor stage and glycemic parameters, biomarkers and glycemic parameters. Invasion was predicted by IL-6, TNF- α , leptin and HbA1c, while adiponectin had a protective effect. **Conclusions.** The cytokine and hormonal imbalance plays a major role in tumor invasion in cervical cancer with type 2 diabetes mellitus, probably because chronic inflammation and metabolic dysregulation increase oncogenic signaling, whereas decreased adiponectin undermines anti-tumor functions, facilitating progression and metastasis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cervical cancer; glycated hemoglobin; cytokines; adipokines; tumor invasion

Introduction

Cervical cancer is reported to be one of the foremost causes of cancer morbidity and mortality among women, all over the world especially those in the low- and middle-income nations where the screening programs are minimal and late-stage diagnosis is prevalent. Although there has been progress in preventive measures like the use of human papillomavirus (HPV) vaccines and treatment modalities, the incidence of invasive and metastatic cervical cancer keeps increasing [1]. The invasion and metastasis of tumors are very important factors that define the prognosis and survival of the patient and, therefore, there is a need to have the reliable biomarkers to predict the progression of the disease and early clinical decision-making [2].

Over the past few years, there has been a growing interest in the role of inflammation in cancer development and progression. It is now accepted that chronic inflammation is a cancer signature that helps initiate, grow, angiogenize, and metastasize tumors [3]. Cytokines are major mediators of the inflammatory response that is central in regulating the tumor microenvironment. Oncogenic signaling pathways including JAK/STAT3 and NF- κ B are known to be activated by pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) which stimulate tumor growth, block apoptosis, and increase metastatic potential. On the other hand, anti-inflammatory cytokines such as interleukin-10 (IL-10) can also help in immune evasion by downregulating anti-tumor immune responses hence helping in tumor progression [4, 5].

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

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

For correspondence: Zainab Qassim Mohammed Hilo, DNA Research Center, University of Babylon, Iraq, Hillah, Babylon, Iraq; e-mail: zainab.qamh@uobabylon.edu.iq

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

In parallel to inflammatory dysregulation, metabolic changes have become key factors in cancer biology, especially in patients with comorbidities, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM). T2DM is marked with insulin resistance, hyperglycemia and chronic low-grade inflammation, all of which contribute to a pro-tumorigenic environment [6]. Epidemiological research has proved that T2DM is strongly associated with increased risks of several types of cancers including cervical cancer. Hyperinsulinemia and high levels of insulin-like growth factors may induce cell growth and inhibit cell death, whereas chronic hyperglycemia induces oxidative stress and increases inflammatory responses [7].

Adipose tissue-derived hormones (adipokines) also add to the interconnection between metabolic dysfunction and cancer development [8]. It has also been revealed that leptin, a pro-inflammatory adipokine, induces angiogenesis, tumor cell proliferation, and metastasis by activating several signaling pathways, such as PI3K/Akt and MAPK [9]. Conversely, adiponectin is anti-inflammatory and anti-proliferative and lower levels of adiponectin in obese and diabetic patients have been linked to higher cancer risk and worse prognosis. The leptin to adiponectin ratio could thus be a decisive factor that determines the aggressiveness of tumors especially in patients with compromised metabolisms [10].

The interaction of cytokines and hormonal biomarkers is a complicated network, which affects tumor invasion and metastatic potential. Nevertheless, although there is increasing evidence regarding the independent predictive value of inflammatory and metabolic markers, there is a major gap in the knowledge concerning their combined predictive value, particularly in cervical cancer patients with T2DM [3]. The majority of past research has addressed the inflammatory cytokines or metabolic markers alone and not as a comprehensive biomarker profile. In addition, the available information on certain populations especially in developing countries is still scanty [4].

This study purposed to evaluate the combined role of cytokine (IL-6, TNF- α , IL-10) and hormonal/adipokine biomarkers (leptin, adiponectin, and insulin) as predictive indicators of tumor invasion and metastasis in cervical cancer patients with type 2 diabetes mellitus, and to assess their association with clinical and metabolic parameters.

Materials and methods

This was a case-control study that was carried out between June 2, 2025, and March 13, 2026, to determine the relationship between cytokine and hormonal biomarkers and tumor invasion in patients with T2DM and cervical cancer. One hundred and fifty participants were recruited, comprising of 100 patients with cervical cancer and T2DM and 50 apparently healthy controls who matched the age and sex. The patients were identified in oncology outpatient clinics and special laboratories whereas the controls were identified among those who attended regular health check-ups. Diagnosis of cervical cancer was made on clinical, histopathological, and imaging findings, and T2DM was made on the American Diabetes Association criteria. Aseptic 5 mL samples of venous blood were taken on all the participants. The samples were separated into two parts one of which was subjected to glycemic and hematological analysis in EDTA

tubes and the other in plain tubes in serum separation. Centrifugation of serum (3000 rpm, 10 minutes) followed and the sample was stored at -20°C awaiting analysis. Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), leptin, and adiponectin serum levels were determined using commercial enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits as recommended by the manufacturer. The levels of fasting blood glucose (FBG), and the level of HbA1c were measured in the standard automated biochemical analyzers. Tumor staging and invasion status were determined according to established clinical and pathological criteria. Patients were categorized into localized and invasive groups based on disease progression.

The statistical analysis was done with SPSS version 26. The results were presented in the form of means standard deviation (SD). Groups were compared by independent t-test and one way ANOVA, with Pearson correlation analysis being used to assess relationships between variables. The analysis in logistic regression was performed to determine the independent predictors of the tumor invasion. Any P-value below 0.05 was regarded as statistically significant.

Informed consent was obtained and ethical approval was obtained in line with the Declaration of Helsinki.

Results
Baseline sociodemographic and clinical characteristics of study groups

Patients and controls did not differ significantly in terms of age ($P = 0.231$). Nevertheless, BMI was much greater in the patients than in controls ($P = 0.001$). There was a significant improvement of fasting blood glucose and HbA1c levels in the patient group ($P < 0.001$ in both). There were no significant differences in smoking status of groups ($P = 0.284$). Conversely, hypertension was much more common in patients as compared to controls ($P = 0.039$).

Comparative analysis of cytokine and hormonal biomarkers between study groups

All the measured cytokine and hormonal biomarkers were significant in patients and compared to their control ($P < 0.001$). There was a significant increase in pro-inflammatory cytokines in the patient group such as IL-6 and TNF- α ($P < 0.001$). In the same manner, there was a significant increase in IL-10 ($P < 0.001$). The level of hormonal biomarkers like leptin and insulin was also signifi-

Table 1. Comparison between cervical cancer patients with type 2 diabetes mellitus and healthy controls

Variable	Patients (n = 100)	Controls (n = 50)	P-value
Age (years)	52.4 $\pm$ 8.6	50.9 $\pm$ 7.8	0.231
BMI (kg/m ²)	29.8 $\pm$ 4.3	26.2 $\pm$ 3.7	0.001
Duration of T2DM (years)	8.7 $\pm$ 3.5	N/A	N/A
Fasting blood glucose (mg/dL)	168.5 $\pm$ 32.4	92.3 $\pm$ 11.2	< 0.001
HbA1c (%)	8.2 $\pm$ 1.1	5.3 $\pm$ 0.6	< 0.001
Smoking, n (%)	28 (28)	10 (20)	0.284
Hypertension, n (%)	46 (46)	14 (28)	0.039

cantly elevated in patients ($P < 0.001$). Conversely, the level of adiponectin in patients was very low in comparison with controls ($P < 0.001$).

Association of cytokine and hormonal biomarkers with tumor invasion status

The majority of biomarkers which were tested had significant differences between localized and invasive cases. The invasion group had a significant increase in pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α ($P < 0.001$). The level of IL-10 was also significantly higher in invasive cases ($P = 0.002$). Invasion of leptin increased significantly in the invasive group ($P < 0.001$). On the contrary, the levels of adiponectin in invasive cases were much lower than in local tumors ($P < 0.001$).

Table 2. Differences in inflammatory and metabolic biomarkers in cervical cancer patients with T2DM and healthy controls

Biomarker	Patients (n = 100)	Controls (n = 50)	P-value
IL-6 (pg/mL)	18.6 $\pm$ 5.4	7.9 $\pm$ 2.3	< 0.001
TNF- α (pg/mL)	22.1 $\pm$ 6.2	9.8 $\pm$ 3.1	< 0.001
IL-10 (pg/mL)	5.4 $\pm$ 1.7	3.2 $\pm$ 1.1	< 0.001
Leptin (ng/mL)	32.5 $\pm$ 9.6	18.3 $\pm$ 6.4	< 0.001
Adiponectin (μ g/mL)	4.8 $\pm$ 1.5	7.6 $\pm$ 2.2	< 0.001
Insulin (μ IU/mL)	21.4 $\pm$ 6.7	11.2 $\pm$ 3.9	< 0.001

Table 3. Comparison of biomarker levels between localized and invasive cervical cancer cases

Biomarker	Localized (n = 55)	Invasive (n = 45)	P-value
IL-6	15.2 $\pm$ 4.3	22.8 $\pm$ 5.1	< 0.001
TNF- α	18.7 $\pm$ 5.2	26.3 $\pm$ 6.0	< 0.001
IL-10	4.9 $\pm$ 1.3	6.2 $\pm$ 1.8	0.002
Leptin	28.4 $\pm$ 8.1	37.6 $\pm$ 9.4	< 0.001
Adiponectin	5.5 $\pm$ 1.4	3.9 $\pm$ 1.2	< 0.001

Table 4. Pearson correlation analysis of inflammatory and metabolic markers with tumor severity and glycemic status

Variable	IL-6	TNF- α	Leptin	Adiponectin
Tumor stage	0.68**	0.65**	0.62**	-0.59**
HbA1c	0.61**	0.58**	0.55**	-0.52**
BMI	0.49*	0.46*	0.64**	-0.48*
FBG	0.57**	0.53**	0.51**	-0.45*

Note: a statistically significant correlation: * — at $P < 0.01$; ** — at $P < 0.001$.

Table 5. Odds ratios and confidence intervals for cytokine and hormonal markers associated with tumor progression

Variable	OR	95% CI	P-value
IL-6	1.42	1.18–1.71	< 0.001
TNF- α	1.36	1.14–1.62	0.001
Leptin	1.28	1.09–1.50	0.003
Adiponectin	0.72	0.58–0.89	0.002
HbA1c	1.31	1.10–1.56	0.004

Correlation between cytokine/hormonal biomarkers and clinical parameters

Tumor stage had positive relationships with IL-6, TNF- α and leptin ($P < 0.001$ in all), and negative relationships with adiponectin ($P < 0.001$). HbA1c showed positive relations with IL-6, TNF- α and leptin ($P < 0.001$), but a negative relation with adiponectin ($P < 0.001$). There was a positive correlation between BMI and IL-6 and TNF- α ($P < 0.01$), and a strong correlation between BMI and leptin ($P < 0.001$), and a negative correlation between BMI and adiponectin ($P < 0.01$). Fasting blood glucose also positive significantly correlated with IL-6, TNF- α and leptin ($P < 0.001$) and negatively correlated with adiponectin ($P < 0.01$).

Logistic regression analysis of biomarkers as predictors of tumor invasion

There was a strong connection between IL-6 and higher probability of tumor invasion (OR = 1.42, $P < 0.001$). There was also significant positive association between TNF- α (OR = 1.36, $P = 0.001$). Leptin was shown to have a considerable enhancement in the risk of invasion (OR = 1.28, $P = 0.003$). Likewise, the HbA1c showed a strong correlation with increased risk of tumor invasion (OR = 1.31, $P = 0.004$). Conversely, adiponectin exhibited a strong protective value, and reduced odds of tumor invasion (OR = 0.72, $P = 0.002$).

Discussion

The current study shows a definite and biologically logical tendency between tumor invasion and progression in patients with T2DM and the inflammatory cytokines and the metabolic-hormonal biomarkers. The markedly high concentrations of IL-6, TNF- α , IL-10, leptin, insulin and decreased adiponectin indicate a condition of chronic low-grade inflammation and metabolic abnormalities that seem to contribute to tumor aggressiveness. These results align with the known notion of an immunometabolic axis of cancer development, especially in diabetic patients with comorbidities [12, 13].

The significant increase of IL-6 and TNF- α as in patients over controls and their further enhancement in invasive cases, justify their primary role in stimulating tumor growth, angiogenesis and immune escape. IL-6 is also known to stimulate the JAK/STAT3 signaling pathway, which promotes tumor cell survival and metastasis, and TNF- α helps to activate NF-3B and cause chronic inflammation [13, 15]. The same was also observed by Cai et al., who found that high levels of IL-6 were significantly related to the progression of cervical cancer [15]. Similarly, Dong et al., emphasized the fact that TNF- α aluminum is a major mediator between inflammation and cancer progression [16]. Conversely, other researchers have found lower correlations between tumor stage and TNF- α , possibly because of variations in patient groups, sample sizes or a heterogeneous tumor [17]. These differences can also be due to differences in assay sensitivity or timing of measuring the biomarker.

Interestingly, invasive tumors also had significant levels of IL-10. Despite its anti-inflammatory properties, IL-10 upsurge in cancer could be indicative of an immunosuppressive tumor microenvironment that encourages immune evasion [18]. This finding is consistent with the results of El-Shemi et al., who found that high levels of IL-10 indicate poor prognosis in a number of cancers [19]. But other inves-

tigations have proposed a protective effect of IL-10 based on the tumor situation which can account to inconsistent findings in literature [20].

There was a strong positive correlation between leptin and tumor invasion, as well as metabolic parameters of BMI and HbA1c. This underlines its pro-tumorigenic adipokine stimulating angiogenesis and cell proliferation by stimulating PI3K/Akt and MAPK pathways [21]. These results are in line with those of Bizimana Rukundo et al. who determined that leptin is a major intermediary between obesity and cancer development [22]. On the other hand, adiponectin showed significant negative correlation with tumor stage and metabolic markers indicating protective effect. Adiponectin has been reported to have anti-inflammatory and anti-proliferative properties through AMPK activation and NF- κ B signaling inhibition [23]. A decrease in the level of adiponectin in cancer patients has been extensively reported [24]; however, other studies have indicated that there is no significant link and that this may be because of the difference in the stage of the disease or the characteristics of the populations [25].

The interplay between metabolic dysfunction and tumor biology is further reinforced by the correlation analysis. There are strong positive correlations of IL-6, TNF- α , leptin and tumor stage, and glycemic indices (HbA1c and fasting blood glucose) which suggest that hyperglycemia and insulin resistance can enhance inflammatory signaling pathways that favor tumor progression. It is justified by the fact that past research showed that chronic hyperglycemia increases oxidative stress and cytokine generation and thus stimulates the progression of cancer [26, 27]. Adiponectin is further protective of metabolic processes as it has a negative relationship with these parameters.

The logistic regression results further support the predictive value of these biomarkers. Independent risk factors of tumor invasion identified included IL-6, TNF- α , leptin, and HbA1c, and adiponectin was protective. These results are consistent with a number of clinical studies which have found that inflammatory and metabolic biomarkers are predictors of cancer prognosis [28, 29]. These results should be interpreted carefully though because the cross-sectional design does not allow making any causal inferences. Other studies have found smaller predictive values, probably because of variations in statistical modeling or controlling confounders [30].

Conclusions

The current results substantiate the hypothesis that a combined panel of cytokine and hormonal biomarkers may be used to gain a good understanding of the mechanisms underlying tumor invasion in patients of T2DM with cervical cancer. The combination of inflammatory and metabolic markers could be beneficial in risk stratification and individualized treatment approaches. Large-scale, longitudinal studies, with standardized procedures are justified in the future to confirm these results and investigate their clinical implications.

References

1. Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Feb 26;19(2):319-324. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.2.319.

2. Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang SM, Reis RM, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett*. 2020 Sep;20(3):2058-2074. doi: 10.3892/ol.2020.11754.
3. Habanjar O, Bingula R, Decombat C, Diab-Assaf M, Caldefie-Chezet F, Delort L. Crosstalk of Inflammatory Cytokines with in the Breast Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 16;24(4):4002. doi: 10.3390/ijms24044002.
4. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, Li Y. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jul 12;6(1):263. doi: 10.1038/s41392-021-00658-5.
5. Manore SG, Doheny DL, Wong GL, Lo HW. IL-6/JAK/STAT3 Signaling in Breast Cancer Metastasis: Biology and Treatment. *Front Oncol*. 2022 Mar 15;12:866014. doi: 10.3389/fonc.2022.866014.
6. Rahman I, Athar MT, Islam M. Type 2 Diabetes, Obesity, and Cancer Share Some Common and Critical Pathways. *Front Oncol*. 2021 Jan 20;10:600824. doi: 10.3389/fonc.2020.600824.
7. Ellulu MS, Samouda H. Clinical and biological risk factors associated with inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2022 Jan 6;22(1):16. doi: 10.1186/s12902-021-00925-0.
8. Cozzo AJ, Fuller AM, Makowski L. Contribution of Adipose Tissue to Development of Cancer. *Compr Physiol*. 2017 Dec 12;8(1):237-282. doi: 10.1002/cphy.c170008.
9. Rajesh Y, Sarkar D. Association of Adipose Tissue and Adipokines with Development of Obesity-Induced Liver Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 22;22(4):2163. doi: 10.3390/ijms22042163.
10. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 May 22;20(10):2519. doi: 10.3390/ijms20102519.
11. Méndez-García LA, Cid-Soto M, Aguayo-Guerrero JA, Carrero-Aguirre M, Trejo-Millán F, Islas-Andrade S, et al. Low Serum Interleukin-6 Is a Differential Marker of Obesity-Related Metabolic Dysfunction in Women and Men. *J Interferon Cytokine Res*. 2020 Mar;40(3):131-138. doi: 10.1089/jir.2019.0149.
12. Ullah A, Singla RK, Batool Z, Cao D, Shen B. Pro- and anti-inflammatory cytokines are the game-changers in childhood obesity-associated metabolic disorders (diabetes and non-alcoholic fatty liver diseases). *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Aug;25(4):783-803. doi: 10.1007/s11154-024-09884-y.
13. Rašková M, Lacina L, Kejř Z, Venhauerová A, Skaličková M, Kolář M, et al. The Role of IL-6 in Cancer Cell Invasiveness and Metastasis-Overview and Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2022 Nov 21;11(22):3698. doi: 10.3390/cells11223698.
14. Mohamed AH, Ahmed AT, Al Abdulmonem W, Bokov DO, Shafie A, Al-Hetty HRAK, et al. Interleukin-6 serves as a critical factor in various cancer progression and therapy. *Med Oncol*. 2024 Jun 20;41(7):182. doi: 10.1007/s12032-024-02422-5.
15. Cai C, Peng X, Zhang Y. Serum IL-6 Level Predicts the Prognosis and Diagnosis in Cervical Cancer Patients. *Int J Womens Health*. 2022 May 3;14:655-663. doi: 10.2147/IJWH.S347740.
16. Dong J, Qiang Ma. Integration of inflammation, fibrosis, and cancer induced by carbon nanotubes. *Nanotoxicology*. 2019;13(9):1244-1274. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/214783>.
17. Laha D, Grant R, Mishra P, Nilubol N. The Role of Tumor Necrosis Factor in Manipulating the Immunological Response of Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2021 Apr 27;12:656908. doi: 10.3389/fimmu.2021.656908.
18. Rallis KS, Corrigan AE, Dadah H, Stanislovas J, Zamani P, Makker S, et al. IL-10 in cancer: an essential thermostatic regulator

between homeostatic immunity and inflammation — a comprehensive review. *Future Oncol.* 2022 Sep;18(29):3349–3365. doi: 10.2217/fon-2022-0063.

19. El-Shemi AG, Alqurashi A, Abdulrahman JA, Alzahrani HD, Almwadad KS, Felfilan HH, et al. IL-10-Directed Cancer Immunotherapy: Preclinical Advances, Clinical Insights, and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 17;17(6):1012. doi: 10.3390/cancers17061012.

20. Mirlekar B. Tumor promoting roles of IL-10, TGF- β , IL-4, and IL-35: Its implications in cancer immunotherapy. *SAGE Open Med.* 2022 Jan 25;10:20503121211069012. doi: 10.1177/20503121211069012.

21. Bocian-Jastrzębska A, Malczewska-Herman A, Kos-Kudła B. Role of Leptin and Adiponectin in Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 24;15(17):4250. doi: 10.3390/cancers15174250.

22. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death Dis.* 2015 Dec 31;6(12):e2037. doi: 10.1038/cddis.2015.381.

23. Di Zazzo E, Polito R, Bartollino S, Nigro E, Porcile C, Bianco A, et al. Adiponectin as Link Factor between Adipose Tissue and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 15;20(4):839. doi: 10.3390/ijms20040839.

24. Yu Z, Tang S, Ma H, Duan H, Zeng Y. Association of serum adiponectin with breast cancer: A meta-analysis of 27 case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(6):e14359. doi: 10.1097/MD.00000000000014359.

25. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of

Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1611–1625. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.

26. Mohammad IJ, Kashanian S, Rafipour R, Aljwaid H, Hashemi S. Evaluation of the relationship of cytokines concentrations tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and C-reactive protein in obese diabetics and obese non-diabetics: A comparative study. *Biotechnol Appl Biochem.* 2024 Apr;71(2):272–279. doi: 10.1002/bab.2539.

27. Alewi MH, Hatem MMA. The role of inflammation IL-6, TNF- α in type-2 Diabetes Mellitus. *Al-Kufa University Journal for Biology*. 2025;17(2). doi: 10.36320/ajb/v17.i2.19615.

28. Yang Z, Sun Z. Influence of obesity on breast cancer development in relation to menopausal status (Review). *Mol Clin Oncol.* 2026 Feb 9;24(4):23. doi: 10.3892/mco.2026.2932.

29. Hernández-Baraza L, Brito-Casillas Y, Valverde-Tercador C, Recio C, Fernández-Pérez L, Guerra B, Wägner AM. Mechanisms of Fetal Overgrowth in Gestational Diabetes: The Potential Role of SOCS2. *Nutrients*. 2025 Apr 30;17(9):1519. doi: 10.3390/nu17091519.

30. Cava E, Marzullo P, Farinelli D, Gennari A, Saggia C, Riso S, Prodham F. Breast Cancer Diet “BCD”: A Review of Healthy Dietary Patterns to Prevent Breast Cancer Recurrence and Reduce Mortality. *Nutrients*. 2022 Jan 21;14(3):476. doi: 10.3390/nu14030476.

Received 05.03.2026

Revised 12.06.2026

Accepted 01.07.2026 ■

Information about authors

Zainab Qassim Mohammed Hilo, DNA Research Center, University of Babylon, Iraq, Hillah, Babylon, Iraq; e-mail: zainab.qamh@uobabylon.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0009-6230-3481>
Ghadeer Hamid AL-Ardhi, DNA Research Center, University of Babylon, Babylon Hillah, Iraq; e-mail: Ghadeer.hamid@uobabylon.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0009-1923-6017>
Osama A. Mohsein, Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq; e-mail: osamaakram889@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5628-2382>

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.

Zainab Qassim Mohammed Hilo¹, Ghadeer Hamid AL-Ardhi¹, Osama A. Mohsein²

¹ DNA Research Center, University of Babylon, Iraq, Hillah, Babylon, Iraq

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

Профілі цитокінів та гормональних біомаркерів як предикторів інвазії пухлини у хворих на рак шийки матки та цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Розвиток раку шийки матки пов'язаний із запальними цитокінами та метаболічними розладами, особливо при цукровому діабеті 2-го типу. Гіперглікемія призводить до інвазії пухлини, ангіогенезу й виникнення метастазів. **Мета:** оцінити використання цитокінових і гормональних біомаркерів як предикторів пухлинної інвазії та метастазування у хворих на цукровий діабет 2-го типу і рак шийки матки. **Матеріали та методи.** З червня 2025 року до березня 2026 року проведено дослідження типу «випадок — контроль» за участю 100 жінок із раком шийки матки та цукровим діабетом 2-го типу і 50 осіб відповідного віку й статі. Були взяті зразки крові (5 мл), після чого методом імуноферментного аналізу встановлювали сироваткові концентрації інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), ІЛ-10, лептину й адипонектину. Автоматичні аналізатори використовували для визначення рівня глюкози в крові натще й глікованого гемоглобіну (HbA1c). Оцінка клінічних та гістопатологічних даних допомагала встановити діагноз. Для проведення порівняльного аналізу пацієнтів було розподілено на групи з локалізованим та інвазивним пухлинним процесом відповідно до стадії

захворювання. **Результати.** Не виявлено суттєвої різниці у віці між пацієнтками та контрольною групою ($P = 0,231$), а індекс маси тіла, рівень глюкози в крові натще та HbA1c були вірогідно вищими у хворих ($P \leq 0,001$). Спостерігалось збільшення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α), ІЛ-10, лептину й інсуліну та зниження рівня адипонектину ($P < 0,001$). Вищий уміст ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10 та лептину, нижчі концентрації адипонектину відзначалися в пацієнток з інвазією процесу ($P \leq 0,002$). Встановлено тісний зв'язок між стадією пухлини й глікемічними параметрами, біомаркерами та глікемічними параметрами. Інвазію пухлини можна прогнозувати за рівнями ІЛ-6, ФНП- α , лептину й HbA1c, при цьому вміст адипонектину має протективний ефект. **Висновки.** Цитокіновий та гормональний дисбаланс відіграє важливу роль в інвазії пухлини при раку шийки матки на тлі цукрового діабету 2-го типу. Хронічне запалення та метаболічна дисрегуляція призводять до прогресування й метастазування пухлини, тоді як знижений рівень адипонектину має протипухлинний ефект.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; рак шийки матки; глікований гемоглобін; цитокіни; адипокіни; інвазія пухлини

УДК 616.98:578.825]-008.9-092.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.5.2026.1744>

Сидоренко Є.В., Дуда О.К., Голуб А.П.

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

Оцінка прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та системної генотоксичності у пацієнтів з автоімунними ендокринопатіями та хронічними асоціаціями лімфотропних герпесвірусів

Резюме. Актуальність. Хронічна персистенція лімфотропних герпесвірусів людини (HHV) виступає потужним чинником розвитку системної імунної дисфункції та оксидативного стресу (ОС), що може ініціювати або обтяжувати перебіг автоімунних ендокринопатій. **Мета:** оцінити характер прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та частоту генотоксичних ушкоджень у пацієнтів з хронічними мікст-герпесвірусними інфекціями (вірус Епштейна — Барр, HHV-6, HHV-7) залежно від кумулятивного вірусного навантаження, а також визначити структуру супутніх ендокринно-метаболических та генетичних факторів імуносупресії. **Матеріали та методи.** У дослідження залучено пацієнтів з автоімунними ендокринопатіями та хронічною мікст-герпесвірусною інфекцією. Лабораторний аналіз сироватки крові та сечі включав оцінку загальної антиоксидантної здатності (АОС), пероксидів ліпідів (PerOx) та 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину (8-OH-dG). Статистична обробка проведена за допомогою критеріїв Пірсона та Шапіро — Вілка. **Результати.** Полікомпонентні мікст-інфекції верифіковано у 66 % хворих, причому 55 % мали асоціацію з 3 або 4 активних типів вірусів. Головними чинниками імуносупресії виявилися генетичні мутації (40 %), інсулінорезистентність (20 %) та порушення метилювання (20 %). У динаміці спостереження (2024–2025 рр.) частка осіб без ОС знизилася з 50 до 33 %, а виснаження глутатіону супроводжувалося маніфестацією радикального окиснення ДНК у 25 % хворих. Встановлено сильний прямий зв'язок між кількістю активних вірусів та частотою генотоксичності ($r = 0,89$; $p < 0,001$). В осіб із 3 та 4 типами патогенів («червона зона») частота ушкодження ДНК сягала 32,5 та 57,5 % відповідно. **Висновки.** Кумуляція понад двох активних типів герпесвірусів викликає прооксидантний вибух із системним пошкодженням нуклеїнових кислот та ПОЛ, що формує патогенетичний тригер для запуску фероптозу паренхіми ендокринних залоз і потребує включення агресивного антиоксидантного захисту у схеми терапії.

Ключові слова: автоімунні ендокринопатії; герпесвірусна мікст-інфекція; оксидативний стрес; 8-OH-дезоксигуанозин; інсулінорезистентність; фероптоз

Вступ

На сьогодні герпесвірусні інфекції залишаються однією з глобальних проблем сучасної клінічної медицини та ендокринології через їх повсюдне поширення, здатність до довільної персистенції та виражений імунomodulatory потенціал [1]. Особливу увагу дослідників привертають лімфотропні та нейротропні патогени: ві-

рус Епштейна — Барр (ВЕБ, HHV-4), а також бетагерпесвіруси 6-го (HHV-6) та 7-го (HHV-7) типів [2, 3]. Асоціація цих збудників дедалі частіше розглядається як тригерний фактор розвитку системної імунної дисфункції, нейродегенерації та автоімунних ендокринопатій, зокрема аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) та поліендокринопатій [4, 5].

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

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

Для кореспонденції: Дуда Олександр Костянтинович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: duda.doc.med@gmail.com; тел.: +380 (97) 668-71-59

For correspondence: Oleksandr Duda, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: duda.doc.med@gmail.com; phone: +380 (97) 668-71-59

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

Герпесвіруси (HHV) використовують багаторівневі еволюційно відточені стратегії для обходу імунітету, маніпулюючи майже всіма ланками захисної системи хазяїна. ВЕБ демонструє унікальний тропізм до В-лімфоцитів, експресуючи вірусний інтерлейкін-10 (vIL-10), пригнічуючи молекули головного комплексу гістосумісності (Major Histocompatibility Complex, МНС) та блокуючи апоптоз інфікованих клітин [6]. Паралельно з цим HHV-6 та HHV-7 чинять виражену цитопатичну дію на CD4⁺ Т-лімфоцити (хелпери) та НК-клітини, використовуючи специфічні глікопротеїни для зв'язування з рецепторами CD46, CD134 та CD4, що призводить до даунрегуляції цих маркерів та утворення синцитіїв [7, 8]. Завдяки експресії специфічного білка U21 обидва бетагерпесвіруси перенаправляють молекули МНС-I в лізосоми для деградації та пригнічують ліганди активації НК-клітин (MICA, MICB), стаючи «невидимими» для цитотоксичного захисту й реалізуючи переважно міжклітинний шлях поширення (*cell-to-cell spread*) [9, 10].

Проте патогенетичний потенціал герпесвірусів не обмежується лише прямою імуносупресією. Важливим фактором хронізації інфекції та ушкодження тканин-мішеней є оксидативний стрес (ОС) [8, 11]. Механізм розвитку ОС при герпетичній інфекції є двостороннім: клітина генерує вільні радикали у спробі знищити патоген, тоді як вірус активно провокує накопичення активних форм кисню (АФК/ROS) для полегшення власної реплікації [8, 12]. Віруси герпесу стимулюють рецептори TLR2 на поверхні імунних клітин, що активує NADPH-оксидазу, виснажують рівень ендogenousного глутатіону та сприяють руйнуванню білка Nrf2, який відповідає за включення антиоксидантного захисту [5, 13]. Крім того, вірусні білки порушують роботу мітохондрій, змушуючи їх викидати супероксид-аніони [14].

Наслідки такого тривалого індукованого ОС є руйнівними для організму. Окрім карбонування білків та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран, у нервовій системі цей процес пов'язують з розвитком нейродегенерації (зокрема, хвороби Альцгеймера) [11, 15]. У контексті ендокринних органів хронічне запалення, зумовлене вірусною мімікрією хемокинів (через гени *U12*, *U51*, *U83*), на тлі поєднання АФК та внутрішньоклітинного накопичення заліза здатне запускати особливу форму клітинної загибелі — фероптоз [10, 11, 14]. Це призводить до деструкції паренхіми залоз і маніфестації гормональних розладів. Особливу клінічну складність становить здатність HHV-6 та HHV-7 до хромосомної інтеграції в теломери (сіHHV), що дозволяє їм уникати дії стандартних противірусних препаратів [8, 17].

Зважаючи на вищевикладене, детальна оцінка ризиків шкоди для здоров'я пацієнта, складання точних прогнозів щодо лікування ендокринної та супутньої патології потребують глибокого розуміння синергічної взаємодії ВЕБ, HHV-6 та HHV-7 з імунною системою та антиоксидантним статусом організму.

Мета: оцінити характер прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та частоту генотоксичних ушкоджень у пацієнтів з автоімунними ендокринопатіями та

хронічними мікст-герпесвірусними інфекціями (ВЕБ, HHV-6, HHV-7) залежно від кумулятивного вірусного навантаження, а також визначити структуру супутніх ендокринно-метаболических та генетичних факторів імуносупресії для оптимізації прогнозування лікування.

Матеріали та методи

Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів. Клініко-імунологічне обстеження виконували на базі кафедри інфекційних хвороб та клінічних підрозділів НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. У дослідження було залучено 50 пацієнтів з верифікованими маніфестними формами хронічної герпесвірусної інфекції на тлі автоімунних ендокринних захворювань. Серед обстежених осіб переважали чоловіки — 27 пацієнтів (54,0 %), жінок було 23 (46,0 %). Аналіз вікової структури досліджуваної когорти показав, що середній вік хворих становив $33,1 \pm 10,3$ року (віковий діапазон — від 17 до 58 років). Більшість обстежених (72,0 %) становили особи активного працездатного віку.

Залучення пацієнтів до дослідження здійснювали за умови підписання ними форми інформованої згоди на участь у науковій роботі та обробку персональних даних відповідно до основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини.

Молекулярно-генетичні методи дослідження. Верифікацію наявності нуклеїнових кислот збудників та оцінку рівня вірусного навантаження у біологічному матеріалі (зразки цільної крові та слини пацієнтів) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-Time PCR). У роботі використовували комерційні тест-системи та реагенти виробництва Euroimmun/Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG (Німеччина). Дослідження виконували відповідно до протоколів та інструкцій виробника. Застосовані тест-системи мали такі параметри аналітичної чутливості (нижня межа кількісного визначення):

— для вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів (HSV-1/2) — 100 інфікуючих одиниць (копій ДНК) в 1 мл зразка;

— для герпесвірусів людини 6-го та 7-го типів (HHV-6/7) — 150 інфікуючих одиниць (копій ДНК) в 1 мл зразка;

— для вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ/HHV-4) та цитомегаловірусу людини (CMV/HHV-5) — 400 інфікуючих одиниць (копій ДНК) в 1 мл зразка.

Реєстрацію сигналу та математичний розрахунок концентрації вірусної ДНК у досліджуваних пробах здійснювали в автоматичному режимі за допомогою програмного забезпечення ампліфікатора.

Імунологічні методи дослідження. Оцінку стану вродженої та адаптивної ланок імунітету, а також ідентифікацію базових субпопуляцій імунокомпетентних клітин виконували методом багатоколірної проточної цитометрії. Для фенотипування клітин застосовували панелі комерційних моноклональних антитіл, мічених флуорохромами, з реєстрацією відносних (%) та абсолютних (клітин/мкл, $\times 10^9$ /л) значень.

Диференціальний аналіз клітинних популяцій проводили за такими маркерами та їх поєднаннями:

— *Т-клітинна ланка*: загальні Т-лімфоцити (CD3⁺), Т-хелпери (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3⁺CD8⁺) із розрахунком імунорегуляторного індексу (CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺). Додатково оцінювали мінорні субпопуляції: подвійно позитивні (CD3⁺CD4⁺CD8⁺) та подвійно негативні (CD3⁺CD4⁺CD8⁻) Т-клітини;

— *В-клітинна ланка*: загальна фракція В-лімфоцитів (CD19⁺);

— *натуральні кілери (NK-клітини)*: загальний пул NK-клітин (CD3⁻CD16⁺/56⁺), а також щільність експресії цитотоксичних активаційних рецепторів CD94 та NKG2D⁺;

— *моноцитарно-макрофагальна система*: загальний вміст моноцитів/макрофагів та їх розподіл на функціональні субпопуляції: класичні (CD14⁺CD16⁻) та прозапальні/проміжні (CD14⁺CD16⁺) форми;

— *дендритні клітини (ДК)*: ідентифікацію ліній ДК проводили за наявністю молекул головного комплексу гістосумісності II класу (HLA-DR) за відсутності лінійно-специфічних маркерів лімфоцитів, з поділом на мієлоїдні (HLA-DR⁺/CD11c⁺) та плазмоцитоїдні ДК (HLA-DR/CD123⁺).

Аналіз флуоресценції та ґейтування досліджуваних клітинних популяцій проводили за допомогою сучасного проточного цитометра та спеціалізованого програмного забезпечення для багатопараметричного аналізу даних.

Лабораторні методи дослідження оксидативного статусу. Комплексний аналіз показників оксидативного стресу та антиоксидантного захисту проводили на базі акредитованої лабораторії ПП «Лабораторія др. Рьодгера, МДІ» (Київ, Україна/Limbach Gruppe, Берлін, Німеччина) з використанням стандартизованих аналітичних платформ.

Інтегральна антиоксидантна здатність (АОС). Визначення загального антиоксидантного потенціалу сироватки крові проводили фотометричним методом, що базується на здатності антиоксидантів зразка пригнічувати окиснення функціональних хромогенів пероксидом водню. Результати виражали в мікромолях на літр (мкмоль/л). Рівень > 320 мкмоль/л інтерпретували як високу антиоксидантну здатність, 280–320 мкмоль/л — як середню, < 280 мкмоль/л — як низьку.

Пероксили ліпідів (PerOx). Рівень загальних ліпідних пероксидів (включаючи пероксид водню, гідропероксид кумолу, пероксили лінолевої та ліноленової кислот) у сироватці крові визначали ензиматичним фотометричним

методом, що базується на пероксидазо-опосередкованій реакції пероксидів з хромогенним субстратом. Кількісну оцінку здійснювали за інтенсивністю забарвлення при заданій довжині хвилі. Результати виражали в мікромолях на літр. Референтні межі: норма — < 180 мкмоль/л; помірне оксидативне навантаження — 180–310 мкмоль/л; сильне навантаження — > 310 мкмоль/л.

Окиснення ДНК (8-ОН-дезоксигуанозин). Кількісне визначення вмісту 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину (8-ОН-dG) у сечі як прямого маркера радикального пошкодження ядерної та мітохондріальної ДНК здійснювали методом конкурентного імуоферментного аналізу (ELISA/ІФА). Використовували специфічні моноклональні антитіла до 8-ОН-dG. Оптичну щільність вимірювали на мікропланшетному спектрофотометрі. Концентрацію розраховували за калібрувальною кривою та виражали в нанограмах на мілілітр (нг/мл). Верхня референтна межа становила 12,9 нг/мл.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Перевірку типу розподілу кількісних показників виконували з використанням критеріїв Шапіро — Вілка та Колмогорова — Смирнова. Отримані дані подавали у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$) або у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху [$Me (Q1; Q3)$] залежно від типу розподілу. Для оцінки статистичної значущості відмінностей між групами застосовували параметричний t-критерій Стюдента або неелементний U-критерій Манна — Вітні. Аналіз взаємозв'язків між вірусним навантаженням та імунологічними параметрами здійснювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значущості приймали за $p < 0,05$.

Результати

Аналіз поширеності мікст-герпесвірусних інфекцій в обстежених пацієнтів

Важливим етапом роботи стала оцінка представленості та комбінацій активних герпетичних інфекцій серед загальної групи пацієнтів. Отриманий розподіл свідчить про домінування феномену коінфікування (мікст-інфекцій), що суттєво ускладнює клінічний перебіг та прогноз лікування.

Дані розподілу пацієнтів за кількістю одночасно верифікованих активних типів вірусів та клініко-імунологічну характеристику груп наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Спектр герпесвірусного навантаження та клініко-імунологічна характеристика у досліджуваній групі

Кількість активних типів герпесу в одного пацієнта	Частка пацієнтів, %	Клініко-імунологічна характеристика групи
Один тип (моноінфекція)	34	Локальні або класичні транзиторні прояви
Два типи	11	Помірна імуносупресія, активація прооксидантного каскаду
Три типи	33	Синергічне пригнічення Т-хелперів та NK-клітин
Чотири типи	22	Глибокий системний імунodefіцит, високий ризик фероптозу та ендокринопатій

Як свідчать отримані дані, лише у 34 % обстежених осіб патологічний процес зумовлений моноінфекцією. У переважної більшості пацієнтів (66 % сумарно) реєструються полікомпонентні мікст-інфекції: поєднання двох типів виявлено у 11 %, трьох — у 33 %, а чотирьох — у 22 % випадків.

Така висока частота три- та чотириккомпонентних герпетичних асоціацій (сумарно 55 %) є чітким маркером неспроможності протівірусного імунітету. Одночасна персистенція, наприклад, ВЕБ, HHV-6 та HHV-7 викликає каскадну деградацію молекул МНС-I та МНС-II, блокує диференціацію Т-хелперів першого типу та активність натуральних кілерів (NK-cells).

Для практичного ендокринолога наявність у 22 % пацієнтів міксту з чотирьох типів вірусів герпесу означає критично високий рівень тканинної деструкції. Сумація вірусних стратегій евазії призводить до безперервного оксидативного навантаження клітин залоз внутрішньої секреції, викликаючи масивне ПОЛ та пошкодження ядерної ДНК, що згодом ініціює фероптоз і повний зрив імунної толерантності з маніфестацією автоімунних захворювань.

Аналіз коморбідних станів та передумов розвитку імуносупресії

Для з'ясування першопричин формування глибокого імунodefіцитного стану та високої частоти мікст-герпетичного інфікування в обстеженій когорті пацієнтів було проведено детальний аналіз супутньої соматичної патології та генетичного анамнезу.

Отримані результати структуровано у вигляді відсоткового розподілу провідних чинників імуносупресії (табл. 2).

Аналіз структури коморбідності демонструє, що провідним фактором формування тривалої імуносупресії є генетичний базис (40 %), зумовлений мутаціями у генах, що координують імунну відповідь (зокрема, генах рецепторного розпізнавання PRR, TLR та сигнальних шляхів інтерферогенезу). Це створює первинну лабільність імунітету, полегшуючи вірусам реалізацію механізмів евазії.

Друге місце за значущістю розділили порушення процесів метилювання (20 %) та інсулінорезистентність (ІР) (20 %).

Зниження потенціалу метилювання блокує адекватний епігенетичний контроль, що супроводжується неконтрольованою деметиляцією вірусних промоторів та полегшенням реплікації латентних герпесвірусів. ІР як макрометаболічний чинник через каскади хронічної гіперінсулінемії та накопичення прозапальних адипокінів формує стійкий імунометаболічний блок, гальмуючи проліферацію специфічних Т-кілерів і стимулюючи ОС.

Ендокринна патологія, зокрема патологія щитоподібної залози (10 %), формує синдром взаємного обтяження. АІТ знижує метаболічну та мітохондріальну активність імунокomпетентних клітин. Водночас захворювання печінки та органів травлення (10 %) порушують процеси ендогенної детоксикації, посилюючи системний оксидативний та карбонільний стрес, що є тригером фероптозу.

Таким чином, коморбідний профіль обстежених хворих вказує на мультифакторний генез імуносупресії, а ендокринно-метаболічні порушення (ІР та тиреоїдна патологія сумарно у 30 % пацієнтів) є ключовими ланками формування порочного кола патогенезу мікст-герпесвірусних інфекцій.

Динаміка маркерів оксидативного стресу та деструкції біомолекул

Для розуміння характеру прогресування вірусіндукованих патологічних процесів проведено порівняльний аналіз стану прооксидантної системи в обстеженій когорті хворих у динаміці за 2024 та 2025 роки.

Результати моніторингу провідних чинників розвитку оксидативного стресу наведено в табл. 3.

Подані результати свідчать про декомпенсацію антиоксидантного захисту організму хворих протягом одного року спостереження. Головною тенденцією є вірогідне зменшення частки пацієнтів без ознак ОС — з 50 до 33 %. Це свідчить про залучення більшості осіб у хронічний прооксидантний каскад під впливом персистенції герпесвірусів [8, 12].

Частка уражень за рахунок ПОЛ залишається стабільно високою (43 % у 2024 р. проти 42 % у 2025 р.). Це вказує на безперервний хронічний деструктивний вплив вільних радикалів на фосфоліпідні пласти клітинних мембран тканин-мішеней.

Таблиця 2. Структура причин та коморбідних факторів імуносупресії у пацієнтів із герпесвірусними мікст-інфекціями

Провідні чинники та причини імуносупресії	Частка пацієнтів, %	Патогенетичний зв'язок із герпесвірусною персистенцією
Мутація генів, що відповідають за роботу імунної системи	40	Первинна генетично детермінована слабкість протівірусної ланки захисту
Порушення метилювання	20	Епігенетичні розлади, порушення синтезу ДНК та супресія Т-клітинної ланки
Інсулінорезистентність	20	Метаболічний блок імуногенезу, хронічне системне низькоінтенсивне запалення
Патологія щитоподібної залози	10	Гормональний дисбаланс, дефіцит тиреоїдних стимуляторів імуніцитів
Захворювання печінки та органів травлення	10	Системна ендотоксемія, порушення синтезу білків гострої фази та детоксикації

Таблиця 3. Порівняння динаміки проявів оксидативного стресу в обстежених пацієнтів (2024–2025 рр.)

Характеристика та провідний чинник оксидативного статусу	Частка пацієнтів, 2024 р. (%)	Частка пацієнтів, 2025 р. (%)	Вектор метаболічних змін
Відсутність оксидативного стресу	50	33	Стрімке звуження фізіологічної норми
Наявність ОС за рахунок перекисного окиснення ліпідів	43	42	Стабільно висока деструкція клітинних мембран
Наявність ОС за рахунок виснаження запасів глутатіону	7	0	Повна декомпенсація та виснаження першої лінії захисту
Наявність ОС за рахунок радикального окиснення ДНК	0	25	Маніфестація глибокої генотоксичності й мітохондріального блоку

Повну критичну перебудову зафіксовано в системі внутрішньоклітинного тіолового захисту. Зниження реєстрації ОС за рахунок виснаження глутатіону з 7 до 0 % не означає поліпшення стану, а свідчить про завершення фази адаптації та перехід процесу на глибинний макромолекулярний рівень.

Цей перехід підтверджується різким стрибком частоти деструкції генетичного матеріалу (на підставі накопичення 8-ОН-дезоксигуанозину) з 0 до 25 %. Маніфестація системного окиснення ДНК у чверті обстежених хворих протягом року є прямим наслідком тривалого мітохондріального блоку та деградації чинника Nrf2 під впливом вірусних протеїнів [5, 14]. Накопичення пуринових мутацій у ядерному апараті клітин на тлі ПОЛ створює класичне патогенетичне плато для запуску деструктивного фероптозу паренхіми залоз внутрішньої секреції, що різко погіршує довгостроковий ендокринний прогноз.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку вірусного навантаження та системної генотоксичності

Для статистичного підтвердження ролі персистенції кількох патогенів у деструкції генетичного апарату клітин було проведено кореляційний аналіз за Пірсоном. Оцінювали взаємозв'язок між кількістю одночасно активних типів герпесвірусів (n) у пацієнта та частотою виявлення ознак радикального окиснення ДНК (на підставі надлишку 8-ОН-дезоксигуанозину в сечі).

Результати аналізу засвідчили наявність сильного прямого лінійного зв'язку між досліджуваними ознаками (коефіцієнт кореляції Пірсона $r = 0,89$) при ви-

сокому рівні статистичної значущості ($p < 0,001$), що візуалізовано на рис. 1.

Математичний розподіл дозволив чітко диференціювати обстежену когорту хворих на дві клініко-патогенетичні групи залежно від рівня загрози для клітинного пулу організму:

- 1) група А (низький/середній ризик, «зелена зона»):
 - включає пацієнтів із моноінфекцією ($n = 1$) та двокомпонентними мікст-варіантами ($n = 2$);
 - при ізолюваному перебігу одного типу герпесу частота окиснення ДНК є мінімальною і становить лише 2,5 %;
 - при коінфікуванні двома типами цей показник помірно зростає до 11,0 %, що свідчить про збереження компенсаторних можливостей тіолової та ферментної антиоксидантних систем клітини (глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази);
 - 2) група Б (високий ризик, «червона зона»):
 - включає пацієнтів із три- ($n = 3$) та чотириконтинентними ($n = 4$) активними вірусними асоціаціями;
 - приєднання третього активного типу герпесвірусу є критичною точкою перелому патогенезу: частота деструкції ядерного та мітохондріального матеріалу стрімко збільшується майже втричі, досягаючи 32,5 %;
 - своєї кульмінації генотоксичний ефект набуває при мікст-інфекції з чотирьох типів, де ознаки окиснення ДНК реєструються у 57,5 % пацієнтів.
- Отримана закономірність доводить, що герпесвірусна сумація чинить ефект кумулятивного метаболічного вибуху. Перехід пацієнта у «червону зону» (3 та більше

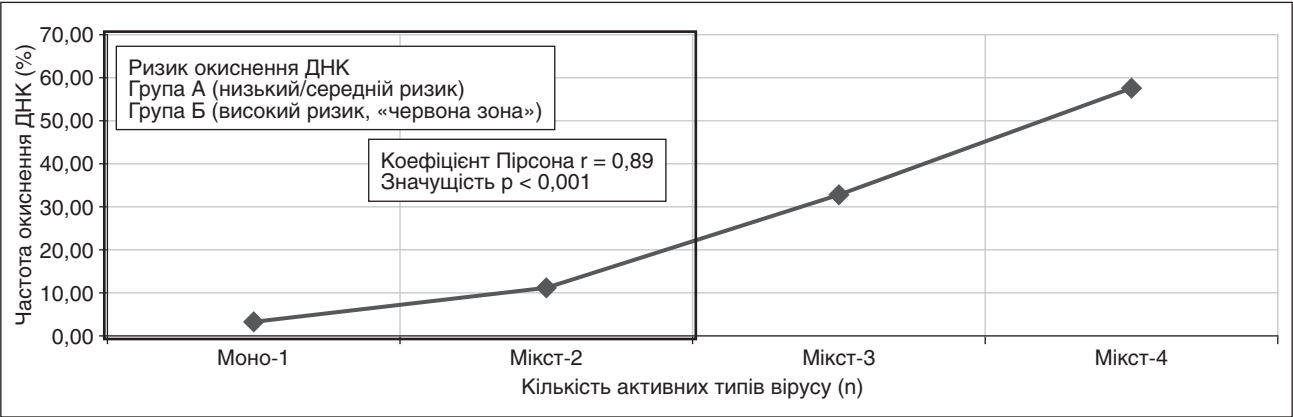


Рисунок 1. Залежність генотоксичності від вірусного навантаження

типів вірусів) означає деградацію білка Nrf2 та тривале «підтікання» мітохондріальних супероксид-аніонів під дією вірусних протеїнів (наприклад, білка U21).

Така висока частота пошкодження ДНК (до 57,5 % при мікст-4) на тлі ПОЛ є прямим молекулярним тригером фероптозу паренхіматозних клітин ендокринних органів. Це обґрунтовує диференційований підхід до терапії: пацієнти групи Б потребують негайної агресивної антиоксидантної підтримки та інтенсивної протівірусної схеми для зниження кількості активних реплікуючих фракцій вірусу.

Обговорення

Отримані під час дослідження результати свідчать про існування чіткого, патогенетично обґрунтованого взаємозв'язку між рівнем кумулятивного герпесвірусного навантаження, ступенем декомпенсації антиоксидантного захисту та глибиною макромолекулярних ушкоджень у пацієнтів з хронічною імуносупресією. Наявність полікомпонентних мікст-інфекцій у 66 % обстежених осіб підтверджує гіпотезу про синергічний характер супресивної дії лімфотропних герпесвірусів, що суттєво обтяжує соматичний та ендокринний статус хворих [18].

Аналізуючи імунологічні аспекти персистенції виявлених патогенів, слід зазначити, що кожен із них має еволюційно відточені молекулярні механізми ухиляння від імунного нагляду. ВЕБ спрямовує свій потенціал на забезпечення довічної латентності у В-лімфоцитах шляхом пригнічення апоптозу та експресії vIL-10, що викликає глибокий дисбаланс гуморальної ланки захисту [19]. Водночас бетагерпесвіруси 6-го та 7-го типів (HHV-6, HHV-7) деорганізують клітинну ланку імунітету, демонструючи виражений тропізм до зрілих CD4⁺ Т-лімфоцитів та NK-клітин [20].

Спільним вектором дії HHV-6 та HHV-7 є експресія специфічного протеїну U21, який зв'язується з молекулами МНС I класу та перенаправляє їх у лізосоми для деградації, роблячи інфіковані клітини «невидимими» для цитотоксичних Т-лімфоцитів [5, 9]. Крім того, пригнічення лігандів активації натуральних кілерів (MICA, MICB) та даунрегуляція поверхневих маркерів CD4, CD3 і CXCR4 призводять до функціонального паралічу імунітетів [6, 8]. Важливою особливістю HHV-7, яка мінімізує його контакт із нейтралізуючими антитілами та системою комплементу в позаклітинному просторі, є переважання безпосереднього міжклітинного поширення (cell-to-cell spread) шляхом індукції синцитієутворення [8, 12].

Особливий інтерес для клінічної ендокринології становить коморбідний профіль обстежених хворих. Виявлена висока частота генетичних мутацій імунної системи (40 %) та порушень процесів метилювання (20 %) вказує на первинну схильність цієї когорти до неефективної протівірусної відповіді. Зниження потенціалу метилювання веде до деметилювання вірусних промоторів, що полегшує транскрипцію генів мімікрії (*U12*, *U51*, *U83*) та прискорює реплікацію патогенів [7, 11].

Ендокринно-метаболічні чинники, як-от IP (20 %) та патологія щитоподібної залози (10 %), формують стійкий прозапальний адипокіновий і цитокіновий фон, який блокує процеси нормального імуногене-

зу. Постійна стимуляція рецепторів TLR2 вірусними антигенами на тлі гормонального дисбалансу активує NADPH-оксидазу, запускаючи масивне утворення активних форм кисню (АФК/ROS) [4, 13].

Результати ретроспективного моніторингу за 2024–2025 роки наочно демонструють еволюцію оксидативного стресу від адаптивної фази до необоротної макромолекулярної деструкції. Стабільне ушкодження мембранних ліпідів (на рівні 42–43 %) у поєднанні з повним виснаженням внутрішньоклітинних запасів глутатіону (падіння до 0 % у 2025 р.) відображає неспроможність ендогенних антиоксидантних систем протистояти вірусному тиску [12, 15]. Стрімке зростання частоти радикального окиснення ДНК з 0 до 25 % є прямим наслідком індукованої вірусними білками деградації транскрипційного фактора Nrf2 та порушення роботи мітохондрій [4, 14].

Доведена у дослідженні сильна пряма кореляція за Пірсоном ($r = 0,89$; $p < 0,001$) між кількістю активних типів герпесвірусів та частотою генотоксичності дозволяє чітко розмежувати пацієнтів за зонами клінічного ризику. Перехід хворих із «зеленої зони» (моно- та бікомпонентні інфекції) до «червоної зони» (третій та четвертий типи вірусів), у якій окиснення ДНК стрімко зростає до 32,5 та 57,5 % відповідно, свідчить про кумулятивний характер прооксидантного вибуху.

З погляду сучасної молекулярної медицини, поєднання вираженого ПОЛ (277,0 мкмоль/л) та системного пошкодження пуринових основ ДНК (13,5 нг/мл за 8-ОН-dG) на тлі накопичення заліза створює класичний патогенетичний фундамент для ініціації фероптозу — особливої форми програмованої загибелі клітин паренхіми ендокринних залоз [15]. Деструкція тиреоцитів або інсулоцитів внаслідок фероптозу призводить до масивного виходу внутрішньоклітинних автоантігенів, що ініціює або поглиблює перебіг аутоімунних ендокринопатій (АІТ, цукрового діабету 1-го типу тощо). Додатковим ускладнюючим фактором є здатність HHV-6 та HHV-7 до хромосомної інтеграції в теломери (сіHHV), що робить їх резервуари недосяжними для стандартних протівірусних нуклеозидів [6, 12].

Таким чином, пацієнти з полікомпонентними герпесвірусними мікст-інфекціями потребують обов'язкового скринінгу показників оксидативного статусу та пошкодження ДНК. Ураження пацієнтів із «червоної зони» обґрунтовує необхідність відходу від монотерапії та впровадження комплексних індивідуалізованих схем, що включають агресивну патогенетичну антиоксидантну підтримку (препарати глутатіону, селену, цинку, коферменту Q10 та рослинних поліфенолів) для блокування генотоксичного стресу, відновлення потенціалу метилювання та запобігання феропотичній деструкції органів-мішеней.

Висновки

Хронічна персистенція лімфотропних герпесвірусів (ВЕБ, HHV-6, HHV-7) супроводжується формуванням глибокого метаболічного дисонансу — вираженою активацією перекисного окиснення ліпідів сироватки крові (до 277,0 [212,0; 298,0] мкмоль/л) та генотоксич-

ним ушкодженням ядерної і мітохондріальної ДНК за показником 8-ОН-дезоксигуанозину сечі (13,5 [11,8; 14,2] нг/мл), незважаючи на збереження високих значень інтегральної антиоксидантної здатності (364,0 мкмоль/л).

У структурі протівірусної резистентності обстежених хворих домінує феномен коінфікування (66 % випадків), причому більшість пацієнтів (55 %) має три- та чотирикомпонентні активні вірусні асоціації, що свідчить про синергійний характер супресивного впливу патогенів на імунну систему.

Провідним чинником формування хронічної імуносупресії є генетично детермінована слабкість протівірусного захисту (40 %), тоді як коморбідні ендокринно-метаболическі порушення, зокрема інсуліно-резистентність і патологія щитоподібної залози, сумарно визначають імуносупресивний фон у 30 % пацієнтів, замикаючи порочне коло взаємного обтяження вірусної та ендокринної патологій.

Ретроспективний моніторинг (2024–2025 рр.) виявив неухильне прогресування прооксидантного навантаження з виснаженням адаптаційних резервів: частка метаболічно стабільних осіб скоротилася з 50 до 33 %, а декомпенсація тілової системи (зниження глутатионового захисту до 0 %) супроводжувалося критичною маніфестацією системного окиснення ДНК у 25 % пацієнтів протягом одного року.

Математично доведено наявність сильного прямого лінійного зв'язку між кумулятивним вірусним навантаженням та частотою генотоксичності ($r = 0,89$; $p < 0,001$). Встановлено, що приєднання третього та четвертого активних типів герпесвірусів («червона зона») спричиняє прооксидантний вибух зі зростанням частоти ушкодження ДНК до 32,5 та 57,5 % відповідно. Таке поєднання системної генотоксичності та перекисдозу ліпідів є тригером для запуску фероптозу паренхіми ендокринних органів, що обґрунтовує необхідність включення інтенсивної антиоксидантної та протівірусної підтримки у схеми лікування пацієнтів даної категорії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого фінансового, особистого чи професійного конфлікту інтересів, який міг би вплинути на хід дослідження, інтерпретацію отриманих результатів, висновки або зміст цієї статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана без залучення комерційного фінансування чи спонсорської підтримки з боку фармацевтичних компаній або виробників лабораторного обладнання та тест-систем.

Список літератури

1. Branda F, Romano C, Pavia G, Bilotta V, Locci C, Azzena I, et al. Human T-Lymphotropic Virus (HTLV): Epidemiology, Genetic, Pathogenesis, and Future Challenges. *Viruses*. 2025 May 1;17(5):664. doi: 10.3390/v17050664. PMID: 40431676; PMCID: PMC12115942.

2. Lu L, Fan M, Li X, Su W, Wang X, Xue Y, et al. Herpesvirus-associated diseases: biomarkers and advancements in clinical research. *Virol J*. 2025 Jun 2;22(1):177. doi: 10.1186/s12985-025-02795-7. PMID: 40457345; PMCID: PMC12128367.

3. Asouri M, Sahraian MA, Karimpoor M, Fattahi S, Motamed N, Doosti R, et al. Molecular Detection of Epstein-Barr Virus, Human Herpes Virus 6, Cytomegalovirus, and Hepatitis B Virus in Patients with Multiple Sclerosis. *Middle East J Dig Dis*. 2020 Jul;12(3):171-177. doi: 10.34172/mejdd.2020.179. PMID: 33062222; PMCID: PMC7548094.

4. Silva JM, Alves CEC, Pontes GS. Epstein-Barr virus: the mastermind of immune chaos. *Front Immunol*. 2024 Feb 7;15:1297994. doi: 10.3389/fimmu.2024.1297994. PMID: 38384471; PMCID: PMC10879370.

5. Zhao Y, Zhang Q, Zhang B, Dai Y, Gao Y, Li C, et al. Epstein-Barr Viruses: Their Immune Evasion Strategies and Implications for Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 26;25(15):8160. doi: 10.3390/ijms25158160. PMID: 39125729; PMCID: PMC11311853.

6. Eliassen E, Di Luca D, Rizzo R, Barao I. The Interplay between Natural Killer Cells and Human Herpesvirus-6. *Viruses*. 2017 Dec 1;9(12):367. doi: 10.3390/v9120367. PMID: 29194419; PMCID: PMC5744142.

7. Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res*. 2020 Apr;176:104720. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104720. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044155.

8. Verbeek R, Vandekerckhove L, Van Cleemput J. Update on human herpesvirus 7 pathogenesis and clinical aspects as a roadmap for future research. *J Virol*. 2024 Jun 13;98(6):e0043724. doi: 10.1128/jvi.00437-24. Epub 2024 May 8. PMID: 38717112; PMCID: PMC11237674.

9. Sebastiano M, Chastel O, de Thoisy B, Eens M, Costantini D. Oxidative stress favours herpes virus infection in vertebrates: a meta-analysis. *Curr Zool*. 2016 Aug;62(4):325-332. doi: 10.1093/cz/zow019. Epub 2016 Mar 17. PMID: 29491920; PMCID: PMC5829443.

10. Sutter J, Bruggeman PJ, Wigdahl B, Krebs FC, Miller V. Manipulation of Oxidative Stress Responses by Non-Thermal Plasma to Treat Herpes Simplex Virus Type 1 Infection and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 28;24(5):4673. doi: 10.3390/ijms24054673. PMID: 36902102; PMCID: PMC10003306.

11. Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Effects of oxidative stress on viral infections: an overview. *npj Viruses*. 2025;3:27. <https://doi.org/10.1038/s44298-025-00110-3>.

12. Wang JQ, Yang HY, Shao X, Jiang XY, Li JM. Latent, Early or Late Human Herpes Virus-6B Expression in Adult Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Association of Virus Life Cycle with Inflammatory Cytokines in Brain Tissue and Cerebral Spinal Fluid. *Neuroscience*. 2022 Nov 10;504:21-32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.08.021. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36067950.

13. Kim B, Kim YS, Li W, Kwon EB, Chung HS, Go Y, et al. Ginsenoside Rg5, a potent agonist of Nrf2, inhibits HSV-1 infection-induced neuroinflammation by inhibiting oxidative stress and NF-κB activation. *J Ginseng Res*. 2024 Jul;48(4):384-394. doi: 10.1016/j.jgr.2024.01.006. Epub 2024 Feb 5. PMID: 39036736; PMCID: PMC11258381.

14. Zhou R, Wei K, Li X, Yan B, Li L. Mechanisms of ferroptosis and the relationship between ferroptosis and ER stress after JEV and HSV infection. *Front Microbiol*. 2024 Sep 11;15:1415417. doi: 10.3389/fmicb.2024.1415417. PMID: 39323885; PMCID: PMC11422203.

15. Gadhav DG, Sugandhi VV, Jha SK, Nangare SN, Gupta G, Singh SK, et al. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing*

Res Rev. 2024 Aug;99:102357. doi: 10.1016/j.arr.2024.102357. Epub 2024 Jun 1. PMID: 38830548.

16. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Aug 4;6(1):291. doi: 10.1038/s41392-021-00687-0. PMID: 34344870; PMCID: PMC8333067.

17. Wood ML, Royle NJ. Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Models of Viral Genome Release from the Telomere and Impacts on Human Health. *Viruses.* 2017 Jul 12;9(7):184. doi: 10.3390/v9070184. PMID: 28704957; PMCID: PMC5537676.

18. Alibek K, Baiken Y, Kakpenova A, Mussabekova A, Zhussupbekova S, Akan M, et al. Implication of human herpesviruses in oncogenesis through immune evasion and suppression. *Infect Agent Cancer.*

2014 Jan 20;9(1):3. doi: 10.1186/1750-9378-9-3. PMID: 24438207; PMCID: PMC3904197.

19. Wang Z, Chang X, Cheng X. Epstein-Barr virus in thyroid disease: an integrated immunovirological perspective. *Front Immunol.* 2025 Oct 28;16:1687214. doi: 10.3389/fimmu.2025.1687214. PMID: 41229422; PMCID: PMC12602404.

20. Debuysschere C, Ouafi M, Nekoua MP, et al. Inverse relationship between Epstein-Barr virus serostatus and anti-glutamic acid decarboxylase autoantibody levels. *Immunol Res.* 2026;74:39. <https://doi.org/10.1007/s12026-026-09778-y>.

Отримано/Received 27.05.2026

Рецензовано/Revised 10.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 11.07.2026 ■

Information about authors

Yevheniia V. Sydorenko, PhD, Assistant, Department of Infectious Diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: esydorenko310823@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-8729-4923>

Oleksandr K. Duda, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: duda.doc.med@gmail.com; phone: +380 (97) 668-71-59; <https://orcid.org/0000-0002-0138-884X>

Alla P. Golub, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: gala.med@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1247-4644>

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 work was conducted without any commercial funding or sponsorship from pharmaceutical companies or manufacturers of laboratory equipment and test systems.

Ye. V. Sydorenko, O. K. Duda, A. P. Golub

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Evaluation of prooxidant-antioxidant imbalance and systemic genotoxicity in patients with autoimmune endocrine diseases and chronic associations of lymphotropic human herpesviruses

Abstract. Background. Chronic persistence of lymphotropic human herpesviruses (HHV) serves as a potent driver of systemic immune dysfunction and oxidative stress, potentially initiating or exacerbating autoimmune endocrine disorders. The purpose of the study was to evaluate the pattern of prooxidant-antioxidant imbalance and the frequency of genotoxic damage in patients with chronic mixed herpesvirus infections (Epstein-Barr virus, HHV-6, HHV-7) depending on cumulative viral load, and to identify the distribution of concomitant endocrine-metabolic and genetic immunosuppression factors. **Materials and methods.** Patients with autoimmune endocrine diseases and chronic mixed herpesvirus infections were enrolled in the study. Laboratory analysis of blood serum and urine included the evaluation of total antioxidant capacity, lipid peroxides, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. Statistical processing was performed using Pearson's and Shapiro-Wilk tests. **Results.** Multicomponent mixed infections were verified in 66 % of patients, with 55 % presenting associations of 3 or 4 active viral types. The primary immunosuppressive factors identified

were genetic mutations (40 %), insulin resistance (20 %), and methylation disorders (20 %). During the follow-up period (2024–2025), the proportion of individuals without oxidative stress dropped from 50 to 33 %, while glutathione depletion was accompanied by the manifestation of radical DNA oxidation in 25 % of patients. A strong direct correlation was found between the number of active viruses and the frequency of genotoxicity ($r = 0.89$) ($p < 0.001$). In individuals with 3 and 4 pathogen types ("red zone"), the frequency of DNA damage reached 32.5 and 57.5 %, respectively. **Conclusions.** The accumulation of more than two active herpesvirus types triggers a prooxidant explosion with systemic nucleic acid damage and lipid peroxidation. This sequence forms a pathogenic trigger for ferroptosis of the endocrine gland parenchyma, justifying the inclusion of aggressive antioxidant support in therapeutic regimens.

Keywords: autoimmune endocrine diseases; mixed herpesvirus infection; oxidative stress; 8-OH-deoxyguanosine; insulin resistance; ferroptosis

Maryam I. Salman, Fiham Jassim Al-Obaidi, Ibraheem A. Shabeeb
Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Iraq

The role of irisin, insulin resistance and liver enzymes in women with infertility

Abstract. Background. Infertility is a condition associated with metabolic issues, such as insulin resistance and liver dysfunction. Irisin has the potential to impact both reproductive and metabolic functions. Several studies revealed that irisin has been reported to be a biological indicator of insulin resistance. The purpose of the study was to determine the correlation between the serum irisin level, insulin resistance, liver enzymes, and hormonal and metabolic parameters in women with primary infertility. **Materials and methods.** This was a prospective case-control study that was going to involve 100 women (50 primary infertile and 50 fertile controls) attending the Maternity and Children Hospital in Ramadi, Iraq, between March 2025 and January 2026. Serum irisin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), lipid profile, glucose, vitamin D, liver enzymes and inflammatory markers were determined. The HOMA-IR index was used to measure insulin resistance. Correlations and ROC curve analysis were done, and the statistical analysis was carried out using SPSS. **Results.** Significantly higher concentrations of irisin, LH, FSH, cholesterol, triglycerides, HOMA-IR, liver enzymes, and inflammatory markers were observed in infertile women compared to controls ($P < 0.001$). Conversely, vitamin D levels were greatly decreased ($P < 0.001$). Serum irisin showed significant positive correlations with cholesterol ($r = 0.2880$, $p = 0.0425$), glucose ($r = 0.3513$, $p = 0.0124$), and alanine aminotransferase ($r = 0.4212$, $p = 0.0023$). The analysis of ROC curves showed that irisin is a good predictor of infertility. Irisin might be associated with the changes in glucose levels, although its association with insulin resistance is weak and needs further research. **Conclusions.** The high level of irisin in infertile women may be a compensating metabolism in connection with hormonal imbalance and insulin resistance. It seems that irisin has a strong correlation with the presence of metabolic and hepatic dysfunction in infertility and may be a promising biomarker to use in diagnosis and a potential therapeutic target in reproductive disorders.

Keywords: insulin resistance; metabolic dysfunction; irisin; infertility; vitamin D; liver enzymes

Introduction

Women with infertility are suffering from a dysfunction in their reproductive system. It can be caused by many pathological changes in the feminine reproductive system including those of the uterus, ovaries plus fallopian tubes [1]. Approximately 48 million women globally suffer from infertility, it is categorized as primary plus secondary, primary infertility describe as cases with no history of pregnancy, whereas secondary infertility refers to the struggle to achieve a subsequent pregnancy [2].

There are various identified reasons related to infertility, comprising ovulation disturbances, irregular uterine role, block in the fallopian tubes, dietary habits, chromosomal anomalies, stress level, obesity, genetic mutations plus environmental properties [3, 4]. Hormonal disturbances have been considered as the main causes of female infertility, the transition of non-growing follicles into the growth phase can be enhanced by the synergistic action of pituitary hormones [5].

Irisin is a myokine recognized by Boström et al. in 2012, it is created as a result of fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) cleavage, the expression of FNDC5 gene was upregulated by the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC1 α) in skeletal muscle as a response to physical exercise [6]. Irisin is stated to increase glucose acceptance in skeletal muscle cells by enhancing the GLUT4 insertion in the outer surface of the plasma membrane [7]. Moreover, irisin has been reported to contribute in the process of altering white adipocytes to brown adipocytes plus enhancing thermogenesis via the triggering of p38 MAPK as well as ERK MAPK signaling path [8].

Insulin resistance was shown to be current in 20.5 % of female with infertility [9]. Hyperinsulinemia associated with insulin resistance results in raised concentrations of serum testosterone plus luteinizing hormone (LH) leads to infertility in women [10].

Several studies revealed that irisin has been reported to be a biological indicator of insulin resistance [11–13]. Assumed the dominance of insulin resistance amongst most females with infertility and the probable relationship of irisin with insulin sensitivity, it is acceptable that irisin may participant in the pathogenesis of infertility and reproductive system disturbance, and it may be a potential new biomarker for this disorder [14]. Remarkably, together obesity plus insulin resistance have been documented as a major independent supporter to women infertility which suggests a possible relationship between liver steatosis plus women infertility [15].

Irisin have many physiological roles, comprising improvement of insulin sensitivity, anti-inflammatory functions, and antioxidant stress defense [16, 17]. These physiological roles are carefully connected to the central pathophysiological variations in the infertility, constructing irisin an extremely tempting research aim in the infertility discipline, in addition comprehension the irisin correlation with other physiological markers could create a unique strategies for infertility treatments as well as improved patient consequences so this study designed to explore whether serum irisin can aid as a reliable biomarker for infertility. To attain this, the study was planned to examine and to compare serum irisin concentrations in 50 women suffering from infertility against 50 healthy age-matched women. Moreover, the study also examined the relationship between serum irisin concentrations and the insulin resistance, vitamin D, liver enzymes and many other physiological parameters included in this study.

The purpose of the study was to determine the correlation between the serum irisin level, insulin resistance, the level of liver enzymes functions, and the level of hormonal and metabolic parameters in women with primary infertility.

Materials and methods

The study was a case control study on women aged 25–35 years between March 2025 and January 2026 in the Maternity and Children Hospital in Ramadi City, Iraq. There were 100 participants who were recruited (50 women with primary infertility and 50 age-matched fertile healthy controls).

Inclusion criteria included women between 20 and 40 years of age, whereas exclusion criteria were women under the age of 20 and over 40, women with diabetes, thyroid di-

seases, neoplasms, kidney problems, heart disease, Cushing syndrome and ovarian tumor.

Five milliliters of fasting venous blood samples were collected in the morning; 2 mL were put in EDTA tubes to determine erythrocyte sedimentation rate (ESR) and white blood cell (WBC) count and the rest 3 mL were centrifuged to get serum which was kept at –70 °C until analysis.

Enzyme-linked colorimetric analyzes were used to measure serum glucose, liver enzymes (AST, ALT, GGT), total cholesterol (TC), and triglycerides (Abbott Diagnostics, Illinois, USA). The determination of ESR was done via the Westergren method (BD, Plymouth, UK). ELISA kits (PerkinElmer, USA) were used to measure serum concentrations of irisin, insulin, follicle-stimulating hormone (FSH), and LH. The insulin resistance was measured with the help of the homeostasis model assessment (HOMA-IR) calculated as [(fasting insulin (nU/mL) × fasting glucose (mg/dL)/405)].

The research design was carried out in compliance with the requirements of the Declaration of Helsinki, and it was accepted by the institutional ethics committee.

Statistical analysis was completed via GraphPad Prism (version 8.0), OriginPro (2024), and MedCalc (version 19.1.1). Continuous variables were compared between groups via Student’s t-test, with a P-value < 0.05 reflected a statistically significant. The link between Irisin with other variables was assessed via Pearson’s correlation coefficient (r). To evaluate the diagnostic performance of the irisin, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was done, area under the curve (AUC) was deliberate.

The research plan was endorsed by the Institutional Ethics Committee, and all the activities were performed in line with the aspects of the Declaration of Helsinki. All participants had signed informed consent before collection of samples.

Results

Comparison of anthropometric, inflammatory, metabolic and hormonal parameters of fertile and infertile women

The subjects enrolled in this study were alienated in two groups control and infertile women. Anthropometric, physiological that exhibited significant alteration between these sets of women are obtainable in Table 1. Infertile women had

Table 1. Anthropometric, physiological parameters and hormones in fertile and infertile women, mean ± SD

Parameter	Control (n = 50)	Infertile (n = 50)	P-value
Age (years)	28.460 ± 1.631	28.600 ± 1.485	0.6546
BMI (kg/m²)	23.170 ± 1.062	25.820 ± 1.146	< 0.0001
WBC	6.5520 ± 0.3019	8.0720 ± 0.4620	< 0.0001
ESR (mm/hr)	10.1400 ± 0.4450	14.9700 ± 0.7753	< 0.0001
TG (mg/dL)	82.020 ± 4.826	108.40 ± 12.44	< 0.0001
Cholesterol (mg/dL)	153.50 ± 12.80	205.60 ± 18.77	< 0.0001
LH (mIU/mL)	5.4980 ± 0.7753	8.9240 ± 0.7509	< 0.0001
FSH (mIU/mL)	5.5160 ± 0.5211	5.8500 ± 0.3813	0.0004
Irisin (ng/mL)	12.280 ± 1.465	18.130 ± 1.723	< 0.0001
Vitamin D (ng/mL)	35.420 ± 4.307	18.920 ± 3.406	< 0.0001

Table 2. Comparison of glycemic parameters between fertile and infertile women, mean ± SD

Parameter	Control (n = 50)	Infertile (n = 50)	P-value
Fasting glucose (mg/dL)	82.550 ± 5.840	101.200 ± 2.862	< 0.0001
Insulin (mIU/mL)	8.4760 ± 0.6891	14.490 ± 1.557	< 0.0001
HOMA-IR	1.6320 ± 0.1904	3.5780 ± 0.3801	< 0.0001

Table 3. Alterations in liver enzyme levels among infertile women compared to fertile controls, U/L, mean ± SD

Parameter	Control (n = 50)	Infertile (n = 50)	P-value
ALT	16.0600 ± 0.7975	25.330 ± 2.443	< 0.0001
AST	19.9700 ± 0.8171	23.6100 ± 0.7575	< 0.0001
GGT	12.3900 ± 0.8895	17.19 ± 0.94	< 0.0001

significantly higher levels of BMI, WBCs, ESR, triglycerides (TG), cholesterol, LH, FSH, irisin and had significantly low level of vitamin D, while there is no significant change in the age of the two sets.

Alterations in glycemic and insulin resistance parameters in infertile women compared to fertile controls

The results of Table 2, indicate a high level of increment in glycemic parameters in the infertile women as compared to the fertile controls. Fasting glucose, insulin, and HOMA-IR were significantly elevated in infertile women, which shows the insulin resistance and metabolic dysregulation. On the contrary, fertile women exhibited highly low values in all the parameters measured. These differences have been found to be extremely statistically significant ($P < 0.0001$) which implies that the role of impaired glucose metabolism and elevated insulin resistance could be crucial in the pathophysiology of female infertility.

Comparative analysis of hepatic enzyme activity (ALT, AST, and GGT) between fertile and infertile women

The results shown in Table 3, indicate an important increase in liver enzyme (ALT, AST, and GGT) levels in infertile women in comparison to fertile controls. This rise indicates that there is a hepatic dysfunction or subclinical metabolic stress in infertile women. The identified changes can be related to some underlying metabolic disorders such as insulin resistance and lipid imbalances that are known to impact liver functioning and reproductive wellbeing. The extremely high level of differences ($P < 0.0001$) highlights the possibility of liver enzyme abnormalities as indirect biomarkers that are related to infertility.

Assessment of the relationship between circulating irisin levels and selected physiological, inflammatory, metabolic, and endocrine markers

Table 4 results show how serum irisin is correlated to a number of physiological and biochemical parameters. There was statistically significant positive correlation between irisin and total cholesterol ($r = 0.288$, $P = 0.0425$) and this indicates that irisin might have a relation with lipid metabolism. Despite the positive trend of irisin with WBC and ESR and negative with triglycerides and vitamin D,

these results were not statistically significant. No significant relationships were found between irisin and age, BMI or reproductive hormones (LH and FSH). In general, these results suggest that irisin can be somewhat but specifically related to lipid profile but not inflammatory or hormonal parameters in this cohort.

Correlation analysis of circulating irisin levels with glucose metabolism and insulin resistance markers

Table 5 results reveal the correlation between important glycemic parameters and serum irisin levels. Irisin showed a statistically significant positive correlation with fasting glucose levels ($r = 0.3513$, $P = 0.0124$) implying that irisin could be involved in glucose metabolism. By contrast, irisin had a negative relationship with insulin and HOMA-IR; but these were non-significant. These results show that irisin might be associated with the changes in glucose levels, although its association with insulin resistance is weak and needs further research.

Table 4. Correlation analysis of irisin with clinical, metabolic, and hormonal parameters in study participants

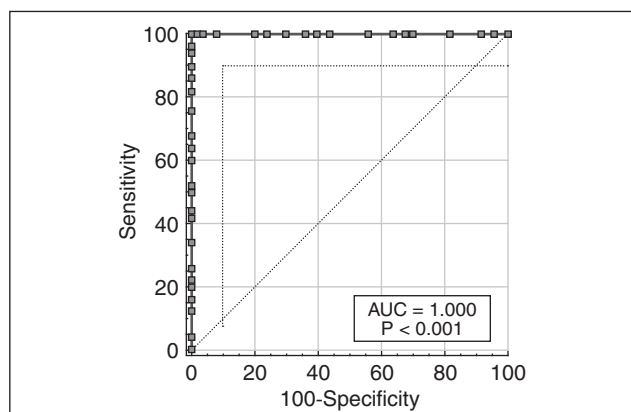
Variable	r	P-value
Age	-0.081	0.5750
BMI	0.004	0.9797
WBC	0.251	0.0792
TC	0.288	0.0425
TG	-0.218	0.1288
LH	-0.085	0.5593
FSH	0.035	0.8082
ESR	0.173	0.2309
Vitamin D ₃	-0.264	0.0638

Table 5. Association between irisin and glycemic parameters in study participants

Parameter	r	P-value
Glucose	0.3513	0.0124
Insulin	-0.1730	0.2296
HOMA-IR	-0.1200	0.4065

Table 6. Association between irisin and liver enzyme levels in study participants

Parameter	r	P-value
ALT	0.4212	0.0023
AST	-0.1840	0.2008
GGT	-0.07326	0.6131

**Figure 1. ROC curve for irisin to predict women infertility**

Correlation analysis of circulating irisin levels with hepatic enzyme activity (ALT, AST, and GGT)

The results in Table 6, demonstrate the relationship between serum irisin levels and liver enzymes. Statistically significant positive correlation was found between irisin and ALT ($r = 0.4212$, $P = 0.0023$) which indicated the possibility of association between irisin and hepatic metabolic activity or liver stress. Conversely, irisin was found to be negatively correlated with AST and GGT but this was not significant. These results, in general, suggest that irisin can be selectively correlated to certain liver functions, especially ALT, but not an overall hepatic reaction.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was done to evaluate the diagnostic performance of variables distinguishing between cases. The area under the curve (AUC) for irisin is 1.000 means this parameter is perfect in distinguishes between the two groups with 100 % accuracy, the sensitivity and specificity recorded a value of 100 %, while the AUC value was > 14.5 for vitamin D₃, irisin, with a 95% confidence interval between 0.946 and 1.000 (Fig. 1).

Discussion

In order to evaluate the role of irisin, insulin resistance plus liver enzymes in women with infertility, we compared the values of measured variables to detect those that were significantly dissimilar between the tested groups. In the current study the mean value of BMI was significantly raised in infertile woman compared to fertile group. It was noted that obese female with BMI ≥ 25 kg/m² had meaningfully higher anovulation features when matched to normal weight women, this results was similar to other studies [19]. They established that the threat of ovulatory infertility is raised in obese female.

The results show a significant elevation in the irisin, in infertile group comparing with fertile one. Irisin is significantly decreasing the raised luteinizing hormone, serum

insulin and BMI in female obese mice [19]. So, the increase in irisin level in women with infertility may be a compensatory response to manage the elevated luteinizing hormone. Dawood et al. (2023) highlighted that higher irisin levels, often found in obese, infertile women, could pose challenges to intracytoplasmic sperm injection (ICSI) procedures, reflecting the impact of metabolic issues [20]. In human recombinant irisin enhances trophoblast differentiation and functional capacity within the placenta, offering a potential therapeutic approach for defective placentation [21]. The interplay of insulin resistance, hyperandrogenism, and obesity severely degrades oocyte quality and follicle development. Due to this metabolic-hormonal dysfunction, accompanied by increased clotting risk and suboptimal endometrial function, patients face heightened risks of failed fertilization and recurrent miscarriage [22].

Studies demonstrate that disordered endocrine metabolism results in insufficient irisin, which causes poor growth, development, and fertility in mice [23]. Furthermore, research indicates that irisin possesses notable anti-inflammatory capabilities within various tissues, notably the endometrium, by regulating cytokine release, this molecule acts to mitigate the progression of inflammation, offering a potential therapeutic approach for managing endometrial inflammatory conditions [24].

Elevated insulin levels (hyperinsulinemia) are linked to subfertility, as they act upon ovarian theca and granulosa cells, this metabolic state promotes premature differentiation of theca cells and triggers an early response to LH in small follicles, culminating in anovulation, hyperinsulinemia not only triggers ovulatory dysfunction but also compromises endometrial receptivity, leading to impaired implantation [25]. Insulin resistance is the chief pathophysiology of NAFLD as it impairs hepatic *de novo* lipogenesis, forming the liver more sense to damage via oxidative stress, which resulted in necro-inflammation, fibrosis, finally progress to NAFLD illnesses [26, 27].

The results also showed a significant increase in WBCs and ESR in infertile women when compared to fertile group. While acute inflammation helps heal injuries, this persistent, low-grade inflammatory state disrupts ovulation, reduces egg quality, and impairs embryo implantation [28]. Infertile women with higher BMI often exhibit significantly higher WBC counts, neutrophil levels, and NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) compared to those with a normal BMI, indicating systemic inflammation [29, 30].

Insufficient vitamin D levels represent a significant contributor to female infertility [31, 32]. The existing results revealed that females with primary infertility had significantly lower vitamin D concentrations matched to the fertile group, proposing that vitamin D insufficiency is linked with fertility. The biological actions of this vitamin are mediated by the soluble vitamin D receptor (VDR), which actions as a nuclear transcription factor within target cells to modulate genomic effects. The widespread existence of VDRs within the female reproductive system implies a vital impact for vitamin D in reproductive role [33, 34]. Evidence suggests that vitamin D shows a therapeutic impact in addressing reproductive dysfunction, specifically by mitigating uterine hypoplasia, enhancing aromatase gene expression, and correcting folliculogenesis impairment that leads to infer-

tility [35]. Vitamin D enhance the metabolism of glucose by rising insulin creation, insulin receptor production and inhibiting pro-inflammatory cytokines accountable for arbitrating insulin resistance [36].

Conclusions

Irisin is a myokine that works by triggering the change of white adipose tissue to brown adipose tissue, and thus it helps in improving metabolic diseases and increases the flow of energy to the body. The elevated concentration of irisin in our study in women with infertility may indicate the role this myokine plays in improving this reproductive disorder.

References

1. Thatipelli RC, Parunandi Y, Nousheen S, Shenkeshi S, Fathima H, Anitha A. An observational study on causes of female infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2024;13(9):2450-2456. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20242498.
2. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, lifestyle, and female infertility. *Reprod Sci*. 2021;28(3):617-638. doi: 10.1007/s43032-020-00279-3.
3. Indarwati I, Budihastuti UR, Dewi YLR. Analysis of factors influencing female infertility. *J Matern Child Health*. 2017;2(2):150-161. doi: 10.26911/thejmch.2017.02.02.06.
4. Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10. doi: 10.1016/j.clin-biochem.2018.03.012.
5. Nam HK, Rhie YJ, Son CS, Park SH, Lee KH. Predictors of GnRH stimulation test. *J Korean Med Sci*. 2012;27(2):194-199. doi: 10.3346/jkms.2012.27.2.194.
6. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine regulating thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-468. doi: 10.1038/nature10777.
7. Lee HJ, Lee JO, Kim N, et al. Irisin regulates glucose uptake via AMPK. *Mol Endocrinol*. 2015;29(6):873-881. doi: 10.1210/me.2014-1353.
8. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of adipocytes. *Diabetes*. 2014;63(2):514-525. doi: 10.2337/db13-1105.
9. Karnatak R, Agarwal A, Asnani M, Singh R. Insulin resistance and ovulation induction. *Cureus*. 2022;14(7):e27433. doi: 10.7759/cureus.27433.
10. Majeed S, Shafi R, Moin H, Ashraf I, Irshad K, Liaquat A. Effects of recombinant irisin. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(8):736-740.
11. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899-4907. doi: 10.1210/jc.2013-2239.
12. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. Role of irisin in insulin resistance. *J Pharmacopuncture*. 2017;20(4):235-242. doi: 10.3831/KPI.2017.20.029.
13. Tang L, Yu B, Liao Y, et al. Serum irisin as diagnostic marker. *Indian J Dermatol*. 2022;67(4):477. doi: 10.4103/ijd.ijd_251_22.
14. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Insulin resistance in androgen excess. *World J Diabetes*. 2021;12(5):616-629. doi: 10.4239/wjd.v12.i5.616.
15. Xiao J, Zhu H, Fu Q, et al. Liver steatosis and infertility. *BMC Public Health*. 2025;25:3140. doi: 10.1186/s12889-025-24297-5.
16. Lin J, Liu X, Zhou Y, et al. Molecular basis of irisin and exercise. *Appl Sci*. 2022;12:5837. doi: 10.3390/app12125837.
17. Choi JW, Jo SW, Kim DE, et al. Exercise attenuates neuroinflammation. *Redox Biol*. 2024;71:103101. doi: 10.1016/j.redox.2024.103101.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment. *Diabetologia*. 1985;28:412-419. doi: 10.1007/BF00280883.
19. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. BMI and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994;5(2):247-250.
20. Dawood SA, Jwad MA, Mossa HAL. The Impact of Serum and Follicular Fluid Irisin on Oocyte and Embryonic Characteristics in Infertile Women Undergoing ICSI According to BMI. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences*. 2023;5:211-217. doi: 10.54133/ajms.v5i.224.
21. Drewlo S, Johnson E, Kilburn BA, et al. Irisin induces trophoblast differentiation. *J Cell Physiol*. 2020;235:7146-7158. doi: 10.1002/jcp.29614.
22. Lei R, Chen S, Li W. Insulin resistance and infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1288326. doi: 10.3389/fendo.2024.1288326.
23. Zhou L, Li C, Liu X, Zhang T. Irisin and implantation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19:18. doi: 10.1186/s12958-021-00691-5.
24. Trettel CDS, Pelozin BRA, Barros MP, et al. Irisin and inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1106529. doi: 10.3389/fendo.2023.1106529.
25. Sakumoto T, Tokunaga Y, Tanaka H, et al. Insulin resistance and reproductive disorders. *Reprod Med Biol*. 2010;9(4):185-190. doi: 10.1007/s12522-010-0065-3.
26. Utzschneider KM, Kahn SE, Polidori DC. Hepatic insulin extraction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1855-1865. doi: 10.1210/jc.2018-02168.
27. Polyzos SA, Goulis DG, Kountouras J. NAFLD and PCOS. *Ann Hepatol*. 2015;14(6):941-943.
28. Yang Z, Tang Z, Cao X, et al. Chronic inflammation and follicle survival. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84:e13265. doi: 10.1111/aji.13265.
29. Duan Y, Zhou Y, Peng Y, et al. Inflammatory markers in infertility. *Int J Gen Med*. 2023;16:1113-1121. doi: 10.2147/IJGM.S400000.
30. Ameho S, Klutstein M. Chronic inflammation and fertility. *Reproduction*. 2025;169(4):e240197. doi: 10.1530/REP-24-0197.
31. Rudick B, Ingles S, Chung K, et al. Vitamin D and IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3321-3327. doi: 10.1093/humrep/des265.
32. Pagliardini L, Vigano P, Molgora M, et al. Vitamin D deficiency in infertility. *Nutrients*. 2015;7(12):9972-9984. doi: 10.3390/nu7125502.
33. Triggianese P, Watad A, Cedola F, et al. Vitamin D deficiency in infertile women. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(4):e12733. doi: 10.1111/aji.12733.
34. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. Global infertility trends. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
35. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
36. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in T2DM. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):310-321. doi: 10.1210/js.2017-00481.

Received 20.04.2026

Revised 22.07.2026

Accepted 28.07.2026 ■

Information about authors

Maryam I. Salman, Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Iraq; e-mail: i_maryam_15@uoanbar.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-5572-5813>

Fiham Jassim Al-Obaidi, Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Iraq; e-mail: sc.fahalobaidi@uoanbar.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-0147-4131>

Ibraheem A. Shabeeb, Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Iraq; e-mail: sc.ibrahim_77alani@uoanbar.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-4547-8265>

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. Maryam I. Salman — study conception and design, data collection, laboratory analysis, drafting of the manuscript; Fiham Jassim Al-Obaidi — data analysis, interpretation of results, critical revision of the manuscript; Ibraheem A. Shabeeb — study supervision, methodological support, final approval of the manuscript for publication. All authors read and approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Maryam I. Salman, Fiham Jassim Al-Obaidi, Ibraheem A. Shabeeb

Department of Biology, College of Science, University of Anbar, Iraq

Роль іризину, інсулінорезистентності та печінкових ферментів у жінок із безпліддям

Резюме. Актуальність. Безпліддя — це стан, пов'язаний із метаболічними проблемами, зокрема резистентністю до інсуліну та дисфункцією печінки. Іризин може впливати як на репродуктивну, так і на метаболічні функції. У декількох дослідженнях показано, що іризин є біологічним індикатором резистентності до інсуліну. **Мета:** визначити кореляцію між рівнем іризину в сироватці крові, інсулінорезистентністю, активністю печінкових ферментів, гормональними й метаболічними показниками в жінок із первинним безпліддям. **Матеріали та методи.** У цьому проспективному дослідженні типу «випадок — контроль» взяли участь 100 осіб (50 пацієнток із первинним безпліддям та 50 фертильних жінок контрольної групи), які відвідували Maternity and Children Hospital у Рамаді (Ірак) з березня 2025 року до січня 2026 року. Визначено показники іризину сироватки крові, лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), ліпідного профілю, глюкози, вітаміну D, ферментів печінки й маркерів запалення. Для оцінки резистентності до інсуліну використовували індекс НОМА-IR. Аналіз ROC-кривої і статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS. **Результати.** У безплідних жінок спостерігалися ві-

рогідно вищі концентрації іризину, ЛГ, ФСГ, холестерину, тригліцеридів, показника НОМА-IR, активності печінкових ферментів та маркерів запалення порівняно з контрольною групою ($P < 0,001$). І навпаки, рівень вітаміну D був вірогідно знижений ($P < 0,001$). Сироватковий іризин мав значну позитивну кореляцію з умістом холестерину ($r = 0,2880$, $p = 0,0425$), глюкози ($r = 0,3513$, $p = 0,0124$) та аланінамінотрансферази ($r = 0,4212$, $p = 0,0023$). Аналіз ROC-кривих показав, що іризин можна вважати предиктором безпліддя. Ймовірно, іризин пов'язаний зі змінами рівня глюкози, хоча його зв'язок з інсулінорезистентністю є слабким і потребує подальших досліджень. **Висновки.** Високий уміст іризину в безплідних жінок може бути компенсаторним механізмом у зв'язку з гормональним дисбалансом та інсулінорезистентністю. Іризин має сильну кореляцію з метаболічною і печінковою дисфункцією при безплідді та може бути перспективним біомаркером для використання в діагностиці й потенційною терапевтичною мішенню при репродуктивних розладах.

Ключові слова: інсулінорезистентність; метаболічна дисфункція; іризин; безпліддя; вітамін D; ферменти печінки

O.V. Bilookyi, S.L. Hovornyan, V.V. Bilookyi
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Possibilities and prospects of application of modern methods in the diagnostics of thyroid diseases

Abstract. *Thyroid diseases constitute a clinically heterogeneous group of endocrine disorders that require precise differentiation between functional abnormalities, benign nodular lesions, neoplasms of uncertain etiology, and malignancy. Traditional diagnostic approaches, including biochemical evaluation, high-resolution ultrasound, risk stratification based on the Thyroid Imaging Reporting and Data System, fine-needle aspiration cytology, Bethesda classification, and histopathological verification, remain the basis for clinical decision-making. However, these methods have important limitations related to operator dependence, cytological uncertainty, overlapping morphological features, and difficulty in predicting tumor aggressiveness before treatment. This review summarizes the diagnostic capabilities and future prospects of modern methods for the assessment of thyroid diseases, with a particular emphasis on immunocytochemical and immunohistochemical markers, molecular genetic and epigenetic testing, liquid and digital cytology, proteomic and metabolomic profiling, polarization-optical and laser methods, and artificial intelligence-enabled diagnostic platforms. Molecular testing, including analysis of BRAF, RAS, RET, NTRK, ALK, PAX8::PPARG, TERT promoter, and TP53 alterations, has added value in indeterminate nodules and supports personalized risk stratification. Optical and laser methods provide quantitative assessment of tissue anisotropy, collagen organization, stromal remodeling, and microarchitectural heterogeneity, although their clinical implementation requires further validation. Artificial intelligence, radiomics, pathomics, and multimodal models can reduce interobserver variability and integrate imaging, cytological, molecular, and clinical data into personalized diagnostic workflows. The future of thyroid disease diagnostics lies not in replacing established methods, but in developing standardized, externally validated, clinically interpretable multiparametric systems that increase diagnostic accuracy, reduce unnecessary surgical interventions, and support risk-adapted management of thyroid diseases.*

Keywords: *thyroid diseases; thyroid nodules; thyroid cancer; fine-needle aspiration cytology; Bethesda system; ultrasound diagnostics; molecular testing; immunohistochemistry; optical diagnostics; artificial intelligence; radiomics; personalized medicine; review*

Introduction

Thyroid diseases represent a highly prevalent and clinically heterogeneous group of endocrine disorders, ranging from functional abnormalities to benign nodular disease and malignant neoplasms. Their relevance is reinforced by the persistent global burden of thyroid cancer, which demonstrates marked geographic variability, a strong female predominance, and a paradoxical pattern of increasing incidence with comparatively low mortality in many countries [1, 2]. This epidemiological profile reflects both improved detection and the continuing challenge of distinguishing

clinically relevant disease from indolent or incidental lesions. Thyroid nodules are particularly important because they are frequently detected during imaging performed for unrelated indications, whereas only a minority are malignant. Contemporary guidelines therefore emphasize structured risk stratification rather than indiscriminate investigation or intervention [3].

The principal diagnostic challenge is not merely to detect thyroid cancer, but to differentiate benign nodules, low-risk differentiated tumours, biologically aggressive carcinomas, and lesions with uncertain malignant potential before irre-

versible therapeutic decisions are made. This task is complicated by tumour heterogeneity, overlapping sonographic patterns, variable cytological interpretation, and evolving histopathological definitions introduced in the recent World Health Organization classification of thyroid neoplasms [5].

Conventional diagnostics remain the foundation of clinical decision-making, but they have intrinsic limitations. Serum biochemical testing defines thyroid function and may indicate selected tumour types, yet it cannot reliably characterize most nodular lesions. Ultrasound improves anatomical and risk assessment but remains operator-dependent and imperfectly specific. Fine-needle aspiration cytology is central to preoperative evaluation; however, the updated Bethesda system still recognizes indeterminate diagnostic categories in which malignancy risk is probabilistic rather than definitive [4]. These uncertainties can lead to diagnostic surgery, overtreatment, delayed treatment, or inconsistent patient counselling. Consequently, modern thyroid diagnostics is moving toward personalized, multiparametric assessment. Molecular testing has demonstrated clinical utility in indeterminate nodules by improving preoperative risk estimation and reducing unnecessary diagnostic surgery in selected patients [6]. At the same time, current thyroid cancer management increasingly incorporates molecular alterations, recurrence risk, tumour biology, and patient-specific clinical context rather than relying exclusively on morphology [7]. Artificial intelligence, digital image analysis, and integrated diagnostic platforms are promising tools for refining ultrasound, cytological, histological, and molecular interpretation; however, recent evidence also highlights unresolved gaps, including model overfitting, limited external validation, and insufficient readiness for routine implementation [8]. Therefore, the future of thyroid disease diagnosis lies in validated, standardized, and clinically interpretable systems that combine conventional assessment with molecular, optical, omics-based, and computational biomarkers.

Conventional diagnostic framework

The conventional diagnostic framework for thyroid diseases begins with clinical and biochemical assessment, which remains essential for separating functional disorders from structural thyroid pathology. The initial evaluation should document age, sex, family history, previous neck irradiation, compressive symptoms, rapid nodule growth, cervical lymphadenopathy, pregnancy status, iodine exposure, and medication history. Biochemical testing should include thyroid-stimulating hormone as the primary screening parameter, followed by free thyroid hormone fractions when functional abnormality is suspected. Calcitonin measurement may be considered when medullary thyroid carcinoma is clinically relevant, although its routine use depends on local policy and pretest probability. This stage does not usually determine nodule dignity by itself, but it guides imaging, identifies patients requiring endocrine stabilization before invasive procedures, and helps avoid unnecessary cytological evaluation of autonomously functioning nodules [9].

High-resolution ultrasound is the central imaging method for thyroid nodules because it defines lesion size, composition, echogenicity, margins, shape, calcifications, extrathyroidal extension, and suspicious cervical lymph nodes.

Modern Thyroid Imaging Reporting and Data System models were developed to reduce subjective reporting and to align malignancy risk with biopsy or follow-up thresholds. The Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System update emphasized standardized terminology, malignancy risk categories, biopsy indications, assessment of extrathyroidal extension, and surveillance after biopsy, demonstrating that imaging classification is not only descriptive but also management-oriented [10].

Comparative evidence indicates that American, European, and Asian reporting systems classify nodules broadly similarly but may differ in low-risk categories, biopsy thresholds, and estimated malignancy risk, which can influence local diagnostic pathways and healthcare resource use [11]. Nevertheless, ultrasound remains operator-dependent. A systematic review of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System reliability found moderate inter-reader agreement for overall classification, with weaker agreement for some individual features such as margins, supporting the need for structured training and quality assurance [12]. Doppler ultrasound adds information about vascular distribution and haemodynamic patterns, but vascularity alone is insufficiently specific to distinguish benign from malignant nodules. Its value is greatest when interpreted together with grey-scale ultrasound features, lymph node assessment, and clinical context. Elastography provides a complementary estimate of tissue stiffness, based on the observation that malignant nodules are often firmer than benign lesions. Meta-analytic evidence supports the diagnostic value of elastography techniques for thyroid nodule characterization, but results vary according to qualitative, semi-quantitative, and quantitative methods, equipment, operator experience, and nodule composition [13].

Therefore, elastography should improve, not replace, conventional ultrasound risk stratification. Fine-needle aspiration biopsy remains the reference preoperative sampling method for nodules selected according to clinical and ultrasound risk. Its diagnostic value depends on appropriate indication, ultrasound guidance, adequate cellularity, standardized smear or liquid-based preparation, and close communication between clinicians, radiologists, and cytopathologists. Contemporary cytology recommendations emphasize that biopsy should be integrated into a risk-adapted pathway rather than used indiscriminately, because excessive sampling increases indeterminate results, patient anxiety, and downstream surgery without proportional diagnostic benefit [14]. Although the method is minimally invasive and cost-effective, false-negative, false-positive, nondiagnostic, and indeterminate results still occur, particularly in follicular-patterned lesions.

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology provides a uniform diagnostic language that links cytological categories with estimated malignancy risk and recommended clinical management. In current practice, it enables reproducible communication among specialists and supports decision-making for repeat biopsy, surveillance, molecular testing, or surgery. However, the Bethesda framework does not eliminate diagnostic uncertainty, especially in atypia of undetermined significance and follicular neoplasm categories, where cytology cannot reliably demonstrate capsular

or vascular invasion. Recent cytopathology reviews therefore position Bethesda reporting as a structured probability model rather than a definitive histological substitute [15]. Histopathological verification remains the final diagnostic standard after surgical excision. It confirms tumour type, invasion, margin status, lymphovascular involvement, extra-thyroidal extension, and lymph node metastasis. The 2022 World Health Organization classification refined thyroid tumour nomenclature and grading, reinforcing the concept that final diagnosis should integrate morphology with biological behaviour and, where appropriate, molecular correlates [16].

Immunocytochemical and immunohistochemical markers

Immunocytochemical and immunohistochemical techniques occupy an intermediate diagnostic position between morphology and molecular testing. They are not intended to replace cytology or histopathology, but they increase diagnostic confidence when conventional microscopic criteria are equivocal, particularly in follicular-patterned lesions, papillary thyroid carcinoma variants, metastatic disease, and suspected medullary thyroid carcinoma. Their main value lies in panel-based interpretation, because single markers may show incomplete sensitivity or specificity and may be influenced by tumour differentiation, sampling quality, fixation, and background thyroiditis. Therefore, marker expression should be interpreted within the clinical, ultrasound, cytological, and architectural context rather than as an isolated binary result [17–19]. In differentiated thyroid lesions, galectin-3, Hector Battifora mesothelial cell marker 1, cytokeratin 19, cluster of differentiation 56, and thyroid peroxidase represent the most frequently discussed conventional diagnostic markers. Galectin-3 is associated with malignant transformation, altered cell adhesion, and tumour progression, and its expression is commonly increased in papillary thyroid carcinoma. Hector Battifora mesothelial cell marker 1 also supports papillary thyroid carcinoma diagnosis, particularly when combined with cytokeratin 19, which highlights epithelial differentiation and is often diffusely expressed in malignant papillary-patterned lesions. Loss of cluster of differentiation 56 expression may further support malignancy, whereas preserved expression is more typical of benign follicular lesions. Thyroid peroxidase tends to be retained in non-neoplastic thyroid tissue and benign follicular proliferations but is reduced in many carcinomas. Recent studies confirm that combined panels generally outperform individual markers, especially when galectin-3, Hector Battifora mesothelial cell marker 1, cytokeratin 19, and cluster of differentiation 56 are interpreted together; however, none of these markers is sufficiently definitive to replace histological evaluation of invasion [17–19].

In medullary thyroid carcinoma, immunocytochemical and immunohistochemical testing have a more direct diagnostic role because tumour cells derive from parafollicular cells and usually express neuroendocrine markers. Calcitonin remains the central marker, while carcinoembryonic antigen provides important supportive evidence, particularly in poorly differentiated or morphologically ambiguous cases. Chromogranin A and synaptophysin confirm neuroendocrine differentiation and help distinguish medullary thyroid

carcinoma from differentiated follicular-cell-derived thyroid malignancies and metastatic tumours. Contemporary cytopathology guidance emphasizes that these markers are especially valuable when cytological features are misleading, when amyloid is absent or inconspicuous, or when metastatic neuroendocrine carcinoma enters the differential diagnosis [20].

Beyond epithelial and neuroendocrine markers, stromal biomarkers are gaining relevance because thyroid cancer progression is not determined only by tumour cells, but also by extracellular matrix remodeling, fibroblast activation, and tumour-stroma interaction. Type I and type III collagen reflect fibrotic matrix deposition and altered stromal architecture. In papillary thyroid carcinoma, increased collagen-related gene expression and stromal marker changes suggest that collagen organization may contribute to local invasion, stiffness, and tumour microenvironment remodeling [21, 22]. These findings support the concept that collagen profiling may complement morphology, although its diagnostic use remains investigational. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 are important indicators of extracellular matrix degradation, basement membrane disruption, and invasive capacity. Stromal studies in papillary thyroid carcinoma have demonstrated altered matrix metalloproteinase-9 expression, while experimental evidence indicates that inhibition of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and related proteases can suppress papillary thyroid carcinoma cell migration and invasion [21, 23]. This supports their biological relevance as markers of aggressive tissue remodeling, although routine diagnostic thresholds are not yet standardized. The ratio between intact and degraded collagen is a promising translational concept because it may integrate matrix deposition and proteolytic breakdown into a single measure of stromal instability. In oncology, degraded collagen fragments are increasingly considered indicators of active matrix turnover, invasion, and immune-stromal interaction [24]. For thyroid pathology, this approach remains prospective rather than established, but it could become useful in multiparametric diagnostics if validated against cytology, histology, molecular risk, recurrence, and long-term clinical outcomes.

Molecular genetic and epigenetic methods

Molecular genetic and epigenetic methods have become essential adjuncts in thyroid diagnostics because they address the biological uncertainty that remains after clinical examination, imaging, and cytology. Their principal role is not to replace morphology, but to refine malignancy probability, support classification of indeterminate nodules, identify aggressive molecular profiles, and reveal potentially actionable alterations. Contemporary molecular diagnostics therefore, functions as a bridge between preoperative risk assessment and personalized management, particularly when conventional cytology provides probabilistic rather than definitive information [25]. The BRAF V600E mutation is the most characteristic molecular alteration in papillary thyroid carcinoma and reflects constitutive activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. Its detection has high diagnostic relevance when cytology is suspicious or

indeterminate, because it strongly supports papillary thyroid carcinoma in an appropriate morphological context. However, its prognostic interpretation must remain cautious. Although BRAF V600E has been associated with extrathyroidal extension, recurrence risk, dedifferentiation, and reduced radioiodine avidity in some studies, its independent prognostic value is influenced by tumour stage, histological subtype, coexisting mutations, and treatment strategy. Thus, BRAF V600E is best regarded as a diagnostically useful and therapeutically relevant driver rather than a universal marker of aggressive behaviour [26, 29]. RAS mutations represent a different diagnostic problem because they are strongly linked to follicular-patterned thyroid tumours but are not specific for carcinoma. They may occur in follicular adenoma, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, follicular thyroid carcinoma, and follicular-patterned papillary thyroid carcinoma. Consequently, RAS positivity indicates clonal neoplastic proliferation and supports surgical consideration in selected indeterminate nodules, but it cannot by itself prove capsular or vascular invasion. This limitation reinforces the need to interpret RAS status together with cytology, ultrasound risk, histological architecture, and additional molecular events [27]. Gene rearrangements add another layer of diagnostic and therapeutic information. RET/PTC rearrangements are classically associated with papillary thyroid carcinoma, whereas activating RET alterations are central to medullary thyroid carcinoma and also have therapeutic implications in advanced disease. NTRK and ALK fusions are uncommon but clinically important because they identify potentially targetable tumour subsets. PAX8::PPARG rearrangement is most closely associated with follicular-patterned neoplasia and may be encountered in follicular thyroid carcinoma and related tumours. In advanced differentiated thyroid cancer, systematic genotyping can identify more aggressive molecular profiles, clarify mechanisms of radioiodine-refractory disease, and detect actionable fusions that may influence targeted treatment selection [28]. TERT promoter and TP53 mutations are especially relevant as markers of tumour progression. TERT promoter mutations are associated with poorer survival outcomes and recurrence risk, particularly when they coexist with other driver alterations. TP53 mutations are less typical of well-differentiated thyroid cancer but become more frequent in poorly differentiated and anaplastic transformation, reflecting genomic instability and dedifferentiation. These alterations are therefore more informative for prognostic stratification than for initial benign-malignant discrimination. Their presence should raise concern for aggressive disease biology, and support intensified staging, multidisciplinary evaluation, and closer follow-up [28, 29]. Molecular testing is most clinically valuable in Bethesda category III and IV nodules, where cytology cannot reliably separate benign follicular proliferations from malignant tumours. In this setting, molecular assays may function as rule-out tools, rule-in tools, or combined classifiers depending on test design, disease prevalence, and local surgical thresholds. Meta-analytic evidence comparing Afirma gene expression and sequencing classifiers with ThyroSeq versions indicates that diagnostic accuracy differs between platforms, with performance depending on sensitivity, specificity, and

negative predictive value in the intended population [30]. Therefore, molecular testing should be used selectively, with explicit consideration of pretest risk and the clinical consequence of a positive or negative result. Gene-expression classifiers and next-generation sequencing panels represent complementary strategies. Gene-expression classifiers primarily estimate the probability of benign versus suspicious biological behaviour, whereas sequencing panels detect point mutations, copy-number alterations, gene fusions, and other driver events. Next-generation sequencing is particularly useful when diagnostic, prognostic, and therapeutic questions converge, but its interpretation requires technical quality control, adequate cellularity, transparent reporting, and multidisciplinary expertise [25, 30]. Epigenetic biomarkers are also emerging as clinically relevant tools. MicroRNA profiles may help distinguish malignant thyroid tumours from benign or very low-risk lesions and may provide prognostic information related to recurrence or persistence [31]. Deoxyribonucleic acid methylation profiling has identified candidate markers capable of differentiating differentiated thyroid cancer from non-malignant follicular lesions and predicting recurrence risk after surgery [32]. Despite these advances, epigenetic testing remains less standardized than mutation and fusion analysis. Its future role will depend on external validation, reproducible thresholds, integration with cytology and imaging, and demonstration of added clinical value beyond existing molecular panels.

Cytological, proteomic, and omics-based innovations

Liquid-based cytology represents an important refinement of thyroid fine-needle aspiration because it improves specimen preservation, reduces obscuring blood and inflammatory background, and allows residual material to be used for ancillary studies. Compared with conventional smears, its diagnostic performance is generally comparable, although interpretation requires awareness of altered cytomorphological details, including reduced colloid, more dispersed cellularity, and modified nuclear appearance [33]. Its main practical value is standardization of preparation and compatibility with immunocytochemical or molecular testing, especially when cytological material is limited. However, liquid-based cytology should be regarded as a technical enhancement rather than an independent diagnostic solution, because diagnostic accuracy still depends on sampling quality, cytopathologist expertise, and integration with ultrasound risk. Digital cytology and digital pathology extend this framework by enabling whole-slide image archiving, remote consultation, quality control, education, and computational analysis. Their implementation in cytology requires validated scanning protocols, attention to three-dimensional cell groups, image focus, file management, and diagnostic concordance with glass slides [34]. In histopathology, digital transformation offers broader workflow integration, structured reporting, interoperability, and the foundation for reproducible quantitative assessment [35]. For thyroid diagnostics, these approaches are especially relevant in indeterminate or rare lesions, where expert review and longitudinal comparison can improve consistency. Proteomic analysis adds a functional layer by evaluating proteins that reflect tumour biology more directly

than genomic alterations alone. Mass spectrometry-based platforms have been used to identify protein signatures associated with thyroid cancer, benign nodules, autoimmune thyroid disease, invasion, and recurrence risk [36]. Recent spatial proteomic research in indeterminate thyroid nodules demonstrates that tissue-based protein mapping may help characterize diagnostically difficult lesions and generate candidate biomarkers for preoperative or postoperative stratification [37]. Nevertheless, proteomic biomarkers remain limited by preanalytical variability, small cohorts, platform heterogeneity, and insufficient external validation. Metabolomic approaches are based on the premise that malignant transformation modifies energy metabolism, lipid pathways, amino acid turnover, oxidative stress, and endocrine-related biochemical networks. Current evidence suggests that metabolomic profiling may distinguish thyroid cancer from benign disease and may provide information on aggressiveness, but most findings remain exploratory and require standardization of biospecimens, analytical platforms, and diagnostic thresholds [38, 39]. Integrated omics-based diagnostics aims to overcome the limitations of single biomarkers by combining cytology, proteomics, metabolomics, transcriptomics, molecular alterations, and clinical data into composite panels. Plasma multi-omics studies and integrated analyses of thyroid cancer have identified regulatory pathways and candidate biomarker combinations that may support non-invasive classification and prognostic assessment [38, 40]. The future clinical value of these platforms will depend on prospective validation, transparent analytical pipelines, reproducibility across laboratories, and evidence that integrated biomarker panels improve decision-making beyond conventional cytology and established molecular testing.

Polarization-optical and laser-based diagnostic methods

Polarization-optical and laser-based diagnostic methods expand thyroid diagnostics from morphological description toward quantitative assessment of tissue microarchitecture. Their rationale is based on the fact that thyroid parenchyma, tumour stroma, follicular structures, capsule, blood components, and collagen fibres exhibit optical anisotropy, meaning that their interaction with polarized light depends on molecular orientation and structural order. Birefringence is particularly relevant because collagen-rich stromal and capsular components can modify the phase and polarization state of transmitted or scattered light. In pathological thyroid tissue, polarization-sensitive second harmonic generation microscopy has demonstrated that malignant transformation and stromal remodeling can alter collagen organization and optical signatures, providing a tissue-level basis for quantitative optical diagnostics [41]. Polarimetric analysis of histological sections converts these structural differences into measurable parameters, including retardance, depolarization, orientation, and matrix-derived descriptors. In contrast to routine bright-field microscopy, polarimetric methods can visualize hidden anisotropic architecture and quantify stromal heterogeneity. This is especially relevant for follicular-patterned thyroid lesions, where the distinction between benign and malignant disease depends on capsular or vascular invasion. Wide-field second harmonic generation

microscopy combined with machine learning has recently been applied to thyroid nodules for the assessment of capsular invasion, showing that laser-based collagen imaging may support difficult histopathological decisions rather than merely reproduce conventional microscopy [42].

Azimuth and ellipticity of polarization describe complementary aspects of light transformation by tissue. Azimuth reflects the orientation of the polarization ellipse and is sensitive to the spatial alignment of anisotropic structures, whereas ellipticity reflects the degree to which polarized light becomes circular or elliptical after interaction with tissue. In biomedical polarimetry, these parameters can be mapped across tissue fields and interpreted as indirect indicators of fibre orientation, birefringence, scattering, and depolarization [44, 45].

For thyroid diagnostics, such parameters may be especially informative when tumour-associated stromal reorganization, capsule distortion, or inflammatory changes modify local optical symmetry. Interferometric and digital holographic methods add phase-sensitive measurement to polarization analysis. Digital holographic polarimetry reconstructs three-dimensional optical information from laser speckle or interference patterns and can generate quantitative maps of phase and polarization changes. Recent work on laser speckle fields formed by polycrystalline blood films proposed holographic polarimetry as a tool for differential diagnosis of thyroid pathology, including nodular goitre, autoimmune thyroiditis, and papillary cancer [43]. Although this approach is not yet part of routine pathology, it illustrates how optical signals from biological fluids or tissue-derived structures may provide indirect diagnostic information about systemic or local thyroid disease. Azimuth mapping and polarization maps operationalize these measurements by transforming complex optical interactions into spatially resolved images. Such maps can highlight areas of increased anisotropy, structural disorganization, or altered depolarization, enabling quantitative comparison between normal tissue, benign lesions, inflammatory disease, and malignant tumours. Mueller matrix-based image analysis further allows separation of different optical effects and may generate reproducible biomarkers of tissue architecture when acquisition and processing protocols are standardized [44, 45, 48].

Wavelet analysis of laser and polarimetric images provides an additional computational layer by decomposing image signals into scale-dependent components. This is important because thyroid tissue architecture contains structures of different sizes, from follicles and colloid spaces to stromal fibres and tumour interfaces. Wavelet decomposition can isolate local irregularities, boundary changes, and texture patterns that may be less visible in global image statistics. In cancer tissue analysis, Mueller-matrix imaging enhanced by wavelet decomposition and polarization-singular processing has improved extraction of diagnostically relevant information from complex polarimetric datasets [46].

Multifractal analysis extends this concept by quantifying the heterogeneity and scaling behaviour of optical images. Parameters such as variance, asymmetry, entropy-related measures, and fractal dimensions can characterize the irregular distribution of anisotropic elements within tissue or biological films. In optical diagnostics, these descriptors are

valuable because malignant transformation is often associated with architectural disorder rather than a single uniform structural change. Mueller-matrix interferometric studies have shown that multifractal scaling can describe optically anisotropic biological structures and support diagnostic differentiation [47].

For thyroid diseases, the main future prospect is not the isolated use of one optical index, but integration of birefringence, azimuth, ellipticity, holographic phase data, wavelet features, and multifractal descriptors into standardized multiparametric platforms. Such systems require validation on well-annotated thyroid cohorts, correlation with histopathology and molecular risk, and transparent statistical thresholds before clinical implementation.

Artificial intelligence in thyroid diagnostics

Artificial intelligence is increasingly positioned as a decision-support technology in thyroid diagnostics rather than as a substitute for clinical expertise. Its main value is the capacity to analyse high-dimensional imaging, cytological, histological, molecular, and clinical data, reduce subjective interpretation, and support reproducible risk stratification across heterogeneous diagnostic settings [49]. In thyroid ultrasound, artificial intelligence models have been developed to distinguish benign from malignant nodules, standardize feature recognition, and assist application of the Thyroid Imaging Reporting and Data System. Recent systematic evidence indicates that ultrasound-based artificial intelligence models can achieve diagnostic performance comparable with experienced radiologists, although performance varies across algorithms, populations, image acquisition protocols, and reference standards [50]. A multicentre diagnostic study showed that an artificial intelligence-assisted thyroid ultrasound model improved diagnostic performance and interobserver agreement, with the greatest benefit among less experienced physicians [51]. Artificial intelligence-modified risk stratification systems may also simplify conventional reporting while maintaining performance similar to established thyroid imaging reporting systems, suggesting a practical role in workload reduction and decision standardization [52]. In cytology and histopathology, machine learning and deep learning may support cell detection, nuclear feature quantification, pattern recognition, mitotic assessment, tumour segmentation, and triage of diagnostically difficult cases. These tools are particularly relevant in thyroid cytology because indeterminate categories are affected by interobserver variability and subtle morphological differences. In histopathology, artificial intelligence can quantify architectural and nuclear features across whole-slide images, potentially improving reproducibility in papillary thyroid carcinoma variants, follicular-patterned lesions, and tumour microenvironment assessment [53]. However, cytological three-dimensionality, staining variation, scanner differences, and limited annotated datasets remain important barriers to routine use. Radiomics and pathomics transform medical images into quantitative features that describe shape, intensity, texture, spatial heterogeneity, and tissue architecture. In thyroid cancer, ultrasound radiomics can extract information not captured by visual assessment, while pathomics can quantify cytological

or histological morphology at scale. Multimodal studies integrating pathomics and ultrasound radiomics for papillary thyroid carcinoma demonstrate the potential of image-based feature fusion to improve classification and support more objective diagnostic workflows [54]. Artificial intelligence integration with molecular and omics data is a logical next step toward personalized diagnostics. Combined models incorporating clinical variables, ultrasound radiomics, BRAF V600E status, and conventional ultrasound features have shown value in differentiating benign and malignant nodules with indeterminate cytology, indicating that artificial intelligence can integrate biological and image-based risk signals in a clinically meaningful way [55]. Future models may further combine radiomics, pathomics, sequencing, transcriptomic, proteomic, and metabolomic data, but such integration requires harmonized datasets and transparent statistical design. Explainability, external validation, and clinical implementation remain the central challenges. Visual interpretability methods can show which ultrasound regions or features influence model predictions, improving clinician trust and error detection [56]. Nevertheless, many algorithms are still limited by retrospective design, single-region training data, class imbalance, spectrum bias, and unclear impact on patient outcomes. For Scopus-level clinical translation, artificial intelligence systems must demonstrate reproducibility, calibration, decision-curve benefit, safety, ethical data governance, and compatibility with existing diagnostic pathways.

Personalized diagnostic strategies

Personalized diagnostic strategies in thyroid diseases are based on the principle that the intensity of investigation should correspond to the individual probability of malignancy, biological aggressiveness, and expected clinical benefit. Risk-adapted algorithms combine clinical risk factors, thyroid function, ultrasound pattern, cytological category, tumour size, lymph node status, and patient-specific context to avoid both underdiagnosis of aggressive cancer and overtreatment of indolent lesions. Recent guideline-level recommendations emphasize dynamic risk assessment, recurrence-risk stratification, and individualized surveillance rather than uniform diagnostic and therapeutic pathways [57]. The practical future of personalized diagnostics lies in structured integration of clinical, ultrasound, cytological, molecular, optical, and artificial intelligence-derived data. Multimodal models that combine ultrasound images with molecular test results have shown potential for improving risk stratification of indeterminate thyroid nodules, where single diagnostic modalities remain insufficient [60]. Radiogenomic studies further suggest that imaging phenotypes may reflect underlying molecular signatures, creating a bridge between non-invasive imaging and tumour biology [61]. Similarly, multimodal ultrasound radiomics combined with clinical variables may improve differentiation between follicular adenoma and follicular carcinoma, a distinction that remains difficult before surgical verification [62]. Optical and laser-based parameters may become part of this integrated framework if they are validated against histology, molecular features, and clinical outcomes. Prediction of tumour aggressiveness and recurrence risk is a central objective of personalized diagnostics. Artificial intelligence-supported ra-

diomics models using multimodal ultrasound data have been investigated for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma, while molecular testing may refine structural recurrence risk in high-risk differentiated thyroid cancer [63, 64]. These approaches shift diagnostics from static classification toward prediction of biological behaviour. The clinical impact is individualized treatment planning: patients with low-risk lesions may benefit from surveillance, limited surgery, or less intensive follow-up, whereas patients with aggressive molecular, imaging, or histological profiles may require broader staging, more extensive surgery, selective postoperative radioiodine therapy, or closer monitoring. Contemporary consensus statements therefore support tailoring post-surgical radioiodine decisions and theranostic strategies to recurrence risk, disease extent, and expected benefit [58, 59].

Limitations and future directions

Modern thyroid diagnostics is limited not by the absence of methods, but by insufficient standardization across increasingly complex modalities. Ultrasound terminology, molecular reporting, artificial intelligence outputs, optical imaging parameters, and omics-derived biomarkers must be harmonized before they can be reliably compared across institutions. The international consensus on thyroid ultrasound lexicon illustrates the strategic importance of shared definitions for imaging features, because inconsistent terminology directly affects risk classification, biopsy decisions, and follow-up strategies [65]. Similar standardization is required for molecular tests, where clinical interpretation depends on platform design, mutation coverage, local disease prevalence, and cytological category [66]. Reproducibility and external validation remain major barriers to implementation. Promising diagnostic models often perform well in development cohorts but lose accuracy when applied to new populations, equipment, operators, or laboratory workflows. External validation of an artificial intelligence model for thyroid nodule risk stratification demonstrated that independent testing is essential before clinical adoption [67]. Real-world prospective evaluation of artificial intelligence-assisted thyroid ultrasound further emphasizes that diagnostic benefit must be tested in routine practice, not only in retrospective datasets [69].

Cost-effectiveness and accessibility are equally important. Molecular testing may reduce unnecessary diagnostic surgery in selected indeterminate nodules, but its value depends on test cost, surgical thresholds, reimbursement, and healthcare infrastructure. Economic analysis of molecular testing for indeterminate thyroid nodules showed improved effectiveness but higher mean cost, confirming that implementation must be locally justified rather than assumed universal [68].

Regulatory and ethical aspects are especially relevant for artificial intelligence and molecular diagnostics. Clinical decision-support systems require transparent reporting, predefined intended use, monitoring of errors, protection of patient data, and clarification of clinician responsibility [70, 71]. Artificial intelligence used in diagnostic software may also meet the definition of high-risk medical technology, requiring robust evidence, traceability, interpretability,

and post-market surveillance [72]. Future progress should therefore focus on validated multiparametric platforms that integrate clinical variables, ultrasound, cytology, histology, molecular alterations, optical features, and computational outputs into transparent, reproducible, and clinically actionable diagnostic pathways.

Conclusions

The established diagnostic framework for thyroid diseases remains based on coordinated clinical assessment, biochemical testing, high-resolution ultrasound, structured imaging risk stratification, fine-needle aspiration cytology, standardized cytological reporting, and final histopathological verification. These methods retain central clinical value because they provide accessible, reproducible, and practice-oriented pathways for differentiating functional disorders, benign nodules, and malignant thyroid tumours.

However, contemporary diagnostics can no longer rely exclusively on conventional morphology and imaging. Immunocytochemical and immunohistochemical markers improve diagnostic confidence in morphologically equivocal lesions, while molecular testing refines malignancy probability, identifies actionable alterations, and supports risk assessment in indeterminate nodules.

Optical, laser-based, proteomic, metabolomic, and integrated omics approaches remain less standardized, but they expand diagnostic thinking toward quantitative evaluation of stromal architecture, tumour biology, tissue heterogeneity, and systemic molecular signatures. Artificial intelligence and personalized medicine represent the next strategic layer of thyroid diagnostics. Computational models may reduce observer variability, enhance ultrasound and pathology interpretation, integrate radiomic and molecular information, and support individualized prediction of tumour aggressiveness or recurrence risk.

Nevertheless, their clinical value depends on explainability, external validation, quality control, ethical data governance, and demonstrated benefit in real diagnostic pathways. The most promising future model is therefore not replacement of established diagnostics, but validated integration. A multiparametric diagnostic platform that combines clinical, biochemical, imaging, cytological, histological, immunophenotypic, molecular, optical, omics-based, and computational data may enable more accurate, risk-adapted, and patient-specific management of thyroid diseases.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Pizzato M, Li M, Vignat J, et al. *The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Apr;10(4):264–272. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00035-3.
3. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. *2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management*. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067.

4. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141.
5. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, 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.
6. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):70-77. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5935.
7. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):425-435. doi: 10.1001/jama.2023.26348.
8. Jassal K, Edwards M, Koohestani A, Brown W, Serpell JW, Lee JC. Beyond genomics: artificial intelligence-powered diagnostics for indeterminate thyroid nodules — a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 May 5;16:1506729. doi: 10.3389/fendo.2025.1506729.
9. Do Cao C, Haissaguerre M, Lussey-Lepoutre C, Donatini G, Raverot V, Russ G. SFE-AFCE-SFMN 2022 Consensus on the management of thyroid nodules: Initial work-up for thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Dec;83(6):380-388. doi: 10.1016/j.ando.2022.10.009.
10. Ha EJ, Chung SR, Na DG, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2021 Dec;22(12):2094-2123. doi: 10.3348/kjr.2021.0713.
11. Piticchio T, Russ G, Radzina M, Frasca F, Durante C, Trimboli P. Head-to-head comparison of American, European, and Asian TIRADSs in thyroid nodule assessment: systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J*. 2024 Mar 15;13(2):e230242. doi: 10.1530/ETJ-23-0242.
12. Li W, Sun Y, Xu H, Shang W, Dong A. Systematic Review and Meta-Analysis of American College of Radiology TI-RADS Inter-Reader Reliability for Risk Stratification of Thyroid Nodules. *Front Oncol*. 2022 May 13;12:840516. doi: 10.3389/fonc.2022.840516.
13. Cantisani V, De Silvestri A, Scotti V, et al. US-Elastography with Different Techniques for Thyroid Nodule Characterization: Systematic Review and Meta-analysis. *Front Oncol*. 2022 Mar 16;12:845549. doi: 10.3389/fonc.2022.845549.
14. Decaussin-Petrucci M, Albarel F, Leteurtre E, Borson-Chazot F, Cochand Priollet B. SFE-AFCE-SFMN 2022 Consensus on the management of thyroid nodules: Recommendations in thyroid cytology: from technique to interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Dec;83(6):389-394. doi: 10.1016/j.ando.2022.10.004.
15. Velez Torres JM, Vaickus LJ, Kerr DA. Thyroid Fine-Needle Aspiration: The Current and Future Landscape of Cytopathology. *Surg Pathol Clin*. 2024 Sep;17(3):371-381. doi: 10.1016/j.path.2024.04.005.
16. Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 2022 Dec 22;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293.
17. Aday DA, Demir H, Öztürk T. Utility of immunohistochemistry markers CK19, Gal-3, HBME-1 and their combinations for differential diagnosis of thyroid diseases. *Indian Journal of Surgery*. 2023;85(5):1203-1211. doi: 10.1007/s12262-023-03760-w.
18. Zhang X, Chen L, Deng M, et al. Diagnostic value of AHNK2 immunohistochemical expression in papillary thyroid carcinoma: an immunohistochemical study. *Diagn Pathol*. 2025 Nov 4;20(1):123. doi: 10.1186/s13000-025-01723-1.
19. Chandrakumari SA, Singaravelu SLD, Sinha P. The role of CD56, HBME-1, and CK19 immunohistochemical markers in the differential diagnosing of thyroid neoplasms. *Nigerian Medical Journal*. 2024;65(5):716-724. doi: 10.60787/nmj.v65i5.509.
20. Puszczaszeri MP, Maleki Z. The diagnostic challenges of medullary thyroid carcinoma: A practical guide for cytopathologists. *Cancer Cytopathol*. 2025 Jun;133(6):e70023. doi: 10.1002/cncy.70023.
21. Bayadsi H, Barghout G, Gustafsson M, Sund M, Hennings J. The expression of stromal biomarkers in small papillary thyroid carcinomas. *World J Surg Oncol*. 2022 Oct 14;20(1):340. doi: 10.1186/s12957-022-02805-w.
22. Li W, Liu Z, Cen X, et al. Integrated analysis of fibroblasts molecular features in papillary thyroid cancer combining single-cell and bulk RNA sequencing technology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 26;13:1019072. doi: 10.3389/fendo.2022.1019072.
23. Rocco D, Marotta V, Palumbo D, Vitale M. Inhibition of Metalloproteinases-2, -9, and -14 Suppresses Papillary Thyroid Carcinoma Cell Migration and Invasion. *Int J Mol Sci*. 2025 Aug 18;26(16):7956. doi: 10.3390/ijms26167956.
24. Fejza A, Carobolante G, Poletto E, et al. The entanglement of extracellular matrix molecules and immune checkpoint inhibitors in cancer: a systematic review of the literature. *Front Immunol*. 2023 Oct 3;14:1270981. doi: 10.3389/fimmu.2023.1270981.
25. Patel J, Klopper J, Cottrill EE. Molecular diagnostics in the evaluation of thyroid nodules: Current use and prospective opportunities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 24;14:1101410. doi: 10.3389/fendo.2023.1101410.
26. Scheffel RS, Dora JM, Maia AL. BRAF mutations in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2022 Jan 1;34(1):9-18. doi: 10.1097/CCO.0000000000000797.
27. Hernandez-Prera JC, Wenig BM. RAS-Mutant Follicular Thyroid Tumors: A Continuous Challenge for Pathologists. *Endocr Pathol*. 2024 Sep;35(3):167-184. doi: 10.1007/s12022-024-09812-5.
28. Nannini M, Repaci A, Nigro MC, et al. Clinical relevance of gene mutations and rearrangements in advanced differentiated thyroid cancer. *ESMO Open*. 2023 Dec;8(6):102039. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102039.
29. Nguyen LTT, Thompson EK, Bhimani N, et al. Prognostic Significance of Key Molecular Markers in Thyroid Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 10;17(6):939. doi: 10.3390/cancers17060939.
30. Vardarli I, Tan S, Görges R, Krämer BK, Herrmann K, Brochhausen C. Diagnostic accuracy of Afirma gene expression classifier, Afirma gene sequencing classifier, ThyroSeq v2 and ThyroSeq v3 for indeterminate (Bethesda III and IV) thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2024 Jun 13;13(7):e240170. doi: 10.1530/EC-24-0170.
31. Park JL, Kim SK, Jeon S, Jung CK, Kim YS. MicroRNA Profile for Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 5;13(4):632. doi: 10.3390/cancers13040632.
32. Park JL, Jeon S, Seo EH, et al. Comprehensive DNA Methylation Profiling Identifies Novel Diagnostic Biomarkers for Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020 Feb;30(2):192-203. doi: 10.1089/thy.2019.0011.
33. Kang YJ, Lee HW, Stybayeva G, Hwang SH. Comparison of Liquid-Based Preparations with Conventional Smears in Thyroid Fine-Needle Aspirates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 11;16(4):751. doi: 10.3390/cancers16040751.

34. Kim D, Sundling KE, Virk R, et al. Digital cytology part 1: digital cytology implementation for practice: a concept paper with review and recommendations from the American Society of Cytopathology Digital Cytology Task Force. *J Am Soc Cytopathol*. 2024 Mar-Apr;13(2):86–96. doi: 10.1016/j.jasc.2023.11.006.
35. Eloy C, Fraggetta F, van Diest PJ, et al. Digital transformation of pathology — the European Society of Pathology expert opinion paper. *Virchows Arch*. 2025 Nov;487(5):971–981. doi: 10.1007/s00428-025-04090-w.
36. Ucal Y, Ozpinar A. Proteomics in thyroid cancer and other thyroid-related diseases: A review of the literature. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2020 Nov;1868(11):140510. doi: 10.1016/j.bbapap.2020.140510.
37. Capitoli G, Alviano AM, Monza N, et al. Biomarker identification through spatial proteomics for the characterization of indeterminate thyroid nodules. *Endocrine*. 2025 Nov;90(2):800–809. doi: 10.1007/s12020-025-04383-9.
38. Sun Z, Feng D, Jiang L, Tian J, Wang J, Zhu W. Integrated proteomic and metabolomic analysis of plasma reveals regulatory pathways and key elements in thyroid cancer. *Mol Omics*. 2023 Dec 4;19(10):800–809. doi: 10.1039/d3mo00142c.
39. Kumari S, Makarewicz A, Klubo-Gwiedzinska J. Emerging Potential of Metabolomics in Thyroid Cancer — A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 18;17(6):1017. doi: 10.3390/cancers17061017.
40. Ling B, Tian M, Wang J, et al. Integrative Multi-Omics Analysis Reveals Key Metabolic Regulators and Prognostic Biomarkers in Pediatric and Adult Thyroid Cancer. *J Cancer*. 2025 Jul 28;16(11):3551–3566. doi: 10.7150/jca.117034.
41. Tokarz D, Cisek R, Joseph A, Asa SL, Wilson BC, Barzda V. Characterization of pathological thyroid tissue using polarization-sensitive second harmonic generation microscopy. *Lab Invest*. 2020 Oct;100(10):1280–1287. doi: 10.1038/s41374-020-0475-7.
42. Padrez Y, Golubewa L, Timoshchenko I, et al. Machine learning-based diagnostics of capsular invasion in thyroid nodules with wide-field second harmonic generation microscopy. *Comput Med Imaging Graph*. 2024 Oct;117:102440. doi: 10.1016/j.compmedimag.2024.102440.
43. Ushenko O, Bilokiy O, Zheng J, et al. 3D digital holographic polarimetry of laser speckle fields formed by polycrystalline blood films: A tool for differential diagnosis of thyroid pathology. *Frontiers in Physics*. 2024;12:1426469. doi: 10.3389/fphy.2024.1426469.
44. He C, He H, Chang J, Chen B, Ma H, Booth MJ. Polarisation optics for biomedical and clinical applications: a review. *Light Sci Appl*. 2021 Sep 22;10(1):194. doi: 10.1038/s41377-021-00639-x.
45. Gil JJ, San José I, Canabal-Carbia M, et al. Polarimetric images of biological tissues based on the arrow decomposition of Mueller matrices. *Photonics*. 2023;10(6):669. doi: 10.3390/photonics10060669.
46. Sdobnov A, Ushenko VA, Trifonyuk L, et al. Mueller-matrix imaging polarimetry elevated by wavelet decomposition and polarization-singular processing for analysis of specific cancerous tissue pathology. *J Biomed Opt*. 2023 Oct;28(10):102903. doi: 10.1117/1.JBO.28.10.102903.
47. Ushenko Y, Ushenko A, Dubolazov A, et al. Mueller-Matrix Interferometric Multifractal Scaling of Optically Anisotropic Architectonics of Diffuse Blood Facies: Fundamental and Applied Aspects. *J Biophotonics*. 2025 Mar;18(3):e202400412. doi: 10.1002/jbio.202400412.
48. Tumanova K, Serra S, Majumdar A, et al. Mueller matrix polarization parameters correlate with local recurrence in patients with stage III colorectal cancer. *Sci Rep*. 2023 Aug 17;13(1):13424. doi: 10.1038/s41598-023-40480-3.
49. Lu Q, Wu Y, Chang J, Zhang L, Lv Q, Sun H. Application progress of artificial intelligence in managing thyroid disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jun 17;16:1578455. doi: 10.3389/fen-2025.1578455.
50. Zhan J, Zhang J, Zhu S, Ni L, Zhang C, Hu J. Diagnostic performance of ultrasound characteristics-based artificial intelligence models for thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2025 Sep 3;15:1614603. doi: 10.3389/fonc.2025.1614603.
51. Ha EJ, Lee JH, Lee DH, et al. Artificial Intelligence Model Assisting Thyroid Nodule Diagnosis and Management: A Multicenter Diagnostic Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan 18;109(2):527–535. doi: 10.1210/clinem/dgad503.
52. Wildman-Tobriner B, Yang J, Allen BC, Ho LM, Miller CM, Mazurowski MA. Simplifying risk stratification for thyroid nodules on ultrasound: validation and performance of an artificial intelligence thyroid imaging reporting and data system. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2024 Nov-Dec;53(6):695–699. doi: 10.1067/j.cpradiol.2024.07.006.
53. Slabaugh G, Beltran L, Rizvi H, Deloukas P, Marouli E. Applications of machine and deep learning to thyroid cytology and histopathology: a review. *Front Oncol*. 2023 Nov 7;13:958310. doi: 10.3389/fonc.2023.958310.
54. Pang YY, Tang ZQ, Song C, et al. Construction of a Multimodal Machine Learning Model for Papillary Thyroid Carcinoma Based on Pathomics and Ultrasound Radiomics Dataset. *Data Brief*. 2025 Apr 28;60:111583. doi: 10.1016/j.dib.2025.111583.
55. Zhong L, Shi L, Lai J, Hu Y, Gu L. Combined model integrating clinical, radiomics, BRAFV600E and ultrasound for differentiating between benign and malignant indeterminate cytology (Bethesda III) thyroid nodules: a bi-center retrospective study. *Gland Surg*. 2024 Nov 30;13(11):1954–1964. doi: 10.21037/gs-24-310.
56. Wei X, Zhu J, Zhang H, et al. Visual Interpretability in Computer-Assisted Diagnosis of Thyroid Nodules Using Ultrasound Images. *Med Sci Monit*. 2020 Aug 15;26:e927007. doi: 10.12659/MSM.927007.
57. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2025 Aug;35(8):841–985. doi: 10.1177/10507256251363120.
58. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1):e210046. doi: 10.1530/ETJ-21-0046.
59. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Therapeutic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021 Jul;31(7):1009–1019. doi: 10.1089/thy.2020.0826.
60. Athreya S, Melehy A, Suthahar SSA, et al. Combining Ultrasound Imaging and Molecular Testing in a Multimodal Deep Learning Model for Risk Stratification of Indeterminate Thyroid Nodules. *Thyroid*. 2025 May;35(5):590–594. doi: 10.1089/thy.2024.0584.
61. Luciano N, Orlandella FM, Braile M, et al. Association of radiomic features with genomic signatures in thyroid cancer: a systematic review. *J Transl Med*. 2024 Nov 30;22(1):1088. doi: 10.1186/s12967-024-05896-z.

62. Zhao Q, Guo S, Zhang Y, Zhou J, Zhou P. Multimodal ultrasound radiomics model combined with clinical model for differentiating follicular thyroid adenoma from carcinoma. *BMC Med Imaging*. 2025 May 5;25(1):152. doi: 10.1186/s12880-025-01685-2.
63. Ben J, Yv Q, Zhu P, et al. Multimodal ultrasound radiomics containing microflow images for the prediction of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Front Oncol*. 2025 Jul 16;15:1604951. doi: 10.3389/fonc.2025.1604951.
64. Liu J, Gao W, Zheng X, et al. Molecular testing stratifies the risk of structural recurrence in high risk differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jan 24;16:1508404. doi: 10.3389/fendo.2025.1508404.
65. Durante C, Hegedüs L, Na DG, et al. International Expert Consensus on US Lexicon for Thyroid Nodules. *Radiology*. 2023 Oct;309(1):e231481. doi: 10.1148/radiol.231481.
66. Ferraz C. Molecular testing for thyroid nodules: Where are we now? *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Feb;25(1):149-159. doi: 10.1007/s11154-023-09842-0.
67. Swan KZ, Thomas J, Nielsen VE, Jespersen ML, Bonne-ma SJ. External validation of AIBx, an artificial intelligence model for risk stratification, in thyroid nodules. *Eur Thyroid J*. 2022 Mar 8;11(2):e210129. doi: 10.1530/ETJ-21-0129.
68. MacKay C, Turner B, Clarke S, Wallace T, Rigby MH. Cost-Effectiveness Analysis of Molecular Testing for Indeterminate Thyroid Nodules in Nova Scotia. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Jan-Dec;53:19160216241291806. doi: 10.1177/19160216241291806.
69. Li Y, Liu Y, Xiao J, et al. Clinical value of artificial intelligence in thyroid ultrasound: a prospective study from the real world. *Eur Radiol*. 2023 Jul;33(7):4513-4523. doi: 10.1007/s00330-022-09378-y.
70. Liu X, Cruz Rivera S, Moher D, Calvert MJ, Denniston AK; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *Nat Med*. 2020 Sep;26(9):1364-1374. doi: 10.1038/s41591-020-1034-x.
71. Vasey B, Nagendran M, Campbell B, et al.; DECIDE-AI expert group. Reporting guideline for the early-stage clinical evaluation of decision support systems driven by artificial intelligence: DECIDE-AI. *Nat Med*. 2022 May;28(5):924-933. doi: 10.1038/s41591-022-01772-9.
72. Fraser AG, Biasin E, Bijns B, et al. Artificial intelligence in medical device software and high-risk medical devices — a review of definitions, expert recommendations and regulatory initiatives. *Expert Rev Med Devices*. 2023 Jun;20(6):467-491. doi: 10.1080/17434440.2023.2184685.

Received 06.03.2026

Revised 01.06.2026

Accepted 15.06.2026 ■

Information about authors

Oleksandr Bilookyi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilookyi@gmail.com, bilookyi.oleksandr@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

Serhiy Hovornyan, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology and Radiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; <https://orcid.org/0000-0003-2766-2218>

Viacheslav Bilookyi, MD, DSc, Professor, Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: slava.bilookyi@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9921-7178>

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

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

Білокий О.В., Говорнян С.Л., Білокий В.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Можливості та перспективи застосування сучасних методів у діагностиці захворювань щитоподібної залози

Резюме. Захворювання щитоподібної залози становлять клінічно гетерогенну групу ендокринних розладів, що потребують точної диференціації з функціональними порушеннями, доброякісними вузловими ураженнями, новоутвореннями невизначеного характеру та злоякісними пухлинами. Традиційні діагностичні підходи, включаючи біохімічну оцінку, ультразвукове дослідження високої роздільної здатності, стратифікацію ризику на основі системи Thyroid Imaging Reporting and Data System, тонкоголкову аспіраційну цитологію, класифікацію Bethesda й гістопатологічну верифікацію, залишаються основою клінічного прийняття рішень. Однак ці методи мають важливі обмеження, пов'язані із залежністю від оператора, цитологічною невизначеністю, перекриттям морфологічних ознак і труднощами прогнозування агресивності пухлини до початку лікування. У цьому огляді узагальнено діагностичні можливості та майбутні перспективи сучасних методів оцінки захворювань щитоподібної залози з особливим акцентом на імуноцитохімічні й імуногістохімічні маркери, молекулярно-генетичне та епігенетичне тестування, рідинну і цифрову цитологію, протеомне та метаболомне профілювання, поляризаційно-оптичні і лазерні методи, а також діагностичні платформи з підтримкою штучного інтелекту. Молекулярне тестування, включаючи аналіз змін BRAF, RAS, RET, NTRK,

ALK, PAX8::PPARG, промотора TERT та TP53, має додаткову цінність при вузлах невизначеного характеру і підтримує персоналізовану стратифікацію ризику. Оптичні й лазерні методи забезпечують кількісну оцінку анізотропії тканини, організації колагену, ремоделювання стромы та мікроархітектурної гетерогенності, хоча їх клінічне впровадження потребує подальшої валідації. Штучний інтелект, радіоміка, патоміка і мультимодальні моделі можуть зменшити варіабельність між спостерігачами й інтегрувати візуалізаційні, цитологічні, молекулярні та клінічні дані в індивідуалізовані діагностичні робочі процеси. Майбутнє діагностики захворювань щитоподібної залози полягає не в заміні усталених методів, а в розробці стандартизованих, зовнішньо валідованих, клінічно інтерпретованих мультипараметричних систем, які підвищують діагностичну точність, зменшують кількість непотрібних хірургічних втручань і підтримують ризик-адаптоване ведення захворювань щитоподібної залози.

Ключові слова: захворювання щитоподібної залози; вузли щитоподібної залози; рак щитоподібної залози; тонкоголкова аспіраційна цитологія; система Bethesda; ультразвукова діагностика; молекулярне тестування; імуногістохімія; оптична діагностика; штучний інтелект; радіоміка; персоналізована медицина; огляд

Маркевич М.Ю., Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

Патофізіологічні та морфофункціональні зміни підшлункової залози при експериментальному цукровому діабеті та ожирінні

Резюме. Ожиріння, метаболічний синдром (МС) і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу супроводжуються порушеннями структури і функції підшлункової залози. Експериментальні моделі на щурах широко використовують для дослідження механізмів дисфункції β-клітин, інсулінорезистентності (ІР), оксидативного стресу (ОС) та хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ). Ожиріння, МС та гіперглікемія асоціюються зі значними патофізіологічними змінами в підшлунковій залозі, що включають деструкцію β-клітин, порушення архітекτονіки панкреатичних острівців, розвиток ХЗНІ, ОС, порушення метаболізму ліполіпідів та фіброзу. Ключову роль у прогресуванні цих змін відіграють ХЗНІ, ОС та ІР. Острівці підшлункової залози, як ключова ланка ендокринної системи, відіграють вирішальну роль у регуляції гомеостазу глюкози та є особливо чутливими до особливостей внутрішньоутробного енергетичного метаболічного мікросередовища. Порушення внутрішньоутробного балансу поживних речовин може спричинити зміни у процесах розвитку острівців, що, у свою чергу, зумовлює структурні та функціональні аномалії. Однак вплив ЦД та ожиріння на морфофункціональний стан підшлункової залози, особливо у контексті міжпоколінних змін, все ще залишається недостатньо вивченим. Метою цього огляду було провести аналіз сучасних літературних даних щодо морфологічних і функціональних змін підшлункової залози у щурів за умов експериментального ЦД та ожиріння. Особливий акцент в огляді зроблено на дослідженнях, які застосовують стрептозототин-індуковані моделі ЦД як класичний підхід до відтворення дисфункції β-клітин, а також високожирові або гіперкалорійні дієти. Розглянуто основні положення теорії походження здоров'я та хвороб у процесі розвитку, а також теорії фетального програмування в контексті ожиріння, прегестаційного (ПГЦД) і гестаційного цукрового діабету (ГЦД). Окремо висвітлено дослідження, спрямовані на комплексний аналіз морфофункціональних змін острівців Лангерганса в експериментальних умовах ПГЦД і ГЦД. Пошук літератури проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «цукровий діабет», «ожиріння», «метаболічний синдром», «хронічне запалення», «оксидативний стрес», «інсулінорезистентність», «підшлункова залоза», «β-клітини», «морфофункціональні зміни». Для виявлення результатів досліджень, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: цукровий діабет; гестаційний цукровий діабет; метаболічний синдром; підшлункова залоза; β-клітини; морфофункціональні зміни

Вступ

Фактори способу життя, як-от низька фізична активність і незбалансоване харчування, мають тісний зв'язок із розвитком цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [1, 2]. Виклики, що супроводжують це захворювання, стали поштовхом до активних наукових досліджень, спрямованих на розробку та вивчення механізмів дії нових терапевтичних підходів.

Важливу роль у цьому процесі відіграє використання тваринних моделей, які дозволяють більш глибоко дослідити цільові органи та тканини. Такий підхід сприяє отриманню релевантних даних за короткий час і за меншої вартості, а також генерує результати, які підтримують як клінічні випробування, так і трансляційне застосування [3, 4]. Для визнання експериментальної моделі ЦД придатною вона повинна точно

відображати патофізіологічні зміни та провокувати розвиток ускладнень, подібних до тих, які виникають в організмі людей. Описано кілька тваринних моделей ЦД 2-го типу, проте поки що немає жодної, яка б повністю охоплювала всі патологічні та етіологічні особливості цього захворювання. У контексті патофізіологічних досліджень ключовими характеристиками такої моделі є наявність інсулінорезистентності (ІР), що поєднується зі зниженням вироблення гормону β -клітинами острівців Лангерганса [5]. Ці особливості ґрунтуються на гіпотезі подвійного циклу, згідно з якою високе споживання енергії, пов'язане з ІР, призводить до підвищення рівня тригліцеридів у плазмі крові. У цьому механізмі надлишкове відкладення жиру в печінці погіршує її чутливість до інсуліну, що знижує синтез глікогену та посилює глюконеогенез і, у свою чергу, призводить до гіперглікемії. З іншого боку, гіпертригліцеридемія викликає ліпотоксичність в острівцях Лангерганса, що зменшує секрецію інсуліну. У взаємодії ці процеси підсилюють гіперглікемію і сприяють прогресуванню недостатності β -клітин підшлункової залози [6].

Експериментальні моделі на щурах широко використовують для дослідження морфологічних і функціональних змін підшлункової залози при ЦД 2-го типу та ожирінні. Найчастіше застосовують стрептозотоксин-індуковані (Streptozotocin, STZ) моделі; моделі з використанням високожирової дієти (high-fat diet, HFD); генетично детерміновані форми, зокрема ZDF-моделі (Zucker Diabetic Fatty model) [7].

Діабетичний стан матері спричиняє виникнення оксидативного стресу (ОС) у плода, що здатно негативно вплинути на його розвиток [8]. Зважаючи на це, необхідно активізувати дослідження, спрямовані на вивчення розвитку плода в умовах гіперглікемії. Однак проведення клінічних досліджень нашкоджується на суттєві труднощі через етичні обмеження та неконтрольовані фактори, що впливають на внутрішньоутробне середовище [9]. Через це розробка ефективних експериментальних моделей набуває особливого значення. У цьому напрямку створено кілька експериментальних моделей для моделювання стану прегестаційного діабету (ПГЦД) і гестаційного діабету (ГЦД). Серед них можна виділити STZ-індуковану і HFD-індуковану моделі [10].

Метою цього огляду було провести аналіз сучасних літературних даних щодо морфологічних і функціональних змін підшлункової залози у щурів за умов експериментального ЦД та ожиріння. Особливий акцент в огляді зроблено на дослідженнях, які застосовують стрептозотоксин-індуковані моделі ЦД як класичний підхід до відтворення дисфункції β -клітин, а також високожирові або гіперкалорійні дієти. Розглянуто основні положення теорії походження здоров'я та хвороб у процесі розвитку (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD), а також теорії фетального програмування в контексті ожиріння, ПГЦД і ГЦД. Окремо висвітлено дослідження, спрямовані на комплексний аналіз морфофункціональних змін острівців Лангерганса в експериментальних умовах ПГЦД і ГЦД.

Стрептозотоксин-індукований діабет і високожирова дієта

Щури є важливим модельним організмом для вивчення ЦД, оскільки методи хімічної індукції у тварин дозволяють відтворювати стабільні метаболічні та гістологічні зміни [11, 12]. Одним із найбільш поширених фармакологічних засобів, які використовуються з цією метою, є стрептозотоксин. Цей препарат вибірково впливає на β -клітини підшлункової залози через транспортер глюкози типу 2 (facilitated glucose transporter member 2, GLUT2), що призводить до алкілювання ДНК, активації полі(АДФ-рибози)полімерази, виникнення ОС та зниження внутрішньоклітинних рівнів окисненого нікотинамідаденіндинуклеотиду (oxidized nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) і АТФ. Зрештою це призводить до некрозу та апоптозу β -клітин і розвитку інсулінової недостатності. Такі процеси викликають гіперглікемію та інші метаболічні порушення, що імітують патофізіологічні прояви ЦД у людини [11]. У науковій літературі детально проаналізовано використання STZ-індукованих моделей діабету у щурів. Особлива увага приділялась динаміці маси тіла, рівню інсуліну та гістологічній будові підшлункової залози. Такі моделі забезпечують ретельно контрольовану основу для дослідження механізмів руйнування β -клітин і функціональних порушень підшлункової залози, що робить їх важливим інструментом у вивченні патогенезу ЦД та тестуванні нових терапевтичних підходів [13].

Повідомляється, що одноразове введення STZ для моделювання експериментального діабету в щурів лінії Вістар призвело до зменшення загальної кількості панкреатичних острівців удвічі порівняно з контролем. У діабетичних щурів переважали острівці Лангерганса з фенотипом β -/ α +. У структурі ендокринного апарату близько 50 % становили малі острівці, причому їхня кількість була на 17 % вищою за показники контрольних тварин, водночас спостерігалось значне зменшення кількості острівців більшої площі. Крім того, генетичний фактор, що зумовлює розвиток спадкової гіпертензії у щурів зі спонтанною гіпертензією (spontaneously hypertensive rats, SHR), призводив до зниження щільності панкреатичних острівців у залозі на 40 % порівняно з контрольною групою [7].

Відомо, що одночасне підвищення рівня глюкози, еритропоєтину (ЕПО) та тіобарбітурової кислоти (TBARS) вказує на стан ОС у поєднанні з гіпоксією та порушенням обміну речовин [14]. Метою дослідження, проведеного I.S. Iessi et al., було визначити особливості впливу STZ-індукованого діабету у щурів лінії Вістар на стан острівців підшлункової залози у плодів на 18-й та 21-й день вагітності. Було виявлено, що на цих стадіях у самок з діабетом спостерігалися вищі рівні глюкози в крові, ЕПО та TBARS, а також дезорганізований розподіл клітин в острівцях підшлункової залози плодів порівняно з контролем. Імуногістохімічний аналіз показав, що на 18-й день вагітності ендокринна частина підшлункової залози плодів демонструвала більший відсоток клітин, забарвлених інсуліном. Крім того, плоди самок мали менший відсоток клітин, які забарвлювались за Ki-67 (високоспецифічним маркером клітинної

проліферації), хоча спостерігалася більша проліферація клітин на 21-шу добу. На 21-й день вагітності група зі STZ-індукованим діабетом показала більший відсоток клітин, що зазнали апоптозу. Отже, гіперглікемія у матері порушує структуру острівців Лангерганса підшлункової залози плода, викликає функціональні зміни, які можуть сприяти розвитку гіперглікемії у новонароджених тварин [9].

R. Yanko дослідив зміни у підшлунковій залозі щурів із діабетом, зазначивши зменшення кількості та розмірів острівців Лангерганса, а також атрофію β -клітин. Ці явища, ймовірно, сприяють розвитку гіперглікемії та порушенню секреції інсуліну [15]. У свою чергу, дослідження M. Kochmar et al. детально проаналізувало гістологічні зміни в підшлунковій залозі при HFD-індукованому ожирінні. На ранніх стадіях патології у щурів із помірним ожирінням було зафіксовано гіперплазію острівців, яка згодом переходила у дисфункцію та апоптоз β -клітин. Крім того, площа острівців поступово зменшувалася в міру прогресування ожиріння та розвитку діабету. Ультраструктурний аналіз тканин підшлункової залози виявив вакуолізацію β -клітин, що свідчить про порушення метаболічних процесів і зниження їх секреторної функції [16].

Повідомляється, що в умовах STZ-індукованого ЦД у щурів відбувається морфофункціональна перебудова паренхіми острівців підшлункової залози. Цей процес характеризується змінами ультраструктури β -клітин, для яких властиві трансформації ядра: зменшення його розмірів, поява розмитих контурів, зникнення перинуклеарного простору, а також накопичення великої кількості конденсованого хроматину. У середовищі хроматину виявлено значну кількість дрібних везикул. Показано, що кількість конденсованого хроматину прямо корелює з кількістю секреторних гранул у цитоплазмі: зі збільшенням кількості гранул спостерігається зростання обсягу ущільненого хроматину та відповідне зменшення розмірів ядра. STZ-індукований ЦД призводить до необоротних змін у структурі острівців підшлункової залози, що проявляється зменшенням клітинного складу острівців на 21 %. Основним фактором цієї зміни є зниження кількості β -клітин, відповідальних за синтез інсуліну. Одночасно з цим зафіксовано процес функціональної адаптації вже існуючих клітин, які зазнають структурних модифікацій, спрямованих на підвищення їх секреторної активності [17].

Згідно з результатами досліджень, у щурів із STZ-індукованим діабетом спостерігалася значне зниження маси тіла, маси підшлункової залози та рівня інсуліну в крові. Гістологічний аналіз виявив значні патологічні зміни, включно з дегенерацією й атрофією острівців, зменшенням кількості β -клітин, вакуолізацією цитоплазми та порушенням структури ацинарної тканини [18]. Подібні результати були отримані в іншому дослідженні, у якому продемонстровано руйнування та зменшення розмірів острівців Лангерганса, що свідчить про значну втрату β -клітин [19]. Вважається, що основними механізмами пошкодження β -клітин при STZ-індукованому діабеті є мітохондріальна дисфункція та ОС [20]. ОС відіграє ключову роль у поглибленні

пошкоджень острівців підшлункової залози. Особливу вразливість β -клітин пояснюють слабкою активністю їхніх антиоксидантних систем. Накопичення реактивних форм кисню (РФК) через вплив STZ спричиняє активацію перекисного окиснення ліпідів, ушкодження білкових структур і фрагментацію ДНК. Ці процеси значною мірою обумовлюють розвиток гістопатологічних змін, як-от вакуолізація та порушення архітектоніки тканин [18]. Окрім ОС, хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) є одним із ключових факторів, що сприяють дисфункції β -клітин [20]. Встановлено, що прозапальні цитокіни, як-от інтерлейкін (ІЛ) 1 β , фактор некрозу пухлини α і ІЛ-6, негативно впливають на секрецію інсуліну та сприяють апоптозу β -клітин. ХЗНІ дедалі частіше розглядається як центральний елемент у розвитку діабету [21]. Таким чином, дегенеративні зміни, що спостерігаються в тканинах підшлункової залози щурів із STZ-індукованим діабетом, найімовірніше, є результатом поєднаного впливу ОС і ХЗНІ [18].

HFD є золотим стандартом для моделювання ожиріння, ІР, ЦД 2-го типу та МС в лабораторних тварин [22]. Індукція ЦД 2-го типу за допомогою HFD у поєднанні з низькою дозою STZ спрямована на швидке створення моделі щурів із метаболічними порушеннями, характерними для ЦД 2-го типу. HFD провокує ІР через розвиток надмірної ваги та ожиріння, тоді як низька доза STZ вибірково пошкоджує частину β -клітин підшлункової залози. У результаті розвивається діабет внаслідок поєднання ІР та зниження секреції інсуліну [5]. Серед експериментальних моделей, описаних у науковій літературі, саме ця комбінація вважається однією з найбільш наближених до патофізіології ЦД 2-го типу. Згідно з дослідженням, проведеним P.-C. Chao et al., при порівнянні чотирьох різних моделей індукції модель із використанням фруктози продемонструвала вищі значення індексу HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) та підвищений рівень інсуліну в плазмі, однак істотних змін у рівні глюкози крові відзначено не було. Натомість модель HFD + STZ забезпечувала найвищі показники глюкози в крові, другий за величиною індекс HOMA-IR, ІР за результатами гіперінсулінемічно-евглікемічного клемпу, а також суттєве зниження експресії глюкозного транспортера типу 4 (facilitated glucose transporter member 4, GLUT4) [23]. З іншого боку, різні автори описували різноманітні способи індукції ЦД 2-го типу за допомогою моделі HFD + STZ, що відрізнялися дозами STZ, термінами індукції та складом раціону [24, 25]. Ці відмінності зумовлюють патологічні прояви, які можуть варіюватися від легких, з порушенням толерантності до глюкози (ПТГ), до тяжких, з вираженою глікемічною декомпенсацією [26].

Ожиріння, прегестаційний і гестаційний цукровий діабет

Взаємозв'язок між діабетом та вагітністю в основному класифікується на дві категорії. Перша — це ПГЦД, який означає діабет, діагностований до зачаття, і включає переважно ЦД 1-го та 2-го типу. Друга — ГЦД, який визначається як порушення метаболізму глюкози, що вперше виникають або виявляються під

час вагітності. При ПГЦД значна гіперглікемія та пов'язані з нею метаболічні порушення зазвичай існують раніше, що часто призводить до декомпенсованого регуляторного стану в ключових метаболічних органах. Навпаки, ГЦД зазвичай розвивається у другому або третьому триместрі [8].

Згідно з 11-м виданням «Атласу діабету» Міжнародної федерації діабету (11th edition of the International Diabetes Federation Diabetes Atlas), глобальна частота гіперглікемії у вагітних становить приблизно 19,7 %, що стосується близько 23 млн новонароджених. Серед них 79,2 % пов'язані з ГЦД, що вказує на те, що ГЦД має ширший вплив на нащадків [27]. Надмірне збільшення ваги на ранніх етапах вагітності є значущим фактором ризику розвитку ГЦД. Вестернізація харчового раціону, яка характеризується надлишком калорійності, дефіцитом харчових волокон та незбалансованим співвідношенням макроелементів, є одним із ключових факторів, що стимулюють розвиток цього стану. Це не лише впливає на стан здоров'я матері, але й зумовлює тривалі метаболічні наслідки для дитини через феномен «метаболічної пам'яті» [28, 29]. Епідеміологічні та клінічні дослідження засвідчують, що діти, народжені від матерів із ГЦД, мають значно вищий ризик ожиріння, ІР та розвитку ЦД 2-го типу у зрілому віці [30]. У жінок із ГЦД з другого триместру поступово формується специфічне середовище, яке характеризується гіперглікемією, гіперліпемією та ХЗНІ. Ці порушення поглиблюються зі збільшенням терміну вагітності [31]. Саме у таких умовах гіперметаболічного стресу відбувається остаточне формування тканин і органів дитини, а також часткове функціональне дозрівання [32].

Епідеміологічні дані свідчать, що приблизно 43 % вагітних жінок стикаються з надмірним набором ваги протягом вагітності. При цьому серед жінок із ГЦД частка тих, хто мав надлишкову вагу або ожиріння до настання вагітності, досягає 67 % [33, 34]. Дієти з високим вмістом жирів, особливо типова західна дієта (ЗД), для якої характерний високий вміст насичених жирів і холестерину, є одним із ключових факторів, що сприяють розвитку ожиріння у матерів. Тривале споживання їжі, багатой на жири, призводить до енергетичного дисбалансу, що провокує збільшення жирової тканини, підвищення рівня вільних жирних кислот у крові та розвиток ХЗНІ [35]. Ці метаболічні порушення погіршують інсуліновий сигналінг і сприяють появі ІР та компенсаторної гіперінсулінемії [36]. Протягом вагітності такий метаболічний дисбаланс може прямо впливати на плід через функцію плацентарного бар'єра, формує внутрішньоутробне середовище ГЦД, яке характеризується гіперглікемією, гіперліпемією та збільшенням рівня запальних маркерів [37].

Порушення метаболізму гліколіпідів (Glycolipid metabolic disorders, GLMD) — різноманітні метаболічні розлади, які виникають внаслідок порушення регуляції рівнів гліколіпідів, що, у свою чергу, призводить до підвищення ризику ожиріння, діабету, порушення функції печінки, нервово-м'язових ускладнень та кардіоренальних захворювань. У пацієнтів із GLMD

надмірне споживання калорій та недостатня фізична активність можуть сприяти розвитку ОС та ХЗНІ [38]. GLMD зумовлений різними метаболічними порушеннями, що спричиняють дисфункцію синтезу, розщеплення й всмоктування глюкози та ліпідів в організмі, що призводить до надмірного ектопічного накопичення цих молекул. Це головним чином пов'язано з нейроендокринною дисрегуляцією, ІР, ОС та метазапаленням (метаболічним запаленням, ХЗНІ) [39, 40]. При GLMD багато маркерів запалення та клітин імунної системи відіграють важливу роль у тканинах і органах, як-от кровоносні судини, острівці підшлункової залози, печінка, м'язи, нирки та адипоцити, і сприяють запальним ураженням, що впливають на різні взаємопов'язані органи через їхні сигнальні шляхи [41, 42]. Кінцеві продукти глікування, АТФ-зв'язуючий касетний транспортер 1 (ATP-binding cassette transporters, ABC), глюкагоноподібний пептид-1, toll-подібний рецептор-4 та сфінгозин-1-фосфат відіграють вирішальну роль у GLMD, оскільки вони пов'язані з метаболізмом гліколіпідів. Наслідками цього є ураження системних органів та підвищення захворюваності й смертності [43, 44].

Більшість осіб із ГЦД перебувають на переддіабетичній або ранній діабетичній стадії, коли організм залишається в активному компенсаторному стані, але часто обтяжений значним GLMD та ХЗНІ [45]. Гліколіпіди є молекулами, що відіграють вирішальну роль у забезпеченні стабільності та розпізнавання клітинних мембран. Однак термін «токсичність гліколіпідів» (метаболічна токсичність, гліколіпідний стрес) у широкому розумінні означає порушення функцій клітин, спричинені системним накопиченням шкідливих метаболітів (церамідів, гангліозидів тощо) під час метаболічних розладів, або ХЗНІ та ОС, що викликані надлишком глюкози та побічних продуктів ліпідного обміну [46].

Теорія походження здоров'я та хвороб у процесі розвитку

Вестернізація харчових звичок та малорухливий спосіб життя, які є факторами ризику ЦД 2-го типу, призводять до надмірного накопичення енергії в організмі [47]. Однак, окрім цих набутих факторів, дедалі більше доказів свідчить про те, що першопричини метаболічних захворювань можна простежити, причому вирішальним фактором є стан харчування матері під час вагітності [48]. Теорія DONaD вказує на те, що несприятливе внутрішньоутробне мікросередовище може спричинити «перепрограмування» розвитку органів плода, і цей вплив має ефект пам'яті, що є однією з основних причин високої частоти метаболічних захворювань у нащадків у дорослому віці [46].

Епідеміологічні клінічні, а також експериментальні дослідження, проведені на тваринах, демонструють, що несприятливі умови під час внутрішньоутробного розвитку або на ранніх етапах неонатального періоду можуть суттєво вплинути на ріст організму, а також підвищують ймовірність виникнення проблем зі здоров'ям упродовж життя [49, 50]. Несприятливі внутрішньоутробні умови здатні порушувати формування органів і

тканин, впливати навіть на кілька наступних поколінь. Це узагальнюється в сучасній біомедичній концепції DONaD [51, 52].

Основні засади цієї концепції можна окреслити таким чином:

- внутрішньоутробне програмування: дефіцит поживних речовин або вплив токсичних факторів у критичні періоди розвитку змушують плід адаптуватися до умов довкілля. У результаті відбуваються структурні та метаболічні зміни органів;

- ефект невідповідності (Mismatch): якщо плід підлаштувався до умов нестачі ресурсів (наприклад, розвиток «економного метаболізму»), але після народження потрапляє у середовище з надмірним харчуванням, це може спричинити розвиток ожиріння чи ЦД;

- епігенетичні механізми: фактори довкілля, як-от харчування чи стресові ситуації, здатні модифікувати активність генів без змін у структурі ДНК. Більш того, ці зміни здатні передаватися наступним поколінням.

Отже, відповідно до положень гіпотези DONaD, вплив несприятливих умов, як-от недоїдання, неконтрольований діабет або гіпертонія, може запускати адаптивні процеси в організмі. Хоча ці процеси сприяють короткостроковій виживаності, залежно від подальших умов середовища вони можуть підвищувати ризик розвитку хронічних неінфекційних захворювань у дорослому віці [53].

Теорія фетального програмування, ожиріння, прегестаційний і гестаційний цукровий діабет

Одним із найбільш показових прикладів фетального програмування, теорії, яка стверджує, що умови внутрішньоутробного розвитку (зокрема, особливості харчування, рівень стресу та спосіб життя матері) формують основу для майбутнього здоров'я або підвищеного ризику розвитку хронічних захворювань протягом усього життя дитини, є затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода [54]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про численні негативні наслідки низької маси тіла при народженні, серед яких ЦД 2-го типу, гіперліпідемія, ожиріння, а також зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань у дорослому віці [55, 56]. Дослідження показали, що самки щурів (батьківське покоління, F_0) із тяжким перебігом STZ-індукованого діабету демонструють високу частку щурів першого покоління (F_1), яка класифікується як ЗВУР плода. Це свідчить про те, що плоди зазнали ЗВУР, спричиненої гіперглікемією F_0 [12, 57]. Зважаючи на те, що у дорослих щурів зі ЗВУР були відзначені порушення толерантності до глюкози та інсуліну як до вагітності, так і наприкінці гестаційного періоду [12], було висунуто припущення, що функціональна активність острівців Лангерганса змінюється ще до початку вагітності. Це, у свою чергу, може негативно впливати на фізіологічний перебіг гестації [58, 59].

Неконтрольована гіперглікемія у матері може мати негативний вплив на розвиток плода, спричиняти затримку росту та підвищувати ризик розвитку метаболічних захворювань у дорослому віці [60, 61]. Метою дослідження, проведеного F.Q. Gallego et al., було

оцінити функціональні характеристики острівцевого апарату підшлункової залози у потомства F_1 жіночої статі, народженого зі ЗВУР від F_0 щурів лінії Sprague Dawley з STZ-індукованим діабетом. Виявлено, що декомпенсований діабет у матері викликав затримку росту плода та асоціювався з ПТГ, гіперінсулінемією і посиленням ОС у F_1 самок в дорослому віці. Хоча частка інсулінопозитивних клітин істотно не змінилася, збільшення кількості соматостатин-імунореактивних клітин може вказувати на можливі зміни в усіх ендокринних клітинах острівців Лангерганса, за винятком інсулінопродукуючих β -клітин (не- β -клітин, non- β -cells). На думку авторів, це впливає на порушення інсулінового сигнального шляху та процес секреції гормону, що, у свою чергу, сприяє розвитку глікемічної дисфункції [59]. Одне з досліджень було зосереджене на вивченні механізмів ураження ендокринної частини підшлункової залози через аналіз її морфологічних змін і функціонального стану, спричинених впливом HFD у вагітних самиць нелінійної популяції щурів лінії WAG/G Sto та їхнього потомства. Результати дослідження свідчать, що у 100 % випадків відзначалися новоутворення дрібних острівців Лангерганса, збільшення їх площі через зростання кількості β -клітин та α -клітин. Зафіксовано високу функціональну активність ендокриноцитів, що проявлялось підвищеним рівнем інсуліну порівняно з контролем. Одночасно виявлені дистрофічні та склеротичні процеси в ендокриноцитах, що може свідчити про їхнє функціональне виснаження. У 100 % щуренят віком 1–2 міс. відзначалося зменшення площі острівців Лангерганса, а також кількості α - і β -клітин. На відміну від дорослих самиць у потомства F_1 спостерігалися дистрофічні зміни ядер β - та α -клітин, які проявлялися каріопікнозом, каріорексисом, каріолізісом та гіперхроматозом ядер (у 100 % випадків). Таким чином, як у самиць, так і у потомства F_1 порушення морфології та функції підшлункової залози характеризуються процесами компенсаторної гіперплазії та гіпертрофії, які водночас супроводжуються прогресуванням дистрофічних та склеротичних змін [62].

Острівці Лангерганса, як ключова ланка ендокринної системи, відіграють вирішальну роль у регуляції гомеостазу глюкози та є особливо чутливими до особливостей внутрішньоутробного енергетичного метаболічного мікросередовища. Період від пізніх стадій ембріогенезу до неонатального етапу становить критичне «вікно» для розвитку, диференціації та функціонального дозрівання клітин острівців [63]. Порушення внутрішньоутробного балансу поживних речовин у цей ключовий період може спричинити зміни у процесах розвитку острівців, що, у свою чергу, зумовлює структурні та функціональні аномалії. Такі відхилення істотно підвищують ризик розвитку порушень метаболізму глюкози в дорослому віці. Продемонстровано, що у мікросередовищі материнської гіперглікемії або за умов надмірного надходження поживних речовин розвиток острівців у потомства мишей інтенсифікується на пізніх етапах ембріогенезу [64, 65]. Більше того, дослідження на моделях HFD-індукованого ПГЦД виявили виражену гетерогенність клітин — зокрема, ацинарних та

β -клітин у плодів. Знижена секреція інсуліну при цьому супроводжується компенсаторною гіперекспресією ключових транскрипційних факторів, як-от *Pancreatic and duodenal homeobox 1* (*Pdx1*), що свідчить про адаптивну перебудову клітин у відповідь на харчовий і метаболічний стрес [66]. При ПГЦД встановлено високий ризик виникнення несприятливих наслідків для матері та плода. Серед них виокремлюють вроджені вади розвитку, викидні, передчасні пологи, прееклампсію, макросомію та перинатальну смертність [67]. Гіперглікемія спричиняє підвищене внутрішньоклітинне споживання кисню мітохондріями, що призводить до зниження його тиску у тканинах і створює стан гіпоксії [68]. В умовах гіпоксії відбувається посилений синтез ЕПО у печінці, що може додатково стимулюватися високими рівнями РФК [69].

Продемонстровано, що у щурів на 18-й день вагітності спостерігалось значне збільшення об'єму та маси острівців, а також швидке повернення до показників, що передували вагітності, у післяпологовий період [19]. У підшлунковій залозі плода щура острівцеподібні утворення, що складаються переважно з інсуліногенних клітин, присутні вже з 18-го дня вагітності [9]. До 20-го дня ендокринні клітини накопичуються у скупченнях, які організовуються у справжні «острівці-покриви» з ядром клітин, що виробляють інсулін [9]. Повідомляється, що на 21-й день вагітності у плодів діабетичних щурів лінії Sprague Dawley спостерігалось збільшення кількості проліферуючих клітин, вищим був відсоток клітин, що перебували на стадії апоптозу (клітини з позитивним результатом на розщеплену каспазу-3 (Cleaved Caspase-3, CC3)) [70]. Відомо, що CC3 є головним маркером, який вказує на необоротний процес руйнування клітини, її ДНК та органел [71]. Клітини, які дають позитивний результат на CC3, перебувають на стадії запрограмованої клітинної смерті — апоптозу [72]. J. Casasnovas et al. провели аналіз секвенування РНК в острівцях підшлункової залози плодів з гіперглікемією на 22-й день вагітності. Автори підтвердили, що гіперглікемія на пізніх термінах вагітності порушує внутрішньоутробний розвиток. Вплив високого рівня глюкози на плід викликає зміни в експресії генів острівців Лангерганса: активуються запальні процеси та механізми клітинної смерті. Це підвищує ризик розвитку дисфункції підшлункової залози в дорослому віці [70]. Епігенетичні фактори, як-от метилювання ДНК, зокрема гіпометилювання промотора генів *CDKN2A/B*, можуть бути пов'язані з апоптозом β -клітин у потомства діабетичних щурів у дорослому віці [73].

Метою дослідження, проведеного V. Varco et al., було оцінити вплив гіперглікемії у діабетичних щурів F_0 на преембріони щурів лінії Sprague Dawley, а також на F_1 і щуренят другого покоління (F_2). У дорослому віці у матерів та їхніх жіночих нащадків здійснювали пероральний тест толерантності до глюкози. Результати показали, що у F_1 і F_2 спостерігалось ПТГ. У преембріонів цих груп було виявлено затримку розвитку, дегенерацію і загибель клітин порівняно з контролем. Таким чином, материнський діабет чинить трансгенераційний вплив на ембріони на ранніх стадіях розвитку. Дисбаланс між

процесами проліферації та загибелі клітин, який формується ще під час внутрішньоутробного періоду, може залишатись у дорослому віці. Це може спричиняти патологічні зміни в ендокринній частині підшлункової залози, що, у свою чергу, призводить до розвитку діабету [74].

У дослідженні на моделі щурів лінії Sprague Dawley з ГЦД, індукованим типовою ЗД, X. Cao et al. проаналізували вплив цього стану на гомеостаз глюкози, клітинну гетерогенність і функціонування острівців підшлункової залози у новонароджених щуренят. Було виявлено, що типова ЗД матері призвела до суттєвого ПТГ та розвитку ІР, що підтверджувало наявність ГЦД. У новонароджених щуренят ці зміни проявилися порушенням гомеостазу глюкози, яке супроводжувалося одночасною гіпоглікемією, гіперінсулінемією та підвищеним рівнем секреції інсуліну. Аналіз результатів секвенування РНК окремих клітин (Single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) виявив значну активність ендокринних клітин острівців Лангерганса у F_0 з ГЦД. Спостерігався дисбаланс у складі підгруп α - та β -клітин: зменшення частки незрілих підгруп ($\alpha 1/\beta 1$) та розширення підгруп зрілих клітин ($\alpha 2/\beta 2/\beta 3/\beta 4$). Також відзначено підвищену експресію генів, пов'язаних із синтезом інсуліну та глюкагону (*Ins1*, *Ins2*, *Gcg*); метаболічну гіперактивність β -клітин у потомства F_0 з ГЦД. Зокрема, були зафіксовані зміни, як-от збагачення рибосомальних і гліколітичних шляхів, а також системні порушення органел: набряк мітохондрій, зменшення кількості крист, зниження мембранного потенціалу та виражений стрес ендоплазматичного ретикулу (ЕПР). Отже, порушення метаболізму внаслідок ГЦД, індукованого типовою ЗД під час вагітності, передається від батьків до потомства. Це зумовлює дисбаланс розвитку підгруп α - і β -клітин у F_1 і сприяє передчасному дозріванню острівців підшлункової залози. Однак таке інтенсивне дозрівання відбувається за рахунок пошкодження органел у β -клітинах [46].

Аналіз збагачення наборів генів (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) показав значне підвищення активності сигнальних шляхів фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/протеїнкінази В (protein kinase B, Akt) та АМФ-активованої протеїнкінази (adenosine monophosphate (AMP) activated protein kinase, AMPK) в острівцях підшлункової залози нащадків щурів із ГЦД, спричиненим типовою ЗД. Це свідчить про можливу активацію осі PI3K — Akt — фактори транскрипції, що регулюють експресію генів ферментів глюконеогенезу 1 (transcription factors that regulate the expression of gluconeogenesis enzyme genes 1, FOXO1) — комплекс 1 мішені рапаміцину ссавців (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) через екзосомальну мікроРНК-7-19488 (miR-7-19488) із крові пуповинної вени [75]. Така узгодженість підкреслює ключову роль патофізіологічної активації PI3K — Akt у цих процесах. Аналіз шляхів на основі Кіотської енциклопедії генів і геномів (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) продемонстрував посилену експресію генів, пов'язаних із функціями рибосом та перетравленням і всмоктуванням білків, у β -клітинах потомства тварин із ГЦД, викликаним типовою ЗД [76]. Сигнальний шлях

АМРК, який виступає центральним регулятором енергетичного балансу, ймовірно, сприяє адаптації метаболічних процесів у клітинах острівців через регуляцію цих функцій [77]. Зокрема, за умов внутрішньоутробної гіперглікемії активація АМРК підсилює чутливість клітин до енергетичного стану і координує свою дію зі шляхом РІЗК — Акт. Це забезпечує запуск молекулярних механізмів, які регулюють синтез та секрецію інсуліну, що, у свою чергу, призводить до формування передчасного гіперсекреторного «квазізрілого» стану острівців [46].

Гіперсекреторний фенотип β -клітин у потомства шурів із ГЦД, індукованим типовою ЗД, супроводжується дисфункцією органел, що проявляється набряком мітохондріального матриксу, зменшенням кількості крист та підвищенням стресу ЕПР. Такий фенотип часто запускає порочне коло між мітохондріальною дисфункцією та ОС [46]. У гіперглікемічному середовищі надмірне утворення РФК у β -клітинах може спричинити пошкодження мітохондріальної ДНК та білкових комплексів, змінює ефективність ланцюга перенесення електронів та знижує мембранний потенціал [75]. Дисфункціональні мітохондрії додатково генерують підвищену кількість РФК, а накопичені РФК можуть порушувати процес згортання білків у ЕПР і посилювати стрес ЕПР. І навпаки, стрес ЕПР також може погіршувати функцію мітохондрій через такі механізми, як зміни регуляції кальцію, і тим самим створює замкнуте коло вздовж осі «мітохондрії — стрес ЕПР» [78]. Цей механізм взаємного пошкодження між органелами може створювати форму «метаболічної пам'яті» у β -клітинах і робити їх більш вразливими до прискорених функціональних змін при зіткненні з майбутніми метаболічними викликами. Одночасно значне збагачення шляхів, пов'язаних з рибосомами, у β -клітинах свідчить про те, що клітини намагаються впоратися з метаболічним стресом шляхом посилення синтезу білків [79]. З огляду на те, що синтез білків значною мірою залежить від мітохондріального постачання АТФ, аномально підвищена рибосомальна активність неминує посилює енергетичне навантаження на мітохондрії [80]. Результати трансмісійної електронної мікроскопії надали прямі морфологічні докази набряку мітохондрій та розширення ЕПР. По суті, цей стан є адаптивною компенсацією β -клітин до внутрішньоутробного гіперметаболічного стресу [81]. Хоча короткочасний гомеостаз підтримується за рахунок надмірної активності клітин, постійне пошкодження органел — передусім мітохондрій та ЕПР — створює основу для їхньої майбутньої функціональної декомпенсації [46].

Висновки

У шурів із STZ-індукованим діабетом спостерігається значне зниження маси тіла, маси підшлункової залози та рівня інсуліну в крові. Гістологічний аналіз виявив дегенерацію й атрофію острівців, зменшення кількості β -клітин, вакуолізацію цитоплазми та порушення структури ацинарної тканини [18]. STZ-індукований ЦД призводить до необоротних змін у структурі острівців підшлункової залози, що проявля-

ється зменшенням клітинного складу острівців. Основним фактором цих змін є зниження кількості β -клітин. Одночасно з цим спостерігається функціональна адаптація існуючих клітин, які зазнають структурних модифікацій, спрямованих на підвищення їх секреторної активності [16].

Основними механізмами пошкодження β -клітин при експериментальному діабеті є мітохондріальна дисфункція та оксидативний стрес. Накопичення РФК через вплив STZ спричиняє активацію перекисного окиснення ліпідів, ушкодження білкових структур і фрагментацію ДНК. Ці процеси значною мірою обумовлюють розвиток гістопатологічних змін, як-от вакуолізація та порушення архітекτονіки тканини [18, 20, 21]. ХЗНІ дедалі частіше розглядається як центральний елемент у розвитку діабету. Прозапальні цитокіни негативно впливають на секрецію інсуліну та сприяють апоптозу β -клітин. Таким чином, дегенеративні зміни, що спостерігаються в тканинах підшлункової залози шурів з експериментальним діабетом, найімовірніше, є результатом поєднаного впливу ОС і ХЗНІ [21].

Порушення метаболізму гліколіпідів призводить до підвищення ризику ожиріння, діабету, порушення функції печінки, нервово-м'язових ускладнень та кардіоренальних захворювань. Це головним чином пов'язано з нейроендокринною дисрегуляцією, ІР, ОС та ХЗНІ [38, 39].

Поєднання ЦД і ожиріння супроводжується вираженими морфологічними та функціональними змінами підшлункової залози, деструкцією β -клітин, розвитком ОС, ХЗНІ та фіброзу [17]. На ранніх стадіях HFD-індукованого ожиріння у шурів із помірним ожирінням спостерігається гіперплазія острівців, яка згодом переходить у дисфункцію та апоптоз β -клітин. Площа острівців поступово зменшується в міру прогресування ожиріння та розвитку діабету. Ультраструктурний аналіз тканин підшлункової залози виявив вакуолізацію β -клітин, що свідчить про порушення метаболічних процесів і зниження їх секреторної функції [35, 36]. HFD-індуковане ожиріння призводить до енергетичного дисбалансу, що провокує збільшення жирової тканини, підвищення рівня вільних жирних кислот у крові та розвиток ХЗНІ. Ці порушення погіршують інсуліновий сигналінг і сприяють появі ІР та компенсаторної гіперінсулінемії [36, 37]. У дорослих шурів із STZ-індукованим діабетом та ЗВУР спостерігається порушення толерантності до глюкози та інсуліну як до вагітності, так і наприкінці гестаційного періоду. Отже, функціональна активність острівців Лангерганса змінюється ще до початку вагітності. Це, у свою чергу, може негативно впливати на фізіологічний перебіг гестації [58, 59].

Гестаційний цукровий діабет у шурів призводить до суттєвого ПТГ та розвитку ІР. У новонароджених шурят ці зміни проявилися порушенням гомеостазу глюкози, яке супроводжувалося одночасною гіпоглікемією, гіперінсулінемією та підвищеним рівнем секреції інсуліну. Стан гіперінсулінемії та гіпоглікемії безпосередньо свідчить про надмірний розвиток і гіперкомпенсацію острівців підшлункової залози у потомства в

умовах внутрішньоутробного метаболічного стресу [12, 59]. Вплив високого рівня глюкози на плід викликає зміни в експресії генів острівців Лангерганса: активацію процесів ХЗНІ та механізмів клітинної смерті. Епігенетичні фактори, як-от метилювання ДНК, зокрема гіпометилювання промотора генів CDKN2A/B, можуть бути пов'язані з апоптозом β -клітин у потомства діабетичних щурів у дорослому віці [70, 73].

Аналіз результатів секвенування РНК окремих клітин новонароджених щуренят від самиць з ГЦД виявив збагачення рибосомальних і гліколітичних шляхів, а також системні порушення органел: набряк мітохондрій, зменшення кількості крист, зниження мембранного потенціалу та виражений стрес ендоплазматичного ретикулу. Це зумовлює дисбаланс розвитку підгруп α - і β -клітин у F₁ і сприяє передчасному дозріванню острівців підшлункової залози. Однак таке інтенсивне дозрівання відбувається за рахунок пошкодження органел у β -клітинах [46]. Гіперсекреторний фенотип β -клітин у потомства щурів із ГЦД, індукованим типом ЗД, супроводжується дисфункцією органел, що проявляється набряком мітохондріального матриксу, зменшенням кількості крист та підвищенням стресу ЕПР. Такий фенотип часто запускає порочне коло між мітохондріальною дисфункцією та ОС. Механізм взаємного пошкодження між органелами може створювати форму «метаболічної пам'яті» у β -клітинах і робити їх більш вразливими до прискорених функціональних змін при зіткненні з майбутніми метаболічними викликами [46, 75].

Перспективними напрямками подальших досліджень є стандартизація експериментальних моделей діабету та пошук нових методів захисту β -клітин за умов ожиріння та ІР, а також оцінка віддалених, міжпоколінних ефектів метаболічних порушень.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках виконання дисертаційної роботи «Особливості морфо-функціонального стану підшлункової залози у щурів I і II покоління за умов цукрового діабету і ожиріння» (номер держреєстрації U0120002129).

Внесок авторів. Маркевич М.Ю. — концепція та дизайн, аналіз літератури, написання тексту; Сергієнко В.О. — концепція, написання тексту, редагування; Сергієнко О.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Lu X, Xie Q, Pan 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.
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. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications — a review. *Lab Anim Res*. 2021 Aug 24;37(1):23. doi: 10.1186/s42826-021-00101-4.
4. Martín-Carro B, Donate-Correa J, Fernández-Villabril-le S, et al. Experimental Models to Study Diabetes Mellitus and Its Complications: Limitations and New Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 18;24(12):10309. doi: 10.3390/ijms241210309.
5. Brito AKDS, Mendes AVDS, Timah Acha B, et al. Experimental Models of Type 2 Diabetes Mellitus Induced by Combining Hyperlipidemic Diet (HFD) and Streptozotocin Administration in Rats: An Integrative Review. *Biomedicines*. 2025 May 9;13(5):1158. doi: 10.3390/biomedicines13051158.
6. Al-Mrabeh A. Pathogenesis and remission of type 2 diabetes: what has the twin cycle hypothesis taught us? *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020 May 25;9(4):132-142. doi: 10.1097/XCE.0000000000000201.
7. Ivanenko TV, Kolesnyk YM, Abramov AV. Ultrastructural features of pancreatic islets in rats with experimental pathology. *Zaporozhye Medical Journal (Ukraine)*. 2025;27(6):469-477. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2025.6.340202.
8. Al Bekai E, Beaini CE, Kalout K, et al. The Hidden Impact of Gestational Diabetes: Unveiling Offspring Complications and Long-Term Effects. *Life (Basel)*. 2025;15(3):440. doi: 10.3390/life15030440.
9. Iessi IS, Dallaqua B, Sinzato YK, et al. Maternal diabetes on fetal endocrine pancreas development in rats. *An Acad Bras Cienc*. 2025;97:e20240807. doi: 10.1590/0001-3765202520240807.
10. Bueno A, Sinzato YK, Volpato GT, et al. Severity of prepregnancy diabetes on the fetal malformations and viability associated with early embryos in rats†. *Biol Reprod*. 2020 Oct 29;103(5):938-950. doi: 10.1093/biolre/iaaa151.
11. Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI J*. 2023 Feb 21;22:274-294. doi: 10.17179/excli2022-5720.
12. Gallego FQ, Barco VS, Sinzato YK, et al. Effect of transgenerational diabetes via maternal lineage in female rats. *Heliyon*. 2024 May 10;10(10):e31049. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31049.
13. Singh R, Gholipourmalekabadi M, Shafikhani SH. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1359685. doi: 10.3389/fendo.2024.1359685.
14. 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: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1178.
15. Yanko RV. Investigation of histo-morphometric indicators of the pancreas structure in rats after administration of L tryptophan. *Biolog Journ of Armenia*. 2023;75(2-3):79-84. doi: 10.54503/0366-5119-2023.75.2-3-79.
16. Kochmar MY, Lytvak YV, Hetsko OI, et al. Microscopic changes in the pancreas at late stages after experimental exposure to monosodium glutamate. *Wiad Lek*. 2025;78(9):1725-1730. doi: 10.36740/WLek/212378.
17. Miskiv V, Kogut A, Zhurakivska O, et al. Morphofunctional transformation of pancreatic islets in immature rats on the 70-th day of experimental diabetes. *Ukr Sci Med Youth J*. 2025;152(1):61-68. doi: 32345/USMYJ.1(152).2025.61-68.
18. Hussian RS, Al-Bawi ZFJ, Naji NM, et al. Comparative Histological Study of Pancreas between Rat and Rabbit with Inducing Diabetes. *EJEBA*. 2026;3(2):203-211. doi: 10.59324/ejeba.2026.3(2).16.

19. Hill DJ, Hill TG. Maternal diet during pregnancy and adaptive changes in the maternal and fetal pancreas have implications for future metabolic health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Sep 23;15:1456629. doi: 10.3389/fendo.2024.1456629.
20. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 23;13:1006376. doi: 10.3389/fendo.2022.1006376.
21. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinologii (Ukraine)*. 2024 Mar 14;81(1):77-83. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
22. Serhiyenko AA, Sehin VV, Sulyma VV, Serhiyenko VA. Type 2 diabetes mellitus, neurocognitive disorders, and omega-3 polyunsaturated fatty acids (literature review). *Problemi Endocrinologii (Ukraine)*. 2026;83(1):52-61. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2026.1.06.
23. Chao PC, Li Y, Chang CH, et al. Investigation of insulin resistance in the popularly used four rat models of type-2 diabetes. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:155-161. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.084.
24. Salehi R, Vatandoust N, Rami F, et al. Novel High-Fat Diet Formulation and Streptozotocin Treatment for Induction of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Rats. *Adv Biomed Res*. 2018;7:107. doi: 10.4103/abr.abr_8_17.
25. Magalhães DA, Kume WT, Correia FS, et al. High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: A new proposal. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91:e20180314. doi: 10.1590/0001-3765201920180314.
26. Wickramasinghe ASD, Attanayake AP, Kalansuriya P. Biochemical characterization of high fat diet fed and low dose streptozotocin induced diabetic Wistar rat model. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2022;113:107144. doi: 10.1016/j.vascn.2021.107144.
27. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas, 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;41(1):7-9. doi: 10.1093/ndt/gfaf177.
28. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763-793. doi: 10.1210/endrev/bnac003.
29. Xiang AH. Diabetes in Pregnancy for Mothers and Offspring: Reflection on 30 Years of Clinical and Translational Research: The 2022 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2023;46(3):482-489. doi: 10.2337/dci22-0055.
30. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):372-380. doi: 10.2337/dc18-1646.
31. Sun T, Meng F, Zhao H, et al. Elevated First-Trimester Neutrophil Count Is Closely Associated With the Development of Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes*. 2020;69(7):1401-1410. doi: 10.2337/db19-0976.
32. Lee J, Lee NK, Moon JH. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms Underlying Maternal and Fetal Complications. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2025;40(1):10-25. doi: 10.3803/EnM.2024.2264.
33. Niu Z, Habre R, Yang T, et al. Preconceptional and prenatal exposure to air pollutants and risk of gestational diabetes in the MADRES prospective pregnancy cohort study. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Aug 21;25:100575. doi: 10.1016/j.lana.2023.100575.
34. Niebrzydowska-Tatus M, Pełech A, Rekowska AK, et al. Recent Insights and Recommendations for Preventing Excessive Gestational Weight Gain. *J Clin Med*. 2024;13(5):1461. doi: 10.3390/jcm13051461.
35. Song M, Bai Y, Song F. High-fat diet and neuroinflammation: The role of mitochondria. *Pharmacol Res*. 2025;212:107615. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107615.
36. Dobre MZ, Virgolici B, Dunca-Stefan DCA, et al. Inflammation-Insulin Resistance Crosstalk and the Central Role of Myokines. *Int J Mol Sci*. 2025;27(1):60. doi: 10.3390/ijms27010060.
37. Calvo MJ, Parra H, Santeliz R, et al. The Placental Role in Gestational Diabetes Mellitus: A Molecular Perspective. *touchREV Endocrinol*. 2024 Apr;20(1):10-18. doi: 10.17925/EE.2024.20.1.5.
38. Kantowski T, Schulze Zur Wiesch C, Aberle J, Lautenbach A. Obesity management: sex-specific considerations. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 May;309(5):1745-1752. doi: 10.1007/s00404-023-07367-0.
39. Yang YQ, Meng FY, Liu X, et al. Distinct metabonomic signatures of Polygoni Multiflori Radix Praeparata against glucolipid metabolic disorders. *J Pharm Pharmacol*. 2021;73(6):796-807. doi: 10.1093/jpp/rgab012.
40. 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.
41. Chen X, Shi C, Wang Y, et al. The mechanisms of glycolipid metabolism disorder on vascular injury in type 2 diabetes. *Front Physiol*. 2022;13:952445. doi: 10.3389/fphys.2022.952445.
42. Choi W, Woo GH, Kwon TH, Jeon JH. Obesity-Driven Metabolic Disorders: The Interplay of Inflammation and Mitochondrial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2025;26(19):9715. doi: 10.3390/ijms26199715.
43. Xiong P, Zhang F, Liu F, et al. Metaflammation in glucolipid metabolic disorders: Pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114545. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114545.
44. de Lima EP, Moretti RC Jr, Torres Pomini K, et al. Glycolipid Metabolic Disorders, Metainflammation, Oxidative Stress, and Cardiovascular Diseases: Unraveling Pathways. *Biology (Basel)*. 2024;13(7):519. doi: 10.3390/biology13070519.
45. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2320. doi: 10.3390/ijms26052320.
46. Cao X, Wang J, Jia X, et al. Obesity-Associated Gestational Diabetes Promotes Cellular Heterogeneity and Dysfunction in Neonatal Offspring-Islets. *Nutrients*. 2026;18(3):464. doi: 10.3390/nu18030464.
47. Xu Y, Lu J, Li M, et al. Diabetes in China part 1: epidemiology and risk factors. *Lancet Public Health*. 2024;9(12):e1089-e1097. doi: 10.1016/S2468-2667(24)00250-0.
48. Taylor R. Understanding the cause of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):664-673. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00157-8.
49. Breton CV, Landon R, Kahn LG, et al. Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. *Commun Biol*. 2021 Jun 22;4(1):769. doi: 10.1038/s42003-021-02316-6.
50. Álvarez-Mejía D, Rodas JA, Leon-Rojas JE. From Womb to Mind: Prenatal Epigenetic Influences on Mental Health Disorders. *Int J Mol Sci*. 2025;26(13):6096. doi: 10.3390/ijms26136096.
51. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 11;13:1041718. doi: 10.3389/fendo.2022.1041718.

52. Chandra M. Developmental Origins of Non-Communicable Chronic Diseases: Role of Fetal Undernutrition and Gut Dysbiosis in Infancy. *Children* (Basel). 2024;11(11):1387. doi: 10.3390/children11111387.
53. Kardelen AD, Darendeliler F. The Role of the Intrauterine Environment in Shaping Childhood and Adolescence Metabolic Outcomes. *Metabolites*. 2025 Apr 6;15(4):252. doi: 10.3390/metabo15040252.
54. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J Pers Med*. 2024 Jun 28;14(7):698. doi: 10.3390/jpm14070698.
55. Faienza MF, Urbano F, Lassandro G, et al. The Cardiovascular Disease (CVD) Risk Continuum from Prenatal Life to Adulthood: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8282. doi: 10.3390/ijerph19148282.
56. Long J, Feng A, Cui Q, et al. Birth weight, cardiovascular health, and the risk of cardiovascular disease: A longitudinal perspective from the UK biobank cohort. *Am J Prev Cardiol*. 2025;23:101273. doi: 10.1016/j.ajpc.2025.101273.
57. Li J, Pan Y, Zheng Q, et al. Risk factors and glycaemic control in small-for-gestational-age infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: a case-control study using propensity score matching based on a large population. *BMJ Open*. 2024 Jan 10;14(1):e078325. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078325.
58. Jahan-Mihan A, Leftwich J, Berg K, et al. The Impact of Parental Preconception Nutrition, Body Weight, and Exercise Habits on Offspring Health Outcomes: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024 Dec 11;16(24):4276. doi: 10.3390/nu16244276.
59. Gallego FQ, Lopes da Cruz, Gonçalves PV, et al. Analysis of the endocrine pancreas in adulthood in rats born with intrauterine growth restriction. *Res Soc Dev*. 2025;14(7):e3414749197. doi: 10.33448/rsd-v14i7.49197.
60. Yan Y-S, Feng C, Yu D-Q, et al. Long-term outcomes and potential mechanisms of offspring exposed to intrauterine hyperglycemia. *Front Nutr*. 2023;10:1067282. doi: 10.3389/fnut.2023.1067282.
61. Karcz K, Królak-Olejnik B. Impact of Gestational Diabetes Mellitus on Fetal Growth and Nutritional Status in Newborns. *Nutrients*. 2024 Nov 27;16(23):4093. doi: 10.3390/nu16234093.
62. Nikolayeva OV, Kovaltsova MV, Sirenko VA, et al. Morphofunctional characteristics of endocrine pancreatic damage exposed to imbalanced food with excess nutrients on mother-fetus system. *Zaporozhye Medical Journal (Ukraine)*. 2017;19(4):451-456. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105037.
63. Sali S, Azzam L, Jaro T, et al. A perfect islet: reviewing recent protocol developments and proposing strategies for stem cell derived functional pancreatic islets. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):160. doi: 10.1186/s13287-025-04293-7.
64. Hu RX, Zou LH, Wang L, et al. Probiotics alleviate maternal metabolic disorders and offspring-islet abnormalities in gestational diabetic mice. *J Funct Foods*. 2022;99:105300. doi: 10.1016/j.jff.2022.105300.
65. Xu C, Zou L, Wang L, et al. Gestational diabetes mellitus-derived miR-7-19488 targets PIK3R2 mRNA to stimulate the abnormal development and maturation of offspring-islets. *Life Sci*. 2025;363:123369. doi: 10.1016/j.lfs.2025.123369.
66. Deng Y, Wan S, Yuan Z, Yang H. Integrating Spatial and Single-Nucleus Transcriptomic Data to Assess the Effects of Intrauterine Hyperglycemia on Fetal Pancreatic Development. *Adv Sci (Weinh)*. 2025;12(22):e2411126. doi: 10.1002/adv.202411126.
67. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S321-S338. doi: 10.2337/dc26-S015.
68. Sone K, Sakamaki Y, Hirose S, et al. Hypoxia suppresses glucose-induced increases in collective cell migration in vascular endothelial cell monolayers. *Sci Rep*. 2024;14(1):5164. doi: 10.1038/s41598-024-55706-1.
69. 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: 10.22141/2224-0713.21.1.2025.1157.
70. Casasnovas J, Jo Y, Rao X, et al. High glucose alters fetal rat islet transcriptome and induces progeny islet dysfunction. *J Endocrinol*. 2019 Feb 1;240(2):309-323. doi: 10.1530/JOE-18-0493.
71. Chen Y, Li X, Yang M, Liu SB. Research progress on morphology and mechanism of programmed cell death. *Cell Death Dis*. 2024;15(5):327. doi: 10.1038/s41419-024-06712-8.
72. Silva FFVE, Padín-Iruegas ME, Caponio VCA, et al. Caspase 3 and Cleaved Caspase 3 Expression in Tumorogenesis and Its Correlations with Prognosis in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 8;23(19):11937. doi: 10.3390/ijms231911937.
73. Nazari Z, Shahryari A, Ghafari S, et al. In Utero Exposure to Gestational Diabetes Alters DNA Methylation and Gene Expression of CDKN2A/B in Langerhans Islets of Rat Offspring. *Cell J*. 2020 Jul;22(2):203-211. doi: 10.22074/cellj.2020.6699.
74. Barco VS, Gallego FQ, Paula VG, et al. Effects of diabetes between generations on the pre-embryos of rats. *An Acad Bras Cienc*. 2022 Dec 9;94(suppl 4):e20220717. doi: 10.1590/0001-37652022020717.
75. Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):190. doi: 10.1038/s41392-025-02253-4.
76. Liu C, Wei C, Lu Y, et al. Identification and characterization of signature genes related to fetoplacental vascular endothelial cell programming in gestational diabetes mellitus using bioinformatics analysis. *Front Genet*. 2025 Jul 14;16:1600756. doi: 10.3389/fgene.2025.1600756.
77. Li M, Wang Y, Wei X, et al. AMPK targets PDZD8 to trigger carbon source shift from glucose to glutamine. *Cell Res*. 2024;34(10):683-706. doi: 10.1038/s41422-024-00985-6.
78. Madec AM, Perrier J, Panthou B, Dingreville F. Role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAMs) interactions and calcium exchange in the development of type 2 diabetes. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;363:169-202. doi: 10.1016/b.s.ircmb.2021.06.001.
79. Kulkarni A, Muralidharan C, May SC, et al. Inside the β Cell: Molecular Stress Response Pathways in Diabetes Pathogenesis. *Endocrinology*. 2022 Nov 14;164(1):bqac184. doi: 10.1210/endo/bqac184.
80. Huang G, Li H, Zhang H. Abnormal Expression of Mitochondrial Ribosomal Proteins and Their Encoding Genes with Cell Apoptosis and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 23;21(22):8879. doi: 10.3390/ijms21228879.
81. Stevanović-Silva J, Belez J, Coxito P, et al. Gestational Exercise Antagonises the Impact of Maternal High-Fat High-Sucrose Diet on Liver Mitochondrial Alterations and Quality Control Signaling in Male Offspring. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 12;20(2):1388. doi: 10.3390/ijerph20021388.

Отримано/Received 09.03.2026
Рецензовано/Revised 24.06.2026
Прийнято до друку/Accepted 15.07.2026 ■

Information about authors

Martyn-Yurii Markevych, PhD-student of the Department of Normal Anatomy, State non-profit company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0009-0003-1527-2762>

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, State non-profit company "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

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

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

Information about funding. This article was prepared as part of the doctoral dissertation titled "Peculiarities of the Morphological and Functional State of the Pancreas in First- and Second-Generation Rats with Diabetes Mellitus and Obesity" (State Registration No. U0120002129).

Authors' contribution. M.-Y. Markevych — concept and design, literature analysis, writing the text; V.A. Serhiyenko — concept, writing the text, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, writing the text; editing.

M.-Y. Markevych, V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Pathophysiological and morphofunctional changes in the pancreas in experimental diabetes and obesity

Abstract. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus (DM) are accompanied by abnormalities in the structure and function of the pancreas. Experimental models in rats are widely used to study the mechanisms of β -cell dysfunction, insulin resistance (IR), oxidative stress (OS), and low-grade chronic inflammation (LGCI). Obesity, metabolic syndrome, and hyperglycemia are associated with significant pathophysiological changes in the pancreas, including β -cell destruction, disruption of pancreatic islet architecture, development of LGCI, OS, impaired glycolipid metabolism, and fibrosis. LGCI, OS, and IR play a key role in the progression of these changes. The pancreatic islets, as a key component of the endocrine system, play a decisive role in regulating glucose homeostasis and are particularly sensitive to the characteristics of the intrauterine energy metabolic microenvironment. Disruptions in the intrauterine balance of nutrients can cause changes in islet development, which, in turn, lead to structural and functional abnormalities. However, the impact of DM and obesity on the morphofunctional state of the pancreas, particularly in the context of intergenerational changes, remains understudied. The aim of this review was to analyze current literature data on morphological

and functional changes in the pancreas of rats under conditions of experimental diabetes and obesity. The review places particular emphasis on studies that use streptozotocin-induced models of DM as a classic approach to replicating β -cell dysfunction, as well as the use of high-fat or high-calorie diets. The main tenets of the Developmental Origins of Health and Disease concept are discussed, as well as the theory of fetal programming in the context of obesity, pregestational, and gestational DM. Separate attention is given to studies aimed at a comprehensive analysis of the morphofunctional changes in the islets of Langerhans under experimental conditions of pregestational, and gestational DM. The literature search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed, including the MEDLINE databases. The keywords used were "diabetes mellitus", "obesity", "metabolic syndrome", "chronic inflammation", "oxidative stress", "insulin resistance", "pancreas", " β -cells", "morphofunctional changes". To identify study results that could not be found during the online search, a manual search of the publications' bibliographies was conducted.

Keywords: diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; metabolic syndrome; pancreas; β -cells; morphofunctional changes

УДК 616.12-008.46-071-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.5.2026.1748>

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

Серцева недостатність та метаболічний синдром: роль інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у клінічній практиці

Резюме. Серцева недостатність (СН) та метаболічний синдром (МС) є двома взаємопов'язаними глобальними проблемами сучасної медицини. Основними факторами ризику розвитку хронічної СН є такі компоненти МС: вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. У даному огляді проаналізовано сучасні дані щодо взаємозв'язку між МС та СН, особливостей діагностики та ведення таких пацієнтів, що включає модифікацію способу життя, корекцію супутніх станів та оптимізацію лікування самої СН. Результати масштабних клінічних досліджень, зокрема DAPA-HF та EMPEROR-Reduced, довели ефективність інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) для полегшення перебігу СН зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ) незалежно від наявності ЦД. Зокрема, дослідження DAPA-HF показало зниження ризику планової госпіталізації з приводу погіршення СН на 30 %, зменшення ризику ургентної госпіталізації та серцево-судинної смерті відповідно на 57 та 18 %. Подальші клінічні дослідження EMPEROR-Preserved та DELIVER продемонстрували ефективність емпагліфозину та дапагліфозину у зниженні ризику госпіталізацій з приводу СН також і для пацієнтів із СН зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ). Дослідження EMPEROR-Preserved виключно оцінило ефективність ІНЗКТГ-2 (емпагліфозину) у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ (СНпзФВ) та СНзФВ незалежно від наявності діабету. Порівняно з плацебо емпагліфозин знижував ризик первинної кінцевої точки, яка включала серцево-судинну смерть або гостру СН, на 21 %, переважно за рахунок зниження ризику розвитку гострої СН. Метааналіз даних досліджень DELIVER і EMPEROR-Preserved підтвердив, що в досліджуваній популяції ІНЗКТГ-2 значно знижують як ризик комбінації серцево-судинної смерті та розвитку гострої СН, так і ризики окремих її компонентів. Як наслідок, застосування ІНЗКТГ-2 емпагліфозину або дапагліфозину в пацієнтів із ЦД 2-го типу і СНзФВ лівого шлуночка > 40 % рекомендується для зниження ризику гострої СН і серцево-судинної смерті й розглядається в настанові ESC як рекомендація класу ІА.

Ключові слова: серцева недостатність; метаболічний синдром; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; вісцеральне ожиріння; інсулінорезистентність; артеріальна гіпертензія

Вступ

Серцева недостатність (СН) та метаболічний синдром (МС) є значними медико-соціальними проблемами, двома глобальними епідеміями ХХІ століття, що тісно переплітаються. СН є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі; поширеність хронічної СН сягає 2 % серед дорослих та понад 10 % в осіб похилого віку [1]. Метаболічний синдром, який за критеріями NCEP ATP III визначається за на-

явності трьох або більше компонентів — збільшеної окружності талії, підвищеного артеріального тиску, порушень ліпідного спектра та глікемії, значно поширений в індустріальних країнах; серед населення віком понад 30 років його поширеність, за даними різних авторів, становить 10–20 % [2]. Ці стани тісно пов'язані: понад 60 % пацієнтів із хронічною СН мають ознаки МС, а наявність кожного додаткового компонента МС суттєво збільшує ризик розвитку СН [3, 4]. Пацієнти з

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

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

Для кореспонденції: Кітура Євдокія Михайлівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: fmedicine1997@gmail.com; тел.: +380 (66) 276-65-42

For correspondence: Yevdokia Kitura, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23., Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: fmedicine1997@gmail.com; phone: +380 (66) 276-65-42

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

МС частіше помирають не від безпосередніх ускладнень цукрового діабету (ЦД), а від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2–4].

Найбільш значущими факторами ризику хронічної СН є такі компоненти МС, як вісцеральне ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ) і ЦД 2-го типу. Ці компоненти часто співіснують і взаємодіють між собою, формуючи різні кластери МС та збільшуючи кардіометаболічне навантаження ризику; у клінічній практиці вони також можуть поєднуватися з іншими метаболічними порушеннями, зокрема гіперурикемією [3, 5–7]. Проспективні когортні дослідження засвідчили, що зростання кумулятивного навантаження компонентів МС вірогідно пов'язане зі збільшенням ризику СН. Серед цих компонентів підвищений артеріальний тиск відіграє провідну роль у зростанні ризику СН, за ним ідуть підвищений рівень глюкози крові, збільшена окружність талії та знижений холестерин ліпопротеїнів високої щільності. Ризик СН зростає зі збільшенням кількості компонентів МС; за наявності принаймні одного компонента МС він був у 5,4 раза вищим порівняно з особами без компонентів МС [4–6].

Патогенетичний зв'язок між МС та СН є багатфакторним. Вісцеральне ожиріння розглядають як один із первинних тригерів МС і водночас як один із його діагностичних критеріїв. Вісцеральна жирова тканина є активним ендокринним органом, що продукує адипокіни, прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-6 і TNF- α , ангіотензин II та інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1). Це призводить до системного запалення, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, протромботичного стану та надмірної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпатичної нервової системи (СНС) [8–11].

Хронічний запальний процес відіграє важливу роль у розвитку як МС, так і СН. Підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з розвитком гіпертрофії та діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка (ЛШ), тоді як підвищення TNF- α пов'язане не лише з гіпертрофією міокарда, а й з апоптозом кардіоміоцитів, дилатацією ЛШ та зниженням його систолічної функції. Клінічні дослідження у пацієнтів з коронарною патологією також підкреслюють значення ендотеліальної дисфункції, TNF- α та порушень центральної гемодинаміки в контексті ішемічного ураження міокарда [9, 12–14].

ІР і компенсаторна гіперінсулінемія є центральними ланками патогенезу СН на тлі МС. Вони підвищують активність СНС, сприяють розвитку АГ, гіпертрофії міокарда ЛШ та його структурно-функціональному ремоделюванню. Хронічне запалення та нейрогормональна активація безпосередньо пошкоджують кардіоміоцити, сприяючи апоптозу, фіброзу і, як наслідок, діастолічній та систолічній дисфункції серця [8, 15, 16].

АГ є одним із ключових компонентів МС. Її розвиток значною мірою пов'язаний з надмірною нейрогормональною активацією — хронічною гіперактивацією СНС і РААС у відповідь на гіперінсулінемію та ІР. Механічне перевантаження міокарда при АГ зумовлює структурне ремоделювання міокарда через надмірну

нейрогормональну активацію, підвищення рівня прозапальних цитокінів і профіброзних факторів росту. Хронічна активація СНС та РААС є одним із провідних механізмів кардіального ураження при МС [8, 15, 16].

СН — це клінічний синдром, що складається з основних суб'єктивних симптомів, насамперед задишки, набряків нижніх кінцівок та втоми, які можуть супроводжуватися об'єктивними ознаками: підвищенням венозного тиску в яремних венах, легеневиими хрипами, периферійними набряками. Зазначені симптоми та ознаки, як правило, є наслідком порушення наповнення шлуночків серця або викиду крові, що зумовлено структурними та/або функціональними змінами серця з відповідним підвищенням внутрішньосерцевого тиску та/або недостатнім серцевим викидом у стані спокою та/або під час фізичного навантаження [17].

Визначення етіології дисфункції серця є обов'язковим для діагностики СН, оскільки специфічна патологія може впливати на подальше лікування. Найчастіше СН виникає через дисфункцію міокарда: систолічну, діастолічну або змішану [17].

На сьогодні як у загальній популяції, так і серед пацієнтів із МС виділяють три основні ЕхоКГ-фенотипи серцевої недостатності: СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) — ФВ ЛШ ≤ 40 %; СН з помірно зниженою фракцією викиду (СНпзФВ) — ФВ ЛШ 41–49 %; СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) — ФВ ЛШ ≥ 50 %. Окремо описують СН із поліпшеною фракцією викиду, тобто СН із вихідною ФВ ЛШ ≤ 40 %, зростанням ФВ ЛШ від вихідного рівня на ≥ 10 пунктів та повторним вимірюванням ФВ ЛШ > 40 % [17, 18].

Серцева недостатність зі зниженою ФВ ЛШ і СНзбФВ відрізняються за характером ремоделювання ЛШ: перша асоціюється з прогресуючою дилатацією та ексцентричною гіпертрофією і частіше пов'язана з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням [17, 19].

Метаболічний синдром є важливим фактором ризику СНзбФВ. Гіпертензія спричиняє концентричну гіпертрофію ЛШ і підвищує його жорсткість, тоді як ожиріння та метаболічні порушення додатково знижують функцію ЛШ через системне запалення, ендотеліальну дисфункцію та порушену мікроциркуляцію в коронарних судинах. Цей фенотип СН слід підозрювати у пацієнтів з порушеною толерантністю до фізичного навантаження та типовим клінічним профілем: літній вік, тривала або погано контрольована гіпертензія, ожиріння, МС, фібриляція передсердь [19–22].

Серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду ЛШ можна діагностувати лише у пацієнта із задишкою при навантаженні та ФВ ЛШ ≥ 50 %, коли додаткові дослідження демонструють діастолічну дисфункцію ЛШ та/або підвищений тиск наповнення ЛШ: підвищені рівні натрійуретичних пептидів, концентричну гіпертрофію ЛШ, діастолічну дисфункцію ЛШ, збільшення лівого передсердя або підвищений тиск у легеневій артерії. На сьогодні СНзбФВ є однією з основних причин госпіталізації пацієнтів старше 65 років [17, 23, 24].

Результати

Особливості діагностики серцевої недостатності на тлі метаболічного синдрому

Спостереження за симптомами та ознаками СН є важливим при веденні пацієнтів із МС. Найпростіша форма моніторингу може здійснюватися шляхом збору анамнезу та фізикального обстеження. Електрокардіограма може виявити порушення ритму, ознаки гіпертрофії шлуночків та інші аномалії, які збільшують імовірність діагнозу СН, а також можуть впливати на вибір терапії. Ехокардіографія є золотим стандартом для оцінки ФВ ЛШ, визначення фенотипу СН, маркерів діастолічної функції, розмірів камер серця та структури міокарда [17, 25].

Рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини дає можливість виявити інші можливі причини задишки, наприклад захворювання легень, а також може надавати додаткові докази на користь СН — зокрема застій у легенях або кардіомегалію [17].

Визначення рівня натрійуретичних пептидів — BNP або NT-proBNP — є ключовим тестом для скринінгу та виключення СН. Підвищені концентрації свідчать на користь діагнозу СН, є корисними для прогнозування та можуть скеровувати подальші діагностичні дослідження [17, 24, 25].

Комплексний підхід до лікування пацієнтів із серцевою недостатністю та метаболічним синдромом

Терапія має бути багатокомпонентною та спрямованою як на корекцію МС, так і на лікування СН. Вона включає модифікацію способу життя — діету, фізичну активність, контроль маси тіла; лікування супутніх станів — АГ, ЦД, дисліпідемії; застосування сучасних препаратів, зокрема іНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), а також оптимізацію базисної терапії СН [17, 25, 26].

Метформін залишається основним засобом початкового лікування ЦД 2-го типу. Однак із появою двох нових класів препаратів — агоністів рецепторів ГПП-1 та іНЗКТГ-2 — парадигма лікування ЦД 2-го типу суттєво змінилася: акцент зміщено на терапію, що знижує серцево-судинний ризик, а не лише на досягнення конкретних показників глікованого гемоглобіну (HbA1c). Сучасні рекомендації передбачають використання агоністів рецепторів ГПП-1 або іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ССЗ або високим ризиком їх розвитку незалежно від попереднього призначення метформіну. За необхідності посилення протидіабетичної терапії слід розглядати препарати з нейтральним або сприятливим ефектом щодо СН; застосування піоглітазону та саксагліптину в такій ситуації не рекомендується [25–27].

Застосування інсуліну потребує обережності через ризик затримки рідини та гіпоглікемії, а також через можливий зв'язок із несприятливими клінічними результатами. Велике клінічне дослідження, проведене F. Cosmi та співавт., оцінило вплив інсуліну на результати лікування пацієнтів із СНзНФВ та ЦД 2-го типу. Результати показали, що застосування інсуліну було пов'язане з гіршими наслідками у пацієнтів із СНзНФВ порівняно з пацієнтами, які не використовували інсу-

лін. Отже, якщо пацієнту із СН необхідний інсулін, за його станом слід ретельно спостерігати щодо ризику погіршення перебігу СН після початку лікування [28].

При АГ препаратами вибору є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II, які розглядаються як основні антигіпертензивні засоби у випадку ІР і МС. За необхідності додають бета-блокатори з доведеною ефективністю при СН, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики. Інгібітори РААС можуть позитивно впливати на метаболічний профіль і чутливість до інсуліну, тоді як окремі антигіпертензивні схеми потребують індивідуалізованого підбору з урахуванням кардіометаболічного ризику [8, 17, 26].

Що стосується ведення дисліпідемії, то застосування статинів не рекомендується спеціально для лікування СН, за винятком пацієнтів, які вже отримують статини через ішемічну хворобу серця або інші показання, пов'язані з атеросклеротичним серцево-судинним ризиком. Доказів щодо рутинного застосування інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізину-кесинового типу 9 саме у пацієнтів із СН недостатньо [17, 29].

Якщо раніше передбачалося послідовне призначення блокаторів РААС і β-адреноблокаторів із поступовим титруванням дози, а потім додавання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів та іНЗКТГ-2, то на сучасному етапі рекомендації не диктують жорсткої послідовності імплементації кожного елемента лікування. Відповідно, терапію іНЗКТГ-2 — дапагліфлозином або емпагліфлозином — можна вводити в терапевтичний режим на ранніх етапах, що пояснюється їхнім вираженим кардіо- та нефропротекторним ефектом [17, 18, 30, 31].

Роль іНЗКТГ-2 у терапії СН

Інгібітори НЗКТГ-2, традиційно відомі як антигіперглікемічні препарати, затвердилися як ключова терапія при різних фенотипах СН [32]. Результати великих клінічних досліджень серцево-судинних наслідків у пацієнтів із ЦД 2-го типу — EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58 та VERTIS CV — продемонстрували, що застосування іНЗКТГ-2 знижує ризик госпіталізації через СН і має нефропротекторні ефекти. Також показано зниження основних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням [33–36].

Дослідження DAPA-HF було першим масштабним дослідженням, яке перевірило ефективність дапагліфлозину у пацієнтів із хронічною СНзНФВ. Його результати показали зниження ризику погіршення СН і серцево-судинної смерті незалежно від наявності ЦД 2-го типу. Позитивні ефекти дапагліфлозину були отримані на тлі стандартної терапії СН — інгібіторів АПФ, БРА, β-блокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів; подальші аналізи DAPA-HF підтвердили сталість ефекту в окремих клінічних підгрупах [17, 37, 38].

Дані літератури також свідчать, що додатковими перевагами дапагліфлозину є відсутність потреби в титруванні дози, мінімальний вплив на артеріальний тиск, помірна діуретична дія без провокування електролітних розладів та клінічно значуща нефропротекторна дія [32, 37].

Результати додаткового аналізу DAPA-HF, у якому оцінювали вплив дапагліфлозину на шлуночкові аритмії, реанімаційну зупинку серця та раптову смерть, продемонстрували, що застосування дапагліфлозину знижувало ризик будь-якої серйозної шлуночкової аритмії, зупинки серця або раптової смерті [39].

Дослідження EMPEROR-Reduced проводилося для оцінки ефектів додавання емплагліфлозину 10 мг один раз на добу у пацієнтів із СНзНФВ, з ЦД 2-го типу або без нього. Емплагліфлозин знизив ризик госпіталізації через загострення СН, уповільнив зниження швидкості клубочкової фільтрації та продемонстрував додаткові позитивні ефекти, зокрема зменшення ризику погіршення стану при СН навіть в амбулаторних пацієнтів, із раннім проявом клінічної користі після початку лікування [40]. Таким чином, іНЗКТГ-2 — дапагліфлозин і емплагліфлозин — рекомендовані пацієнтам із СНзНФВ, зокрема з ЦД 2-го типу, для зменшення ризику госпіталізації через СН і серцево-судинної смерті [17, 18, 40].

Для лікування СНзНФВ рекомендована інтенсивна стратегія раннього призначення доказової медикаментозної терапії, що включає іНЗКТГ-2, інгібітори рецепторів ангіотензину та несприїлину або інгібітори АПФ, β -блокатори й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, із швидким титруванням до цільових доз. Лікування слід розпочинати ще до виписки зі стаціонару, з подальшими частими контрольними візитами протягом перших 6 тижнів після госпіталізації з приводу СН, що сприяє зниженню ризику повторної госпіталізації та смерті [18, 30, 31].

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду є складнішою фенотиповою формою, становить майже половину загального тягаря СН і, на відміну від СНзНФВ, тривалий час мала обмежені можливості лікування. Дослідження EMPEROR-Preserved та DELIVER стали проривними, продемонструвавши ефективність емплагліфлозину та дапагліфлозину у зниженні ризику госпіталізацій через СН у цій категорії пацієнтів. EMPEROR-Preserved було першим дослідженням, яке спеціально оцінило ефективність іНЗКТГ-2 (емплагліфлозину) у пацієнтів із СН з помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ незалежно від наявності діабету. Дослідження DELIVER підтвердило користь дапагліфлозину у пацієнтів із СН з помірно зниженою або збереженою ФВ ЛШ; підгрупові аналізи засвідчили сталість клінічного ефекту в різних категоріях пацієнтів [41–43].

Загалом досягнуті ефекти іНЗКТГ-2 не відрізнялися істотно в підгрупах пацієнтів з різними значеннями ФВ ЛШ, а також між пацієнтами із ЦД і без нього. До додаткових переваг належать помірний діуретичний ефект без порушення балансу електролітів, нефропротекція, низький ризик гіпоглікемії та сприятливий вплив на масу тіла [32, 41–43].

Як наслідок, застосування емплагліфлозину або дапагліфлозину у пацієнтів із СН та ФВ ЛШ > 40 %, зокрема за наявності ЦД 2-го типу, рекомендується для зниження ризику госпіталізації через СН і серцево-судинної смерті та розглядається в оновлених рекомендаціях ESC як рекомендація класу IA [18, 41, 42]. Пацієнти з СНзбФВ та АГ мають отримувати лікарські препарати

в дозах, що забезпечують досягнення цільового артеріального тиску. За наявності ознак застою рідини для полегшення симптомів рекомендуються діуретики [17, 18].

Висновки

Метаболічний синдром є потужним фактором ризику розвитку серцевої недостатності, що зумовлює потребу у комплексному підході до ведення таких пацієнтів.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (дапагліфлозин, емплагліфлозин) зайняли центральне місце в сучасній терапії СН, отримавши високий рівень рекомендацій для застосування при різних фенотипах серцевої недостатності, незалежно від наявності цукрового діабету.

Призначення інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (дапагліфлозин, емплагліфлозин) пацієнтам із СН та метаболічним синдромом сприяє зниженню ризику госпіталізацій, серцево-судинної смерті та поліпшенню прогнозу.

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 «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», номер державної реєстрації 0118U004461.

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

Список літератури

1. Roger VL. *Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective*. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds*. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215–225. doi: 10.1177/1753944717711379.
3. Kim TE, Kim H, Sung J, Kim DK, Lee MS, Han SW, et al. *The association between metabolic syndrome and heart failure in middle-aged male and female: Korean population-based study of 2 million individuals*. *Epidemiol Health*. 2022;44:e2022078. doi: 10.4178/epih.e2022078.
4. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundström J. *Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men*. *Heart*. 2006 Oct;92(10):1409–1413. doi: 10.1136/hrt.2006.089011.
5. Kaze AD, Bertoni AG, Fox ER, Hall ME, Mentz RJ, Echeuffo-Tcheugui JB. *Metabolic dysfunction and incidence of heart failure subtypes among Black individuals: The Jackson Heart Study*. *Eur J Heart Fail*. 2025 Mar;27(3):498–507. doi: 10.1002/ehf.3447.
6. Sharma A, Razaghizad A, Ferreira JP, Machu JL, Bozec E, Girerd N, et al. *Metabolic Syndrome and the Risk of Preclinical Heart*

Failure: Insights after 17 Years of Follow-Up from the STANISLAS Cohort. *Cardiology*. 2022;147(3):281-287. doi: 10.1159/000523717.

7. Zhdan VM, Kitura YM, Babanina MYu, Volchenko HV, Tkachenko MV, Kyr'yan OA, et al. Metabolic syndrome and hyperuricemia: features of patient management (a clinical case). *International Journal of Endocrinology*. 2024;1(2):73-79. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1361.

8. Purwowiyoto SL, Prawara AS. Metabolic syndrome and heart failure: mechanism and management. *Med Pharm Rep*. 2021 Jan;94(1):15-21. doi: 10.15386/mpr-1884.

9. Gargiulo P, Marsico F, Renga F, Dell'Aversana S, Esposito I, Marciano C, et al. The metabolic syndrome in heart failure: insights to specific mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):1-7. doi: 10.1007/s10741-019-09838-6.

10. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):629-639. doi: 10.5551/jat.7922.

11. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*. 2016;11:e0154003. doi: 10.1371/journal.pone.0154003.

12. Mohammadi M, Gozashti MH, Aghadavood M, Mehdizadeh MR, Hayatbakhsh MM. Clinical Significance of Serum IL-6 and TNF- α Levels in Patients with Metabolic Syndrome. *Rep Biochem Mol Biol*. 2017;6:74-79. PMID: 29090232.

13. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3 Pt 2):475-479. PMID: 28478409.

14. Koval SM, Yushko KO, Snihorska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019;23(3):183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.

15. 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: 10.22141/2224 0713.21.3.2025.1178.

16. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res*. 2015;2015:341583. doi: 10.1155/2015/341583.

17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2024 Jan;26(1):5-17. doi: 10.1002/ehfj.3024.

19. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug;6(8):701-709. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.018.

20. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J*. 2018;39:3439-3450. doi: 10.1093/eurheartj/ehy531.

21. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1551-1567. doi: 10.1002/ehfj.1902.

22. Zhou Y, Fu L, Sun J, Zhu Z, Xing Z, Zhou S, et al. Association Between Metabolic Syndrome and an Increased Risk of Hospitalization for Heart Failure in Population of HFpEF. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 14;8:698117. doi: 10.3389/fcvm.2021.698117.

23. Kapłon-Cieślicka A, Kupczyńska K, Dobrowolski P, Michalski B, Jaguszewski MJ, Banasiak W, et al. On the search for the right definition of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J*. 2020;27:449-468. doi: 10.5603/CJ.a2020.0124.

24. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm. *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.

25. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Nov 6;20(1):218. doi: 10.1186/s12933-021-01408-1.

26. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Aijan RA, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad192. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.

27. Soborun N, Favre L, Lu H, Yerly P. Agonistes du glucagon-like peptide-1 et insuffisance cardiaque [Glucagon-like peptide-1 agonists and heart failure]. *Rev Med Suisse*. 2026 May 20;22(963):910-916. French. doi: 10.53738/REVMED.2026.22.963.48693.

28. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:888-895. doi: 10.1002/ehfj.1146.

29. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

30. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):121-128. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.

31. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.

32. Bhandari M, Pradhan A, Vishwakarma P, Singh A, Sethi R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of heart failure: Veni, Vidi, and Vici. *World J Cardiol*. 2024 Oct 26;16(10):550-563. doi: 10.4330/wjc.v16.i10.550.

33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

34. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.

35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
36. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
37. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
38. Docherty KF, Ogunniyi MO, Anand IS, Desai AS, Diez M, Howlett JG, et al. Efficacy of Dapagliflozin in Black Versus White Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022 Jan;10(1):52-64. doi: 10.1016/j.jchf.2021.08.006.
39. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3727-3738. doi: 10.1093/eurheartj/ehab560.
40. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021 Jan 26;143(4):326-336. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
41. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
42. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
43. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, de Boer RA, Chiang CE, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation.* 2022 Oct 18;146(16):1210-1224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754.

Отримано/Received 07.05.2026

Рецензовано/Revised 03.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2026 ■

Information about authors

V.M. Zhdan, Professor, rector of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vyacheslav.zhdan@i.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4633-5477>
 Ye.M. Kitura, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: yevdokia2@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2636-4596>
 M.Yu. Babanina, PhD, associate professor, head of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: maryna.babanina@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6546-9454>
 H.V. Volchenko, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: h.volchenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0151-3660>
 M.V. Tkachenko, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: maksym.tkachenko@i.ua; <http://orcid.org/0000-0002-0253-8686>
 O.A. Kyrian, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: helkirjan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4855-4208>
 I.V. Ivanitsky, PhD, associate professor of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ivivanytskyi@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0583-2303>
 V.G. Lebid, assistant of the department of family medicine and therapy, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: lebed_vg@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0001-9382-2772>

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

Information about funding. The article is a fragment of the research work "Features of the course, prognosis and treatment of comorbidities in internal diseases taking into account genetic, age and gender aspects", state registration number 0118U004461.

Authors' contribution. V.M. Zhdan — author of the idea of the article, general management; Ye.M. Kitura — consulting patients, systematizing clinical material, working with the text; M.Yu. Babanina, O.A. Kyrian — reviewing modern literature, working with the text; H.V. Volchenko — reviewing, working with the text; M.V. Tkachenko — translation, working with the text; I.V. Ivanitsky, V.G. Lebid — working with the text.

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

Heart failure and metabolic syndrome: the role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice

Abstract. Heart failure (HF) and metabolic syndrome (MetS) are two interconnected global challenges in modern medicine. The main risk factors for the development of chronic HF include the following components of MetS: visceral obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). This review analyzes current data on the relationship between MetS and HF, as well as the diagnostic and management features in such patients, which include lifestyle modification, correction of concomitant conditions, and optimization of HF treatment itself. The results of large-scale clinical trials, particularly DAPA-HF and EMPEROR-Reduced, have demonstrated the efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in improving the course of heart failure with reduced ejection fraction, regardless of the presence of T2DM. Specifically, the DAPA-HF trial showed a 30 % reduction in the risk of planned hospitalization for worsening HF, and a 57 and 18 % reduction in the risk of urgent hospitalization and cardiovascular death, respectively. Subsequent clinical trials, EMPEROR-Preserved and DELIVER, demonstrated the efficacy of empagliflozin and dapagliflozin in reducing the risk

of HF hospitalizations in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) as well. The EMPEROR-Preserved trial specifically evaluated the efficacy of SGLT2i (empagliflozin) in patients with HF with mildly reduced ejection fraction and HFpEF, regardless of diabetes status. Compared to placebo, empagliflozin reduced the risk of the primary composite endpoint, which included cardiovascular death or acute HF, by 21 % — an effect mainly driven by a reduction in the risk of acute HF. A meta-analysis of the DELIVER and EMPEROR-Preserved trials confirmed that in the studied population, SGLT2i significantly reduced the risk of the composite of cardiovascular death and development of acute HF, as well as the risks of its individual components. Consequently, the use of SGLT2i, empagliflozin or dapagliflozin, in patients with T2DM and HFpEF > 40 % is recommended to reduce the risk of acute HF and cardiovascular death and is considered a class IA recommendation in the ESC guidelines.

Keywords: heart failure; metabolic syndrome; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; visceral obesity; insulin resistance; hypertension

O.I. Nishkumay^{1,2}, O.B. Iaremenko¹, V.E. Kondratiuk¹,
Mike K.S. Chan², I.V. Rudenko¹, D.I. Koliadenko¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² European Wellness Academy, Malaysia

Endocrine and metabolic determinants of CKD-associated osteoporosis: diagnostic insights and clinical implications

Abstract. Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disorder characterized by decreased bone mineral density (BMD) and deterioration of bone microarchitecture, leading to increased fracture risk. Among the causes of secondary osteoporosis, chronic kidney disease (CKD) plays a crucial role, as the kidneys are central regulators of endocrine mineral metabolism, including calcium, phosphate, vitamin D, and parathyroid hormone, as well as Klotho-FGF23 axis. These disturbances contribute to the deterioration of BMD and bone quality. Collectively, these factors highlight the need to recognize and further define CKD-associated osteoporosis as a distinct clinical entity. While not routinely required, bone biopsy continues to play an important role in selected complex cases where diagnostic uncertainty persists. Among the available markers, bone-specific alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase 5b are not significantly affected by renal clearance and are therefore considered reliable indicators of bone metabolism in CKD. Additionally, intact N-terminal telopeptide of type I collagen may also be applied in this clinical setting. Presents of calcification in CKD require the new approaches for BMD assessment in kidney impairment. Results indicate that radiofrequency echographic multispectrometry provides BMD and fracture risk assessment comparable to DXA in patients on peritoneal dialysis, while also highlighting the impact of vascular calcifications on the diagnostic accuracy of lumbar spine DXA measurements. Patients with CKD typically have impaired bone microarchitecture, as evidenced by lower trabecular bone score. A comprehensive and collaborative approach is essential to improve diagnostic accuracy and to develop more precise and effective therapeutic strategies for this patient population.

Keywords: chronic kidney disease; CKD-associated osteoporosis; endocrine mineral metabolism; radiofrequency echographic multispectrometry; trabecular bone score; review

Introduction

Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disorder characterized by decreased bone mineral density (BMD) and deterioration of bone microarchitecture, leading to increased fracture risk [1]. Osteoporosis is traditionally classified into two main types: primary osteoporosis, which includes postmenopausal and age-related forms, and secondary osteoporosis, which develops as a consequence of underlying diseases or medications.

While primary osteoporosis is mainly associated with hormonal decline and ageing in both women and men, secondary osteoporosis may affect younger individuals and is frequently linked to chronic systemic conditions. Among these, chronic kidney disease (CKD) plays a crucial role,

as the kidneys are central regulators of mineral metabolism, including calcium, phosphate, vitamin D, and parathyroid hormone (PTH).

Several analyses based on the National Health and Nutrition Examination Survey have demonstrated that the prevalence of osteoporosis among individuals with a glomerular filtration rate (GFR) below 60 mL/min is approximately twice as high as in those with preserved renal function (GFR above 60 mL/min). Furthermore, among adults older than 65 years diagnosed with osteoporosis, reduced kidney function is highly prevalent, affecting over 80 % of women and about 50 % of men with GFR values below 35 mL/min. Cortical bone accounts for nearly 80 % of total skeletal mass and plays a major role in determining overall bone strength.

In the context of CKD, secondary hyperparathyroidism promotes structural deterioration of cortical bone, characterized by increased porosity and thinning of the cortical layer. These changes contribute to a progressive decline in areal bone mineral density (BMD). Trabecular bone also significantly influences skeletal integrity. In CKD patients, factors such as advanced age, hypogonadism, and the use of medications commonly prescribed in renal disease management — including glucocorticoids and calcineurin inhibitors — can lead to trabecular bone loss. Defects in bone mineralization, such as osteomalacia, remain relatively common in CKD, although their frequency has declined in recent years, likely due to the broader use of vitamin D analogues.

In addition, bone quality in CKD is further compromised by the accumulation of advanced glycation end products, which negatively affect the collagen matrix. This is accompanied by impaired repair of microdamage, including microcracks, and increased oxidative stress, all of which contribute to reduced bone strength and resilience [2].

Chronic kidney disease is strongly associated with skeletal fragility and a distinct osteoporosis phenotype characterized by alterations in BMD, microarchitecture, and bone turnover markers (BTMs).

Endocrine mineral metabolism

One of the earliest abnormalities in CKD is phosphate retention, caused by reduced glomerular filtration rate (GFR). Initially, compensatory mechanisms maintain normal serum phosphate. Elevated phosphate levels stimulate both PTH and FGF23 secretion that are strongly also associated with increased cardiovascular morbidity and mortality [3].

Among the principal regulators of the bone-kidney endocrine axis, the Klotho-fibroblast growth factor 23 (FGF23) system has gained recognition as a pivotal mechanism governing phosphate balance and vitamin D metabolism. The transmembrane protein α -Klotho, primarily expressed in renal tubular cells, serves as an obligate co-factor for FGF23 by enhancing its affinity for fibroblast growth factor receptors (FGFRs), thereby enabling efficient receptor activation and intracellular signaling in target organs. In the context of CKD, this regulatory axis undergoes profound disruption.

Declining renal function is associated with a progressive reduction in Klotho expression, which leads to impaired FGF23 signaling despite markedly elevated circulating levels of FGF23. This state of functional FGF23 resistance contributes to inadequate phosphaturic response, promoting phosphate retention and subsequent hyperphosphatemia in advanced CKD [4].

At the same time, persistently elevated FGF23 exerts multiple systemic effects. It suppresses renal 1α -hydroxylase activity, leading to decreased synthesis of active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D), thereby reducing intestinal calcium absorption and contributing to hypocalcemia. This, in turn, stimulates parathyroid hormone secretion and accelerates the development of secondary hyperparathyroidism [5].

Beyond its classical role in mineral metabolism, excess FGF23 has been implicated in off-target effects, including left ventricular hypertrophy, inflammation, and increased

cardiovascular risk, which are highly prevalent in CKD patients. Simultaneously, Klotho deficiency independently contributes to vascular calcification, oxidative stress, and accelerated aging-like phenotypes [6].

Importantly, disruption of the Klotho-FGF23 axis also affects bone directly. Altered osteocyte signaling, impaired mineralization, and dysregulated bone turnover contribute to the skeletal phenotype observed in CKD-associated osteoporosis, where bone fragility is driven not only by changes in bone density but also by compromised bone quality.

Taken together, the imbalance between reduced Klotho availability and excessive FGF23 activity represents a central pathophysiological mechanism linking renal dysfunction with disturbances in mineral metabolism, skeletal fragility, and cardiovascular complications in CKD. Moreover, FGF23 elevation is considered one of the earliest marker kidney impairment [7].

Another mechanism of bone deterioration in CKD is secondary hyperparathyroidism (SHPT). Activation of FGF23 further suppresses calcitriol synthesis, exacerbating vitamin D deficiency and contributing to hypocalcemia [8]. As a consequence of reduced calcitriol and impaired calcium absorption serum calcium levels tend to decrease. This again stimulates parathyroid hormone secretion. Hypocalcemia is therefore a key trigger of secondary endocrine disturbances in CKD. Decreased calcium and vitamin D levels lead to secondary hyperparathyroidism (SHPT): high level of PTH secretion increases bone resorption release of calcium and phosphate from bone. Although initially compensatory, chronic PTH elevation contributes to bone disease and systemic complications [9].

The disturbances in mineral metabolism in CKD follow a characteristic sequence:

$\downarrow$ GFR $\rightarrow$ phosphate retention $\rightarrow \uparrow$ FGF23 (early) $\rightarrow \downarrow$ calcitriol $\rightarrow \downarrow$ calcium absorption $\rightarrow$ hypocalcemia $\rightarrow \uparrow$ PTH $\rightarrow$ secondary hyperparathyroidism $\rightarrow$ bone remodeling abnormalities (renal osteodystrophy).

This cascade leads to impaired bone mineralization, increased fracture risk, vascular and soft tissue calcification.

Historically, these skeletal abnormalities were described as renal osteodystrophy [10]. However, with advances in understanding the underlying pathophysiology, this concept has evolved into the broader entity of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). More recently, the term CKD-associated osteoporosis has been proposed to reflect the overlap between classical osteoporosis and CKD-related bone pathology, emphasizing the combined impact of reduced BMD, impaired bone quality, and disturbances in calcium-phosphate metabolism [11].

Diagnosis of CKD-associated osteoporosis

A growing range of diagnostic modalities, including biochemical markers of bone turnover and advanced imaging techniques, is now available to assist clinicians in evaluating and managing CKD-associated osteoporosis. While not routinely required, bone biopsy continues to play an important role in selected complex cases where diagnostic uncertainty persists [12].

Alterations in bone turnover are frequently observed in patients with CKD and play a significant role in increasing bone fragility. In recent years, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) introduced the concept of CKD-associated osteoporosis to better characterize skeletal fragility in this population and emphasized the importance of BTMs in both assessment and management.

Despite this, existing clinical guidelines do not define clear therapeutic targets for bone turnover. This consensus document was therefore developed to provide practical recommendations on the application of BTMs in the management of CKD-associated osteoporosis. The work was carried out by experts from several leading organizations, including the European Renal Association, International Osteoporosis Foundation, European Foundation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and European Society of Pediatric Nephrology.

Among the available markers, bone-specific alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase 5b are not significantly affected by renal clearance and are therefore considered reliable indicators of bone metabolism in CKD. These markers have recently been proposed as reference standards by an international consortium. Additionally, intact N-terminal telopeptide of type I collagen may also be applied in this clinical setting.

The consensus outlines key methodological aspects and highlights the clinical value of BTMs in predicting fracture risk, guiding therapeutic decisions, and monitoring treatment response in CKD-associated osteoporosis. It also proposes diagnostic thresholds for different patterns of bone turnover. Future investigations should aim to integrate these reference markers with other diagnostic approaches, define precise treatment targets, and develop effective strategies to achieve them [12].

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) remains the standard for assessing bone mineral density and predicting fracture risk in CKD populations [13]. However, the DXA method has significant limitations, such as bulky equipment, the use of ionizing radiation with the need for shielding, and the presence of artifacts associated with pathological calcification in CKD [13].

Presents of calcification in CKD require the new approaches for BMD assessment in kidney impairment. Radiofrequency echographic multispectrometry (REMS) bone densitometry is a new ultrasound technique that allows for the reliable assessment of bone mineral density in the lumbar spine and femoral neck. The REMS technique has already been tested in postmenopausal osteoporosis and has been approved as a possible alternative to DXA [14]. There is increasing evidence of the benefits of this technique in patients with CKD-associated osteoporosis.

Radiofrequency echographic multi-spectrometry represents a portable, radiation-free imaging modality that enables the evaluation and longitudinal monitoring of osteoporosis at clinically relevant skeletal sites, including the lumbar spine and femoral neck. Compared with conventional DXA, REMS may improve accessibility to axial BMD assessment. An expanding body of evidence demonstrates a strong correlation between BMD measurements obtained by DXA and REMS. In addition, recent studies

have highlighted the utility of the REMS Fragility Score, which provides insight into bone quality and supports fracture risk prediction over a 5-year period, complementing standard BMD assessment.

Because REMS does not involve ionizing radiation, it is particularly suitable for populations in whom radiation exposure is a concern, such as pregnant women and pediatric patients, and allows for more frequent monitoring. Its portability further enables use in a wide range of clinical settings, including bedside assessment in frail individuals, primary care, emergency departments, low-resource environments, and even home-based evaluations, thereby avoiding logistical challenges associated with patient transfer and positioning required for DXA. Overall, current evidence supports REMS as a valuable and practical alternative to DXA in the clinical management of osteoporosis [20]. The clinical value of this radiation-free method is enhanced in the presence of artefacts such as pathological calcifications, which are commonly observed in CKD.

In this cross-sectional exploratory study, the performance of REMS was compared with DXA for the assessment of BMD in patients undergoing peritoneal dialysis [14]. Additionally, the relationship between lumbar aortic calcifications (AOCs) and lumbar spine DXA measurements was evaluated. A cohort of consecutive patients from a peritoneal dialysis clinic underwent BMD assessment at the lumbar spine and femur using both methods, including laterolateral DXA imaging. The findings demonstrated no significant differences between REMS and DXA in femoral BMD measurements. However, at the lumbar spine, anteroposterior DXA T-scores were significantly higher compared to both laterolateral DXA and REMS values, suggesting a potential overestimation. Fracture risk estimates derived from both techniques were comparable across the applied algorithms. Moderate agreement between methods was observed for osteoporosis classification. Importantly, discrepancies between anteroposterior and laterolateral lumbar DXA measurements were positively associated with the extent and severity of AOCs.

Overall, these results indicate that REMS provides comparable BMD and fracture risk assessment to DXA in patients on peritoneal dialysis, while also highlighting the impact of vascular calcifications on the diagnostic accuracy of lumbar spine DXA measurements [14].

As was mentioned above, reducing BMD is associated with increased mortality and fracture risk in CKD patients [15]. However, BMD alone underestimates fracture risk in CKD. Patients may sustain fractures despite normal or osteopenic BMD. So, assessment of bone quality by Trabecular bone score (TBS) is very useful. It helps to reveal microarchitectural deterioration even when BMD is preserved [16].

Patients with CKD typically have impaired bone microarchitecture, as evidenced by lower TBS values. TBS can also be used to assess fracture risk: lower values correlate with a higher risk of existing and new fractures [17].

Reduced TBS values were independently correlated with advanced age and a higher prevalence of cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. Individuals with lower TBS also demonstrated significantly increased rates of both mortality and fractures. These observations suggest

that TBS may serve as a marker of frailty, as well as reflect a CKD-MBD phenotype that is also inversely associated with cardiovascular disease burden [18].

Some research on large population-based study have shown the predictive value of TBS, both independently and in combination with the Fracture Risk Assessment Tool across different stages of CKD [19]. Lower TBS values were associated with an increased risk of both major osteoporotic and hip fractures across all levels of kidney function in unadjusted analyses. However, after adjustment for FRAX including bone mineral density, TBS remained a significant predictor only for major osteoporotic fractures in individuals with preserved renal function ($\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Overall, while reduced TBS was linked to declining kidney function and higher fracture risk, its addition to FRAX did not significantly enhance fracture risk prediction in patients with CKD.

Emerging imaging techniques and advanced analytical approaches appear promising, as they may offer more comprehensive insights into bone health without substantially increasing costs. Nevertheless, additional validation studies are required before these methods can be widely adopted in routine clinical practice [21].

Conclusions

Chronic kidney disease plays a pivotal role in the regulation of endocrine mineral metabolism, including calcium, phosphate, vitamin D, parathyroid hormone, and the Klotho-FGF23 axis. These disturbances contribute to the deterioration of bone mineral density and bone quality. Collectively, these factors highlight the need to recognize and further define CKD-associated osteoporosis as a distinct clinical entity. A comprehensive and collaborative approach is essential to improve diagnostic accuracy and to develop more precise and effective therapeutic strategies for this patient population.

References

- Subarajan P, Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: A Review of Latest Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2024;53(4):497-512. doi: 10.1016/j.ecl.2024.08.008.
- Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Dec;16(6):712-723. doi: 10.1007/s11914-018-0491-3.
- Sprague SM, Martin KJ, Coyne DW. Phosphate Balance and CKD-Mineral Bone Disease. *Kidney Int Rep.* 2021;6(8):2049-2058. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.012.
- Hajare AD, Dagar N, Gaikwad AB. Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases. *Mol Biomed.* 2025;6:19. doi: 10.1186/s43556-025-00253-y.
- Agoro R, White KE. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):185-193. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x.
- Li L, Liu W, Mao Q, et al. Klotho Ameliorates Vascular Calcification via Promoting Autophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:7192507. doi: 10.1155/2022/7192507.
- Sun T, Yu X. FGF23 Actions in CKD-MBD and other Organs During CKD. *Curr Med Chem.* 2023;30(7):841-856. doi: 10.2174/0929867329666220627122733.
- Wolf M. FGF23 and altered mineral homeostasis in kidney disease and following intravenous iron. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2023;133:262-273.
- Komaba H. Roles of PTH and FGF23 in kidney failure: a focus on nonclassical effects. *Clin Exp Nephrol.* 2023;27:395-401. doi: 10.1007/s10157-023-02336-y.
- Martin A, David V. Transcriptomics: a Solution for Renal Osteodystrophy? *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(3):254-261. doi: 10.1007/s11914-020-00583-6.
- Hansen D, Jørgensen HS, Andersen TL, et al. Multidisciplinary team approach for CKD-associated osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;40(1):48-59. doi: 10.1093/ndt/gfae197.
- Haarhaus M, Jørgensen HS, Bacchetta J, Ferreira A, Ferrari S, Fusaro M, et al. Bone turnover markers in the management of CKD-associated osteoporosis — a European consensus. *Nephrol Dial Transplant.* 2026 Feb 17:gfae033. doi: 10.1093/ndt/gfae033.
- Fassio A, Andreola S, Gatti D, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry and DXA for the evaluation of bone mineral density in a peritoneal dialysis setting. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35:185-192. doi: 10.1007/s40520-022-02286-7.
- Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, Cianferotti L, Cavalli L, Caffarelli C, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int.* 2019 Feb;30(2):391-402. doi: 10.1007/s00198-018-4686-3.
- Jiang C, Yan C, Duan J. Bone Mineral Density Is Inversely Associated with Mortality in Chronic Kidney Disease Patients: A Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2094-2102. doi: 10.1002/jbmr.4681.
- Wu B, Wu H, Wang Z, Tan Z, Guo B, Shang J, et al. Assessment of bone health in pre-dialysis CKD patients based on TBS reference range for the Chinese population. *Front Med.* 2025;12:1556782. doi: 10.3389/fmed.2025.1556782.
- Bioletto F, Barale M, Maiorino F, Pusterla A, Fraire F, Arvat E, et al. Trabecular Bone Score as a Marker of Skeletal Fragility Across the Spectrum of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jun 17;109(7):e1534-e1543. doi: 10.1210/clinem/dgad724.
- Yun HJ, Ryoo SR, Kim JE, Choi YJ, Park I, Shin GT, et al. Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2020 Jul 25;21(1):299. doi: 10.1186/s12882-020-01944-0.
- Rampersad C, Whitlock RH, Leslie WD, Rigatto C, Komen-da P, Bohm C, et al. Trabecular bone score in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2020 Oct;31(10):1905-1912. doi: 10.1007/s00198-020-05458-1.
- Fuggle NR, Reginster JY, Al-Daghri N, Bruyere O, Burlet N, Campusano C, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) in the diagnosis and management of osteoporosis: state of the art. *Aging Clin Exp Res.* 2024 Jun 21;36(1):135. doi: 10.1007/s40520-024-02784-w.
- Jørgensen HS, Lloret MJ, Lalayiannis AD, Shroff R, Evnepeol P; European Renal Osteodystrophy (EUROD) initiative of the CKD-MBD working group of the European Renal Association (ERA), and the CKD-MBD and Dialysis working groups of the European Society of Pediatric Nephrology. Ten tips on how to assess bone health in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2024 Apr 15;17(5):sfae093. doi: 10.1093/ckj/sfae093.

Received 13.03.2026

Revised 24.04.2026

Accepted 15.06.2026 ■

Information about authors

Olga Nishkumay, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; European Wellness Biomedical Group, Senior Medical Consultant, European Wellness Academy, Malaysia; e-mail: nishkumay@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9958-0858>

Oleg Iaremenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Institution of Higher Education, Head of Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Vitalii Kondratiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Educational and Research Institute of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Kondratiuk_v@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4891-2338>

Mike K.S. Chan, co-Owner & Founder of the European Wellness Biomedical Group, Senior Technical Consultant, Professor, European Wellness Academy, Malaysia; <https://orcid.org/0000-0002-9046-3863>

Iulia Rudenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Institution of Higher Education, Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: msjuliavr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7274-9043>

Daria Koliadenko, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Authors' contribution. O.I. Nishkumay — concept and design of study, text writing; O.B. Iaremenko, V.E. Kondratiuk, I.V. Rudenko — text writing, editing; Mike K.S. Chan, D.I. Koliadenko — literature analysis, editing.

Нішкумай О.І.^{1,2}, Яременко О.Б.¹, Кондратиук В.Є.¹, Mike K.S. Chan², Руденко І.В.¹, Коляденко Д.І.¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² European Wellness Academy, Malaysia

Ендокринні та метаболічні детермінанти остеопорозу, асоційованого з хронічною хворобою нирок: діагностичні аспекти й клінічні наслідки

Резюме. Остеопороз визначають як системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та погіршенням мікроархітектури кістки, що призводить до підвищеного ризику переломів. Серед причин вторинного остеопорозу важливу роль відіграє хронічна хвороба нирок (ХХН), оскільки нирки є центральним регулятором ендокринного мінерального обміну, включаючи кальцій, фосфат, вітамін D та паратиреоїдний гормон, а також вісь Klotho — FGF23, а його порушення обумовлюють зниження МЩКТ та якості кісткової тканини. У сукупності ці фактори підкреслюють необхідність розпізнавання й подальшого визначення окремої клінічної одиниці — остеопорозу, асоційованого з ХХН. Хоча біопсія кістки не є рутинною, вона продовжує відігравати важливу роль у деяких складних випадках, коли діагностична невизначеність зберігається. Серед доступних маркерів кістково-специфічна лужна фосфатаза та тартратрезистентна кисла фосфатаза 5b суттєво не залежать від ниркового кліренсу і тому вважаються

надійними показниками кісткового метаболізму при ХХН. Крім того, у цих клінічних умовах також може бути застосований інтактний N-кінцевий телопептид колагену I типу. Наявність кальцифікації за ХХН вимагає нових підходів до оцінки МЩКТ при нирковій недостатності. Результати показують, що радіочастотна ехографічна мультиспектрометрія забезпечує оцінку МЩКТ і ризику переломів, порівнянну з такою DXA, у пацієнтів на перитонеальному діалізі, а також підкреслюють вплив судинних кальцифікатів на діагностичну точність вимірювань DXA поперекового відділу хребта. В осіб із ХХН зазвичай порушена мікроархітектура кісток, про що свідчить нижча якість трабекулярної кістки. Комплексний підхід є важливим для підвищення діагностичної точності й розробки більш ефективних терапевтичних стратегій у цій групі пацієнтів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; остеопороз, асоційований із хронічною хворобою нирок; ендокринний мінеральний обмін; радіочастотна ехографічна мультиспектрометрія; показник якості трабекулярної кістки; огляд

Беліков О.Б., Рошук О.І., Белікова Н.І., Бірюк І.Г., Дікал М.В.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Хронічний стрес під час війни та його ендокринно-метаболичні і стоматогнатичні наслідки (огляд літератури)

Резюме. Актуальність. Хронічний стрес під час війни є системним медико-соціальним чинником, здатним впливати на психоемоційний стан, нейроендокринну, метаболічну, імунізапальну регуляцію та функціонування стоматогнатичної системи. **Мета:** узагальнити сучасні наукові дані щодо ролі хронічного воєнного стресу у формуванні алоstaticного навантаження, метаболічної й імунізапальної дисрегуляції та їх зв'язку зі стоматогнатичними наслідками. **Матеріали та методи.** Проведено огляд літератури з елементами систематизованого пошуку в PubMed/Medline, Epistemonikos, Scopus, Web of Science, Google Scholar і повнотекстових ресурсах Elsevier, Springer Nature, Wiley, MDPI та BMC за 2021–2026 рр. Аналізували огляди, метааналізи, клінічні й ретроспективні дослідження щодо хронічного стресу, алоstaticного навантаження, посттравматичних проявів, бруксизму, скронево-нижньощелепних розладів, пародонтальних порушень, цукрового діабету 2-го типу та ортопедично-протетичних ускладнень. **Результати.** Узагальнення даних дозволило сформулювати інтегративну алоstaticну модель ендокринно-метаболичних і стоматогнатичних наслідків хронічного воєнного стресу. Показано, що тривала дія стресорів війни може реалізовуватися через нейроендокринну, метаболічну, імунізапальну, нейром'язову, больову, оклюзійно-механічну та соціально-поведінкову гілки. Нейроендокринна гілка пов'язана з дисрегуляцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі та змінами кортизолової відповіді; метаболічна — з погіршенням глікемічного контролю, цукровим діабетом 2-го типу, метаболічним синдромом, оксидативним стресом і системним запаленням; пародонтальна — з впливом стресу, кортизолу, порушення сну та поведінкових факторів на тканини пародонта. Нейром'язові та больові прояви включають бруксизм, кленчинг, скронево-нижньощелепні розлади, міофасціальний біль і центральну сенситизацію, а оклюзійно-протетичні наслідки — патологічне стирання зубів, сколи реставрацій і перевантаження ортопедичних конструкцій. **Висновки.** Хронічний стрес війни доцільно розглядати як міждисциплінарний чинник ризику, який поєднує ендокринно-метаболичні, імунізапальні та стоматогнатичні механізми і потребує розширеної оцінки пацієнта. **Ключові слова:** огляд; війна; хронічний стрес; алоstaticне навантаження; бруксизм; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Хронічний стрес під час війни є системним медико-соціальним чинником, який поєднує психоемоційні, нейроендокринні, метаболічні та поведінкові наслідки. На відміну від короткочасної гострої стресової реакції воєнний стрес часто має тривалий, повторюваний і непередбачуваний характер, який пов'язаний із травматичними негативними подіями, загрозою для життя, втратами близьких і рідних, вимушеним переміщенням,

невизначеністю та порушенням звичного способу життя [1–3]. Дані сучасних оглядів і метааналізів свідчать про те, що населення, яке проживає в умовах війни або збройного конфлікту, має підвищену поширеність депресії, тривоги та посттравматичних стресових розладів (ПТСР). Український контекст додатково підкреслює значущість травматичної експозиції, кумулятивної травми та здатності до психологічної адаптації у формуванні наслідків війни [1–5].

Однією із ключових проміжних ланок між хронічним стресом війни і соматичними наслідками є порушення сну. У військовослужбовців, біженців і вимушено переміщених осіб порушення сну часто поєднуються з ПТСР, тривогою, депресивними проявами та афективною дисрегуляцією [6, 7]. Порушення сну можуть підтримувати стан гіпервігильності, знижувати адаптаційні можливості організму, посилювати больову чутливість і сприяти формуванню поведінкових та нейром'язових реакцій, зокрема денного стискання зубів, бруксизму та напруження жувальних м'язів [6–9].

Концептуальною основою для пояснення таких змін є модель алостатичного навантаження. Алостаз відображає здатність організму підтримувати стабільність через адаптаційні зміни, тоді як тривала або надмірна активація стрес-реалізуючих систем може призводити до алостатичного перевантаження [10]. Центральне місце в цьому процесі посідає гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь (ГГН-вісь), кортизолова відповідь, симпатична активація, зміни імунзапальної реактивності та метаболічної регуляції [11, 12]. У цьому контексті кортизол, зокрема його довготривалі ретроспективні біомаркери, розглядається як один із потенційних показників хронічного стресового навантаження, а центральна сенситизація — як можливий механізм переходу психоемоційного напруження в хронічні соматичні та больові прояви [10–13].

Особливого значення набуває метаболічно-пародонтальна гілка наслідків хронічного стресу. Хронічний стрес війни може погіршувати метаболічний контроль через дисрегуляцію ГГН-осі, порушення сну, зміну харчової поведінки, зниження прихильності до лікування та посилення системного запалення. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) та метаболічним синдромом це може мати особливе значення, оскільки пародонтит і глікемічний контроль перебувають у двобічному взаємозв'язку, а пародонтальна терапія здатна впливати не лише на локальні пародонтальні показники, а й на окремі метаболічні параметри. Водночас психологічний стрес та тривожність самі по собі асоціюються з погіршенням самооцінки пародонтального здоров'я [14–18].

Стоматогнатична система (СГС) може розглядатися як одна з клінічних мішеней системної алостатичної дисрегуляції. Хронічний стрес і посттравматичні прояви здатні реалізовуватися через бруксизм, кленчинг, підвищення активності жувальних м'язів, скронево-нижньощелепні розлади (СНР), орофціальний біль, патологічне стирання зубів (ПС) і перевантаження ортопедичних конструкцій [19–21]. Для стоматолога-ортопеда важливо, що ПС не є самостійним доказом активного бруксизму, а протетичні ускладнення у пацієнтів із парадункціональним навантаженням потребують комплексної оцінки психоемоційного, нейром'язового, пародонтального й метаболічного статусу. Додатково в осіб, які були змушені переміститися внаслідок війни, стоматологічні наслідки можуть посилюватися через обмежений доступ до стоматологічної допомоги, стоматологічний біль і погіршення самооцінки стану порожнини рота [19–25].

Мета: узагальнити сучасні наукові дані щодо ролі хронічного воєнного стресу у формуванні алостатичного навантаження, метаболічної й імунзапальної дисрегуляції та їх зв'язку зі стоматогнатичними наслідками.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження стали сучасні наукові публікації, присвячені впливу хронічного стресу, алостатичного навантаження, посттравматичних проявів, порушень сну, бруксизму, СНР, ПС, пародонтальних порушень, ЦД 2-го типу та ортопедично-протетичних ускладнень. Пошук джерел проводили в базах PubMed/Medline, Epistemonikos, Scopus, Web of Science, Google Scholar та повнотекстових ресурсах Elsevier, Springer Nature, Wiley, MDPI і BMC за період 2021–2026 рр.

Пошукову стратегію формували за тематичними блоками з використанням англomовних ключових слів та їх поєднань: chronic stress, war stress, armed conflict, post-traumatic stress disorder, allostatic load, cortisol, sleep disturbances, bruxism, clenching, temporomandibular disorders, central sensitization, tooth wear, periodontitis, salivary cortisol, type 2 diabetes, glycemic control, periodontal therapy, prosthodontic complications, implant-supported prostheses, occlusal splints. Для поєднання пошукових термінів застосовували оператори AND та OR. До аналізу включали систематичні огляди, метааналізи, огляди літератури, консенсусні документи, клінічні та ретроспективні дослідження, що відповідали тематичним блокам і мали доступні DOI або PMID. Загалом за сформованою пошуковою стратегією було знайдено 112 публікацій, з яких після оцінки відповідності критеріям включення до остаточного аналізу увійшло 53 наукових джерела. На підставі узагальнення даних сформовано авторську інтегративну модель, у якій хронічний воєнний стрес розглядається як системний чинник впливу на СГС через алостатичне навантаження, нейроендокринну, метаболічну, імунзапальну, нейром'язову, больову, оклюзійно-механічну, пародонтальну, ортопедично-протетичну та соціально-поведінкову гілки.

Результати та обговорення

Алостатичне навантаження як патогенетична основа впливу хронічного стресу на стоматогнатичну систему

Хронічний стрес під час війни можна розглядати як стан тривалої активації адаптаційних систем організму в умовах повторюваної загрози, невизначеності, вимушеного переміщення, порушення сну та психотравматичного досвіду [1–9]. На відміну від гострої стресової реакції, яка має короткочасне пристосувальне значення, тривала дія воєнних стресорів може сприяти формуванню алостатичного навантаження — стану, за якого регуляторні системи функціонують у режимі надмірної або виснажливої активації [10].

Центральне місце в цьому процесі посідає ГГН-вісь, кортизолова відповідь, симпатична активація, імунзапальна реактивність і метаболічна регуляція [10–12]. Кортизол, зокрема його довготривалі ретроспективні біомаркери, може розглядатися як один із показників накопиченого стресового навантаження [12]. Водночас

хронічне психоемоційне напруження здатне впливати на центральні механізми больової модуляції, що створює передумови для соматизації, центральної сенситизації та хронізації больових проявів [13].

Стоматогнатична система є однією з клінічних мішеней такої системної дисрегуляції. Її функціонування залежить від узгодженої взаємодії жувальних м'язів, скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС), оклюзійних співвідношень, пародонта, твердих тканин зубів і ортопедичних конструкцій. Тому хронічний стрес війни може реалізовуватися через кілька взаємопов'язаних гілок: нейроендокринну, метаболічну, імунзапальну, нейром'язову, больову, оклюзійно-механічну, ортопедично-протетичну та соціально-поведінкову [10–18].

Особливого значення для ендокринологічного контексту набуває метаболічно-пародонтальна складова. Дисрегуляція стрес-реалізуючих систем, порушення сну, зміни харчової поведінки, системне запалення, ЦД 2-го типу та метаболічний синдром можуть посилювати пародонтальну вразливість і впливати на прогноз стоматологічного лікування [14–18]. Водночас бруксизм, кленчинг, СНР, орофасціальний біль, ПС і протетичні ускладнення можуть розглядатися як клінічні результати системної алостатичної дисрегуляції [19–25]. Алостатична модель ендокринно-метаболічних та стоматогнатичних наслідків хронічного воєнного стресу подана на рис. 1.

Схема демонструє, що хронічний воєнний стрес через алостатичне навантаження, нейроендокринну, імунзапальну та метаболічну дисрегуляцію може реалізовуватися через нейром'язово-больову, оклюзійно-механічну, пародонтально-метаболічну та ортопедично-протетичну гілки.

Нейром'язово-больові та оклюзійно-механічні наслідки

Одним із найбільш клінічно помітних проявів впливу хронічного стресу на СГС є зміна активності жувальних м'язів. У сучасному розумінні бруксизм розглядають не лише як шкідливу звичку або наслідок оклюзійних порушень, а і як повторювану активність жувальних м'язів, що може проявлятися стисканням

зубів або їх скреготінням, напруженням чи утриманням нижньої щелепи в певному положенні [19, 20]. Для клінічної практики важливо розмежовувати бруксизм сну та бруксизм неспання, оскільки вони мають різні механізми, зв'язок із психоемоційними чинниками та діагностичні підходи [20, 26–28].

Бруксизм неспання і кленчинг мають особливе значення в умовах хронічного воєнного стресу, оскільки вони можуть бути пов'язані з тривожністю, гіпервігільністю, емоційним контролем, посттравматичними проявами та поведінковими реакціями пацієнта. Денне стискання зубів може підтримувати тривале ізометричне напруження жувальних м'язів, м'язову втому, біль у скронево-жувальній ділянці, головний біль напруження, дискомфорт у СНЩС і відчуття стиснутих щелеп [26–29].

Посттравматичний компонент є важливою ланкою між хронічним стресом війни, бруксизмом і больовими проявами. У пацієнтів із ПТСР описано значну поширеність больових форм СНР, бруксизму неспання та бруксизму сну, а також зв'язок між тяжкістю посттравматичних стресових розладів, орофасціальним болем і парافункціональною активністю [21, 30–32]. Наведене вище дозволяє розглядати бруксизм і кленчинг у пацієнтів з бойовим або ветеранським анамнезом як можливий поведінково-м'язовий прояв тривалого травматичного напруження.

Больова складова цієї гілки пов'язана з тим, що хронічний стрес війни, тривожність, депресивні прояви, соматизація та порушення сну можуть змінювати сприйняття болю, його інтенсивність і тривалість. Одним із можливих механізмів є центральна сенситизація, за якої підвищується збудливість центральних больових шляхів і посилюється реакція на больові або навіть не больові подразники [13]. У таких умовах локальний м'язовий дискомфорт або епізодичний біль у ділянці СНЩС можуть переходити у хронічний орофасціальний больовий синдром [13, 30, 33].

Порушення сну виступає важливим посередником між хронічним стресом, ПТСР, бруксизмом і СНР. Недостатня якість сну може посилювати тривожність,

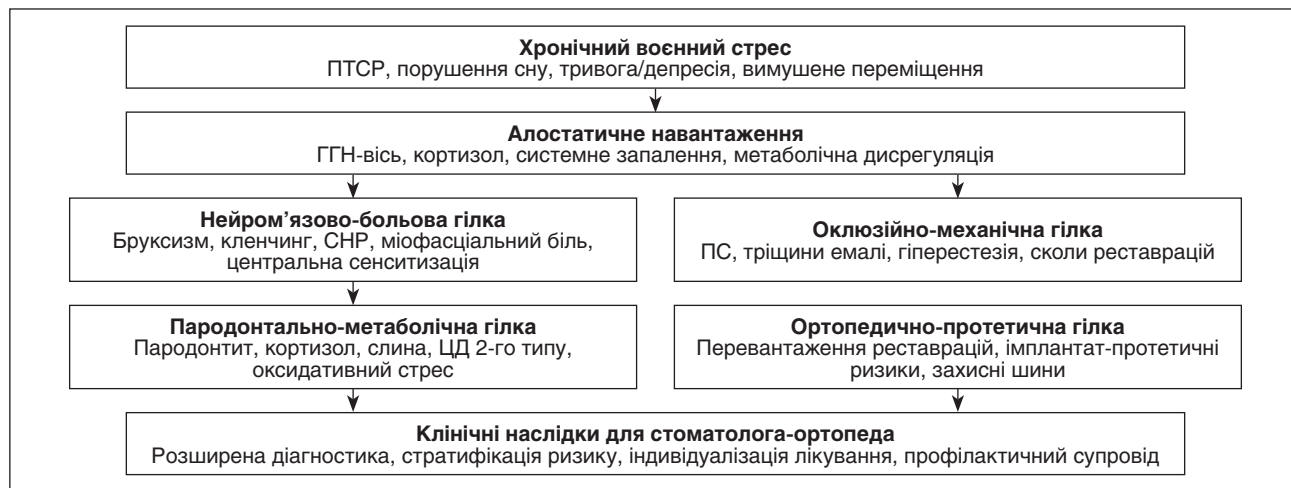


Рисунок 1. Алостатична модель ендокринно-метаболічних і стоматогнатичних наслідків хронічного воєнного стресу

знижувати адаптаційні можливості організму, підвищувати больову чутливість і підтримувати денне м'язове напруження. У пацієнтів із СНР порушення сну часто поєднуються з бруксизмом сну, бруксизмом неспанння, головним болем напруження та психологічним дистресом [6–8, 30, 33, 34].

Важливо підкреслити, що бруксизм, кленчинг і СНР не слід пояснювати виключно оклюзійними чинниками. Сучасні дані вказують на те, що частка оклюзії у виникненні бруксизму та орофасціального болю є обмеженою, тоді як психоемоційні, нейрофізіологічні, поведінкові та центральні больові механізми мають самостійне значення [20, 35]. Тому клінічна оцінка пацієнта з ознаками бруксизму, кленчингу або СНР має включати не лише аналіз оклюзійних контактів, а й оцінку сну, тривожності, посттравматичних проявів, м'язової болочості, головного болю напруження, ПС і стану реставрацій [13, 20, 26–35]. Оклюзійно-механічна гілка пов'язана з повторюваним парафункціональним навантаженням при бруксизмі, кленчингу і підвищеній активності жувальних м'язів. У таких умовах тверді тканини зубів, реставрацій, пародонт і СНЩС можуть зазнавати механічного впливу, що перевищує межі фізіологічної адаптації. Клінічно це проявляється ПС, тріщинами емалі, сколами реставрацій, гіперестезією, зміною оклюзійних співвідношень і зниженням функціональної стабільності СГС [22, 36–38].

Патологічне стирання є важливим, але неспецифічним маркером оклюзійно-механічного перевантаження, тому його не можна розглядати як самостійний доказ активного бруксизму. Воно може бути наслідком як поточного, так і минулого парафункціонального впливу, а також поєднувати атриційні, ерозивні, абразивні, харчові та гастроєзофагеальні чинники [22, 36, 37]. Для клінічної інтерпретації ПС важливо враховувати його ступінь, локалізацію, симетричність, динаміку, стан реставрацій, ознаки кленчингу, м'язову болочість та супутні прояви СНР. Стандартизована оцінка ПС за допомогою клінічних індексів дає змогу визначити тяжкість втрати твердих тканин, прогнозувати вплив на функцію СГС і обґрунтувати реставраційну тактику [37, 38]. Оклюзійно-механічне перевантаження особливо важливе у пацієнтів із наявними прямими або непрямими реставраціями. Парафункціональна активність може сприяти сколам кераміки, тріщинам композитних реставрацій, порушенню крайового прилягання, дебондингу, прискореному зношуванню матеріалів і перевантаженню опорних зубів [23, 39]. Тому ПС у пацієнтів із хронічним воєнним стресом має оцінюватися не ізольовано, а в контексті бруксизму сну, бруксизму неспанння, кленчингу, стану СНЩС, реставраційного анамнезу, гастроєзофагеальних, ерозивних, абразивних, харчових і поведінкових чинників [22, 36–39].

Пародонтально-метаболічна гілка: стрес, кортизол, цукровий діабет 2-го типу і тканини пародонта

Пародонтально-метаболічна гілка є однією з ключових для ендокринологічного трактування стоматогнатичних наслідків хронічного стресу війни. Тканини

пародонта чутливі до системних змін, оскільки перебіг пародонтального запалення залежить не лише від мікробного біоплівкового фактора, а й від стану імунної відповіді, мікроциркуляції, оксидативного стресу, метаболічного контролю та поведінкових чинників пацієнта [14–18].

Психологічний стрес, тривожність, депресивні прояви та порушення сну можуть погіршувати пародонтальне здоров'я як через поведінкові, так і через нейроендокринні механізми. Стрес може знижувати якість гігієни порожнини рота, порушувати режим харчування, підвищувати ймовірність куріння, відкладення стоматологічного лікування та нерегулярного відвідування лікаря. Водночас дисрегуляція ГГН-осі, зміни кортизолової відповіді та прозапальна активація можуть модифікувати місцеву імунну відповідь тканин пародонта [2, 18, 40].

Важливим біомаркерним напрямом є вивчення кортизолу слини. Оскільки кортизол відображає активність ГГН-осі, його рівень у слині може розглядатися як неінвазивний показник стрес-асоційованих змін. Сучасні огляди та клінічні дослідження підтверджують зв'язок між психологічним стресом, підвищеним рівнем слинного кортизолу та пародонтитом [41, 42]. Водночас кортизол не є самодостатнім маркером пародонтального ризику, оскільки його рівень залежить від часу забору, циркадних коливань, супутніх захворювань, медикаментозної терапії та методики визначення. У цьому контексті слинний кортизон розглядають як потенційну альтернативу або додатковий маркер тяжкості пародонтиту, однак цей напрям потребує подальшої валідації [43]. Метаболічний компонент цієї гілки найбільш виражено проявляється у пацієнтів із ЦД 2-го типу та метаболічним синдромом. Хронічний стрес може погіршувати глікемічний контроль через порушення сну, зміну харчової поведінки, зниження прихильності до лікування, системне запалення та нейроендокринну дисрегуляцію [1, 2]. Водночас ЦД 2-го типу є одним із найважливіших системних чинників, які модифікують перебіг пародонтиту. Порушення глікемічного контролю може посилювати пародонтальне запалення, тоді як активний пародонтит підтримує системний запальний фон і може ускладнювати досягнення належного метаболічного контролю [14, 16]. Особливе клінічне значення має вплив пародонтального лікування на метаболічні показники. Дані сучасних оглядів свідчать, що нехірургічна пародонтальна терапія у пацієнтів із ЦД 2-го типу та пародонтитом може поліпшувати пародонтальний статус і сприяти помірному поліпшенню глікемічних індексів [14, 16]. Крім того, пародонтальне лікування може впливати не лише на локальні пародонтальні показники, а й на окремі параметри метаболічного синдрому [15]. Практичний вимір цієї взаємодії доповнюють рекомендації щодо навчання пацієнтів із поєднанням цукрового діабету та пародонтиту, оскільки контроль глікемії, гігієна порожнини рота, регулярність спостереження та прихильність до лікування мають спільне значення для ендокринолога і стоматолога [17].

Оксидативний стрес є ще однією ланкою між метаболічними порушеннями та пародонтальним запаленням. У пацієнтів із ЦД 2-го типу підвищене оксидативне навантаження може посилювати ушкодження тканин пародонта, підтримувати запальну відповідь і знижувати регенераторний потенціал. Окремі дані свідчать, що антиоксидантна підтримка як доповнення до пародонтальної терапії може поліпшувати окремі пародонтальні показники, однак вона не повинна замінювати базову пародонтальну терапію, контроль глікемії та корекцію поведінкових чинників [9, 44]. Додаткові ад'ювантні підходи, зокрема пробіотики, також розглядаються в контексті модифікації пародонтального лікування, проте їх роль залишається допоміжною [45].

Для стоматолога-ортопеда пародонтально-метаболічна гілка має безпосереднє практичне значення. Пародонтальна стабільність визначає прогноз опорних зубів, можливість проведення реставраційного лікування, вибір конструкції, межі препарування та довгострокову стабільність протезів. Якщо хронічний стрес поєднується з ЦД 2-го типу, активним пародонтитом, порушенням сну та парафункціональним навантаженням, ризик ускладнень зростає через одночасну дію запальної, метаболічної та механічної ланок [14–18, 41–44].

Ортопедично-протетичні та соціально-поведінкові наслідки

Ортопедично-протетичні наслідки хронічного стресу війни формуються на перетині нейром'язових, оклюзійно-механічних, пародонтальних та метаболічних механізмів. Для стоматолога-ортопеда важливим є не лише факт наявності бруксизму або кленчингу, а й ступінь парафункціонального навантаження, стан твердих тканин зубів, пародонта, СНЩС, наявних реставрацій та імплантат-протетичних конструкцій. У пацієнтів із хронічним стресом ці чинники можуть поєднуватися й підвищувати ризик технічних, біологічних і функціональних ускладнень [20, 23, 24, 39, 46, 47].

Прямі та непрямі реставрації в пацієнтів із бруксизмом можуть мати підвищений ризик ускладнень через повторюване механічне навантаження, сколи, тріщини, зношування матеріалів, порушення крайового прилягання або втрату адгезивної фіксації [23]. У таких випадках вибір матеріалу, дизайн реставрації, товщина конструкції, характер оклюзійних контактів та режим подальшого спостереження мають визначатися з урахуванням парафункціонального ризику. Водночас протетичне лікування не повинно розглядатися як метод лікування бруксизму, а має бути спрямоване на відновлення функції та структури з урахуванням підвищеного біомеханічного ризику [20, 23].

Імплантат-протетичні конструкції у пацієнтів з бруксизмом становлять окрему клінічну проблему. На відміну від природних зубів імплантати не мають періодонтальної зв'язки, тому механізми пропріоцепції та амортизації навантаження є обмеженими. За умов повторюваного парафункціонального навантаження це може підвищувати ризик біомеханічних ускладнень,

зокрема послаблення або перелому гвинтів, сколів кераміки, перелому компонентів конструкції, перевантаження кісткової тканини та втрати імплантату [24, 46]. Водночас ризик ускладнень не визначається лише наявністю бруксизму: важливими залишаються кількість імплантатів, тип конструкції, матеріал реставрації, стан пародонта, гігієна та регулярність підтримувальних візитів [24, 46, 47]. Оклюзійні шини є одним із практичних інструментів контролю наслідків бруксизму та захисту реставрацій або протетичних конструкцій. Їх слід розглядати не як метод усунення причини бруксизму, а як засіб зменшення механічного впливу на зуби, реставрації, імплантат-протетичні конструкції та м'язово-суглобовий комплекс. Сучасні цифрові підходи до виготовлення шин можуть підвищувати точність проектування, повторюваність конструкцій і контроль їх адаптації, однак ефективність шин залежить від правильного вибору показань, конструкції, оклюзійної схеми, прихильності пацієнта та регулярного моніторингу [47].

Соціально-поведінкова гілка доповнює біологічні механізми впливу хронічного воєнного стресу на СГС. В умовах війни стоматогнатичні наслідки можуть формуватися не лише через ГН-вісь, кортизолову відповідь, бруксизм або метаболічні порушення, а й через зміну повсякденної поведінки пацієнта, вимушене переміщення, фінансові труднощі, мовні та організаційні бар'єри, порушення регулярності профілактичних оглядів і відкладення стоматологічного лікування [1–9, 25, 50, 51].

У групах людей, які через війну були змушені переміститися, психоемоційний дистрес може поєднуватися з погіршенням доступу до стоматологічної допомоги. Дані щодо українських біженців вказують на те, що стрес, тривожність та депресивні прояви можуть асоціюватися зі стоматологічним болем, гіршою самооцінкою стану зубів і ясен, нереалізованою потребою в лікуванні та невдалими спробами отримати стоматологічну допомогу [25]. У ширшому контексті біженці частіше мають карієс і пародонтальні проблеми [50]. Поведінкові зміни в умовах хронічного стресу можуть включати погіршення індивідуальної гігієни порожнини рота, зміну харчування, куріння, нерегулярний сон, самолікування, пропуски підтримувальної пародонтальної терапії та відтермінування протетичного лікування. У пацієнтів із ЦД 2-го типу такі зміни можуть додатково погіршувати глікемічний контроль і посилювати пародонтальну вразливість, а в пацієнтів із бруксизмом або кленчингом — збільшувати ризик м'язового болю, стирання зубів і реставраційних ускладнень [14–18, 40–45]. У контексті медицини катастроф перспективними є організаційні моделі, що полегшують доступ до стоматологічної допомоги в умовах переміщення населення, віддаленості населених пунктів або обмеженої інфраструктури [51]. Узагальнення основних патогенетичних гілок хронічного воєнного стресу, їх стоматогнатичних проявів і клінічного значення наведено в табл. 1.

Узагальнення проаналізованих джерел дозволяє розглядати хронічний стрес під час війни як системний патогенетичний фон, що впливає на СГС через взаємодію

Таблиця 1. Патогенетичні гілки хронічного воєнного стресу та їх стоматогнатичні наслідки

Патогенетичний блок	Основні механізми	Стоматогнатичні прояви	Клінічне значення	Джерела
Воєнний/пост-травматичний стрес	ПТСР, тривога, депресія, порушення сну, гіпервігільність	Бруксизм, кленчинг, СНР, орофасціальний біль	Скринінг стресу, сну, ПТСР і стоматологічного болю	[1, 4–9, 25]
Алостатичне навантаження	ГГН-вісь, кортизол, симпатикотонія, системне запалення	Багаторівнева дисрегуляція СГС	Пояснює багатофакторність порушень	[2, 3, 10–13]
Нейром'язово-больова гілка	Бруксизм сну, бруксизм неспання, кленчинг, центральна сенситизація	М'язова втома, міофасціальний біль, болючі СНР	Оцінка сну, денного стискання, болю; за потреби ЕМГ/ЕМА	[19, 20, 26–35]
Оклюдійно-механічна гілка	Парафункціональне навантаження, атриція, ерозія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	ПС, тріщини емалі, гіперестезія, сколи	ПС не є самостійним доказом активного бруксизму	[22, 36–39]
Пародонтальна гілка	Кортизол слини, кортизон, імунозапальна дисрегуляція	Гінгівіт, пародонтит, кровоточивість	Контроль пародонта при стресі та поведінкових ризиках	[17, 18, 40–43]
Метаболічна гілка	ЦД 2-го типу, HbA1c, метаболічний синдром, оксидативний стрес	Пародонтальна вразливість, гірша відповідь на терапію	Врахування глікемічного контролю перед лікуванням	[14–17, 44, 45]
Ортопедично-протетична гілка	Перевантаження реставрацій, коронок, мостів, імплантатів	Сколи, дебондинг, переломи компонентів	Індивідуалізація матеріалів, оклюдійної схеми, шинування	[23, 24, 46–59]
Соціально-поведінкова гілка	Вимушене переміщення, бар'єри доступу, зниження прихильності	Стоматологічний біль, переривання профілактики	Травма-інформований підхід і підтримувальна терапія	[25, 50, 51]

нейроендокринних, метаболічних, імунозапальних, нейром'язових, больових, оклюдійно-механічних, ортопедично-протетичних і соціально-поведінкових механізмів.

Висновки

1. Обґрунтовано системний характер впливу хронічного стресу війни на організм людини, який реалізується через механізм алостатичного перевантаження. Тривала активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, нейроендокринна дисрегуляція та системний прозапальний фон є універсальним патогенетичним тригером, який трансформує психоемоційне напруження у соматичні та стоматогнатичні порушення.

2. Доведено мультифакторну природу стрес-асоційованих змін у стоматогнатичній системі. Клінічні прояви, такі як бруксизм сну та неспання, кленчинг, скронево-нижньощелепні розлади та міофасціальний біль, є наслідком центральної сенситизації, порушень архітекτονіки сну та психоемоційного дистресу, що зміщує парадигму їхнього сприйняття з локально-оклюдійних чинників на центральні нейрогуморальні механізми.

3. Концептуалізовано неспецифічність патологічного стирання зубів як ізолюваного маркера парафункцій. Встановлено, що патологічне стирання зубів в умовах воєнного стану є інтегральним результатом синергетичної дії оклюдійно-механічного перевантаження, ерозивних, абразивних та поведінкових факторів, що потребує застосування стандартизованих індексів оцінки та диференційної діагностики для уникнення діагностичних помилок.

4. Розкрито двобічний патогенетичний зв'язок у метаболічно-пародонтальній гілці. Хронічний стрес війни опосередковано (через поведінкові ризики, куріння, гіперкортизолемію) та безпосередньо (через посилення оксидативного стресу та прозапального статусу) погіршує глікемічний контроль у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом, що лінійно збільшує вразливість тканин пародонта та знижує ефективність стандартної терапії.

5. Визначено високий біомеханічний ризик в ортопедичній стоматології. Поєднання хронічного стресу з парафункціональною активністю жувальних м'язів та метаболічною дисрегуляцією суттєво підвищує частоту технічних (сколи, дебондинг, переломи гвинтів) та біологічних ускладнень реставрацій та імплант-протетичних конструкцій, що обґрунтовує необхідність превентивного застосування захисних оклюдійних шин (зокрема, виготовлених за цифровими протоколами).

6. Обґрунтовано необхідність зміни клінічного підходу на травма-інформований та міждисциплінарний. Військовий, ветеранський або пов'язаний із вимушеним переміщенням анамнез пацієнтів має розглядатися як самостійний модифікатор стоматологічного ризику. Перспективним напрямом подальших досліджень є валідація неінвазивних біомаркерів стресу, зокрема співвідношення кортизолу та кортизону в слині і його динаміки, для ретроспективної оцінки алостатичного навантаження та прогнозування стабільності результатів комплексного стоматологічного лікування.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Список літератури

1. Bobryk M. Chronic stress during war and its metabolic consequences. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2024;(4):86. doi: 10.30978/CEES-2024-4-86.
2. Lim ICZY, Tam WWS, Chudzicka-Czupala A, McIntyre RS, Teopiz KM, Ho RC, et al. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress in war- and conflict-afflicted areas: a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:978703. doi: 10.3389/fpsyt.2022.978703.
3. Silwal S, Westerlund M, Osokina O, Ivnyev B, Ahramo K, Ortin-Peralta A, et al. Mental health of Ukrainian children and youth during the Russian-Ukrainian war: a scoping review. *BMJ Glob Health*. 2026;11(3):e020506. doi: 10.1136/bmjgh-2025-020506.
4. Serdiuk O, Burlaka V, Markovska A, Smith C, Panok V, Klochkov V, et al. Trauma exposure and risk of post-traumatic stress disorder among youth and young adults during the Russia-Ukraine war. *J Affect Disord*. 2025;391:119944. doi: 10.1016/j.jad.2025.119944.
5. Lotzin A, Morozova-Larina O, Paetow A, Schratz L, Keller V, Zarubin I, et al. Resilient coping during the Russian-Ukrainian war: Does it buffer the effects of cumulative trauma on ICD-11 posttraumatic stress disorder symptoms? *Compr Psychiatry*. 2025;140:152592. doi: 10.1016/j.comppsy.2025.152592.
6. Farhadian N, Moradi A, Nami M, Kazemi K, Ghadami MR, Ahmadi A, et al. The nexus between sleep disturbances and mental health outcomes in military staff: a systematic review. *Sleep Sci*. 2022;15(3):356-362. doi: 10.5935/1984-0063.20220063.
7. Baskaran A, Marogi E, Bitar R, Attarian H, Saadi A. Improving sleep health among refugees: a systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2023;13(2):e200139. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200139.
8. Messman BA, Fentem A, Compton SE, Griffith EL, Blumenthal H, Contractor AA, et al. The role of affect in associations between sleep disturbances and posttraumatic stress disorder symptoms: a systematic review. *Sleep Med*. 2023;110:287-296. doi: 10.1016/j.sleep.2023.08.025.
9. Alpay EH. Post-displacement mental health among Syrian refugees: a systematic review and meta-analysis comparing Middle Eastern and European host contexts across time. *J Affect Disord*. 2026;121959. doi: 10.1016/j.jad.2026.121959.
10. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic load and its impact on health: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2021;90(1):11-27. doi: 10.1159/000510696.
11. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*. 2023;12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726.
12. Phillips R, Krauter AK, McDermott B, Lupien S, Samyay Z. Human nail cortisol as a retrospective biomarker of chronic stress: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;123:104903. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104903.
13. Takeuchi T, Hashimoto K, Koyama A, Asakura K, Hashizume M. The association of central sensitisation with depression, anxiety, and somatic symptoms: a cross-sectional study of a mental health outpatient clinic in Japan. *Life (Basel)*. 2024;14(5):612. doi: 10.3390/life14050612.
14. Kang S, Liu ZY, Yuan HH, Wang SM, Pan GG, Wei W, et al. The impact of different states of type 2 diabetes when stratified by baseline HbA1c on the periodontal outcomes of non-surgical periodontal treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Dent Hyg*. 2024;22(2):401-413. doi: 10.1111/ihd.12789.
15. Simonelli A, Citterio F, Falcone F, D'Aiuto F, Sforza NM, Corrao S, et al. Effect of periodontal treatment on metabolic syndrome parameters: a systematic review. *Oral Dis*. 2025;31(12):3272-3281. doi: 10.1111/odi.70018.
16. Delgado Castromonte HEE, Jaramillo AP, Vera W, Martinez Becerra M, Hernandez Jiménez JS, Alcalá A, et al. Impact of periodontal interventions on glycemic indices and periodontal status among adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2025;17(11):e97692. doi: 10.7759/cureus.97692.
17. Cai M, Lai W, Peng W, Chen J, Zou P. Evidence-based summary and clinical practice suggestions of health education for diabetes mellitus with periodontitis. *BMC Oral Health*. 2026 May 13. doi: 10.1186/s12903-026-08527-9.
18. Aggarwal K, Gupta J, Kaur RK, Bansal D, Jain A. Effect of anxiety and psychologic stress on periodontal health: a systematic review and meta-analysis. *Quintessence Int*. 2022;53(2):144-154. doi: 10.3290/j.qi.b2091191.
19. Pavlou IA, Spandidos DA, Zoumpouris V, Papakosta VK. Neurobiology of bruxism: the impact of stress. *Biomed Rep*. 2024;20(4):59. doi: 10.3892/br.2024.1747.
20. Manfredini D, Ahlberg J, Lobbezoo F. Bruxism definition: past, present, and future — what should a prosthodontist know? *J Prosthet Dent*. 2022;128(5):905-912. doi: 10.1016/j.prosdent.2021.01.026.
21. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Fiorillo L, Cervino G, Cicciù M. Post-traumatic stress, prevalence of temporomandibular disorders in war veterans: systematic review with meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2023;50(10):1101-1109. doi: 10.1111/joor.13535.
22. Bronkhorst H, Kalaykova S, Huysmans MC, Loomans B, Pereira-Cenci T. Tooth wear and bruxism: a scoping review. *J Dent*. 2024;145:104983. doi: 10.1016/j.jdent.2024.104983.
23. Al-Talib T, Goodman X, Ziada H, Abubakr NH. Bruxism and direct and indirect restorations failure: a scoping review. *J Dent*. 2025;157:105738. doi: 10.1016/j.jdent.2025.105738.
24. Häggman-Henrikson B, Ali D, Aljamal M, Chrcanovic BR. Bruxism and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2024;51(1):202-217. doi: 10.1111/joor.13567.
25. Ponomarenko M, Kaifje A. Oral health, stress and barriers accessing dental health care among war-affected Ukrainian refugees in Germany. *BMC Oral Health*. 2023;23:804. doi: 10.1186/s12903-023-03513-x.
26. Stanic N, Baram S, Nykänen L, List T, Bracci A, Svensson P, et al. Exploring the relationship between muscle activity, jaw behaviour and pain. *Sci Rep*. 2025;15(1):35029. doi: 10.1038/s41598-025-22184-y.
27. Stanic N, Saracutu OI, Colonna A, Wu W, Manfredini D, Häggman-Henrikson B. Awake bruxism prevalence across populations: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2025;25(3):102171. doi: 10.1016/j.jebdp.2025.102171.
28. Asami K, Fujisawa M, Saito-Murakami K, Miura S, Fujita T, Imamura Y, et al. Assessment of awake bruxism-combinational analysis of ecological momentary assessment and electromyography. *J Prosthodont Res*. 2024;68(1):166-171. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_22_00289.
29. Schmitter M, Del Hougne M, Karman C, Kuwert G, Hopfener K. Instrumental assessment of the association between sleep and awake bruxism in a general dental practice. *Clin Oral Investig*. 2026;30(5):178. doi: 10.1007/s00784-026-06862-3.

30. Dupare AS, Motwani M, Panchbhai A, Sukhadeve V, Taya-de C, Bhalerao SV. Bruxism, sleep quality, anxiety disorders, and tension-type headache in temporomandibular joint disorders: a systematic review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2025;17(Suppl 5):S3474-S3476. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1251_25.
31. Knibbe W, Lobbezoo F, Voorendonk EM, Visscher CM, de Jongh A. Prevalence of painful temporomandibular disorders, awake bruxism and sleep bruxism among patients with severe post-traumatic stress disorder. *J Oral Rehabil.* 2022;49(11):1031-1040. doi: 10.1111/joor.13367.
32. Solis ACO, Corchs F, Duran ÉP, Silva C, Del Real N, Araújo ÁC, et al. Self-reported bruxism in patients with post-traumatic stress disorder. *Clin Oral Investig.* 2024;28(2):152. doi: 10.1007/s00784-024-05534-4.
33. Limrachtamorn T. Temporomandibular disorders in a tertiary clinic: associations with pain, chronicity, sleep versus awake bruxism, and psychological factors — a retrospective study. *J Oral Facial Pain Headache.* 2026;40(1):106-118. doi: 10.22514/jofph.2026.010.
34. Knibbe W, Visscher CM, Lobbezoo F. Exploring post-traumatic stress among patients at a clinic for orofacial pain and dysfunction. *J Dent.* 2025;156:105656. doi: 10.1016/j.jdent.2025.105656.
35. Boscolo N, Nascimento GG, Leite FRM, Horta BL, Svensson P, Demarco FF. Role of occlusal factors on probable bruxism and orofacial pain: data from the 1982 Pelotas birth cohort study. *J Dent.* 2021;113:103788. doi: 10.1016/j.jdent.2021.103788.
36. Dhaliwal G, Ouanounou A. Tooth surface loss: causes, management, and prevention. *Quintessence Int.* 2024;55(6):504-513. doi: 10.3290/j.qi.b5223649.
37. Nota A, Pittari L, Paggi M, Abati S, Tecco S. Correlation between bruxism and gastroesophageal reflux disorder and their effects on tooth wear: a systematic review. *J Clin Med.* 2022;11(4):1107. doi: 10.3390/jcm11041107.
38. Lorens M, Tomaszewska I. Methods for assessing and measuring tooth wear-applications in clinical research and a comparison of the Basic Erosive Wear Examination, Tooth Wear Index and Tooth Wear Evaluation System Version 2.0. *J Oral Rehabil.* 2026;53(2):568-578. doi: 10.1111/joor.70104.
39. Bartlett D, O'Toole S. Tooth wear: best evidence consensus statement. *J Prosthodont.* 2021;30(S1):20-25. doi: 10.1111/jopr.13312.
40. Alagarda-Lauwers B, Peñarrubia-Martínez L, García-Selva M, González-Angulo E, Cases-Sánchez A, Fons-Badal C. Psychological disorders and their influence on the development of periodontal disease in adolescents: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2026;31(3):e478-e484. doi: 10.4317/medoral.27999.
41. Al-Ak'hali MS, Al-Moraissi EA, Fageeh HN, Alakhali HS, Peeran SW, Khurayzi TA, et al. Are salivary cortisol levels elevated in periodontitis patients experiencing stress compared to those without stress? A systematic review and meta-analysis. *J Contemp Dent Pract.* 2025;26(2):206-216. doi: 10.5005/jp-journals-10024-3819.
42. Hingorjo MR, Owais M, Siddiqui SU, Nazar S, Ali YS. The impact of psychological stress on salivary cortisol levels in periodontitis patients: a case-control study. *BMC Oral Health.* 2025;25(1):276. doi: 10.1186/s12903-024-05017-8.
43. Dimitrov D, Mlachkova A, Dosseva-Panova V. Salivary cortisone as a potential alternative to cortisol in periodontitis severity assessment. *Int J Mol Sci.* 2026;27(2):805. doi: 10.3390/ijms27020805.
44. Mizutani K, Buranasin P, Mikami R, Takeda K, Kido D, Watanabe K, et al. Effects of antioxidant in adjunct with periodontal therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1304. doi: 10.3390/antiox10081304.
45. Hardan L, Bourgi R, Cuevas-Suárez CE, Flores-Rodríguez M, Omaña-Covarrubias A, Nicastro M, et al. The use of probiotics as adjuvant therapy of periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmaceutics.* 2022;14(5):1017. doi: 10.3390/pharmaceutics14051017.
46. Ionfrida JA, Stiller HL, Kämmerer PW, Walter C. Dental implant failure risk in patients with bruxism — a systematic review and meta-analysis of the literature. *Dent J (Basel).* 2025;13(1):11. doi: 10.3390/dj13010011.
47. Barboza EP, Caretta C, Eigo A, Rodrigues D. An umbrella review of the role of bruxism in the failure of implant-supported prostheses. *J Prosthet Dent.* 2026;135(2):318.e1-318.e8. doi: 10.1016/j.prosdent.2025.08.035.
48. Larsson A, Manuh J, Chrcanovic BR. Risk factors associated with failure and technical complications of implant-supported single crowns: a retrospective study. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9):1603. doi: 10.3390/medicina59091603.
49. Saini RS, Kaur K, Mosaddad SA, Heboyan A. Comparison of digital splints versus traditional splints for bruxism management: a systematic review. *BDJ Open.* 2026;12(1):48. doi: 10.1038/s41405-026-00438-9.
50. Banihashem Rad SA, Esteves Oliveira M, Maklennan A, Castiglia P, Campus G. Higher prevalence of dental caries and periodontal problems among refugees: a scoping review. *J Glob Health.* 2023;13:04111. doi: 10.7189/jogh.13.04111.
51. Yakubova II, Makarenko MV, Krupnyk NM, Krupnyk AA. Cost-benefit analysis of mobile dental clinics in remote areas of Ukraine. *Pol Merkuri Lekarski.* 2025;53(6):803-808. doi: 10.36740/Merkur202506114.

Отримано/Received 24.03.2025

Рецензовано/Revised 15.06.2026

Прийнято до друку/Accepted 25.06.2026

Information about authors

O.B. Belikov, MD, Professor, Department of Prosthetic Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: belikov@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8828-6311>
O.I. Roshchuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Prosthetic Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: roshchuk@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1877-1546>
N.I. Belikova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Prosthetic Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: belikova@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2304-2089>
I.G. Biryuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: biryuk.igor@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0001-8171-2808>
M.V. Dikal, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: dikalmariana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9787-6193>

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

Information about funding. The article was prepared as part of self-financing.

O.B. Belikov, O.I. Roschuk, N.I. Belikova, I.G. Biryuk, M.V. Dikal
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Chronic stress during war and its endocrine-metabolic and stomatognathic consequences (a literature review)

Abstract. Background. Chronic stress during war is a systemic medical and social factor that may affect psycho-emotional status, neuroendocrine, metabolic and immunoinflammatory regulation, and the stomatognathic system functioning. The purpose was to summarize current scientific data on the role of chronic war-related stress in the development of allostatic load, metabolic and immunoinflammatory dysregulation, and their association with stomatognathic consequences. **Materials and methods.** A literature review with elements of a systematized search was conducted in PubMed/MEDLINE, Epistemonikos, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and full-text resources of Elsevier, Springer Nature, Wiley, MDPI and BMC for 2021–2026. Reviews, meta-analyses, clinical and retrospective studies on chronic stress, allostatic load, post-traumatic manifestations, bruxism, temporomandibular disorders, periodontal disorders, type 2 diabetes mellitus and prosthodontic complications were analyzed. **Results.** Data synthesis enabled the development of an integrative allostatic model of endocrine-metabolic and stomatognathic consequences of chronic war-related stress. Prolonged exposure to war stressors may act through

neuroendocrine, metabolic, immunoinflammatory, neuromuscular, pain-related, occlusal-mechanical and socio-behavioral pathways. The neuroendocrine pathway is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and altered cortisol response; the metabolic pathway is linked to impaired glycemic control, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, oxidative stress and systemic inflammation; and the periodontal pathway is associated with the effects of stress, cortisol, sleep disturbances and behavioral factors on periodontal tissues. Neuromuscular and pain-related manifestations include bruxism, clenching, temporomandibular disorders, myofascial pain and central sensitization, whereas occlusal-prosthodontic consequences include pathological tooth wear, restoration chipping and overload of prosthodontic constructions. **Conclusions.** Chronic war-related stress should be considered an interdisciplinary risk factor that combines endocrine-metabolic, immunoinflammatory, and stomatognathic mechanisms and requires an expanded patient assessment.

Keywords: review; war; chronic stress; allostatic load; bruxism; type 2 diabetes mellitus

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



AKSIMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

Ліцензія МОЗ України: серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я